

Liane Marcia Rossi

**NOVOS COMPLEXOS BINUCLEARES DE COBRE DE
RELEVÂNCIA BIOINORGÂNICA**

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação em Química,
Departamento de Química,

Universidade Federal de Santa Catarina,

como requisito para a obtenção do grau de Doutor em Química.

Área de concentração: Química Inorgânica

Orientador: Prof. Dr. Ademir Neves

Florianópolis

Departamento de Química da UFSC

2001



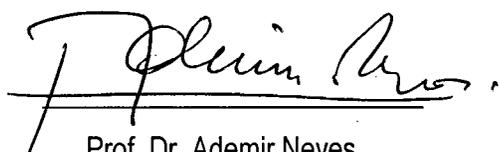
03358091

NOVOS COMPLEXOS BINUCLEARES DE COBRE DE RELEVÂNCIA BIOINORGÂNICA

Tese apresentada por

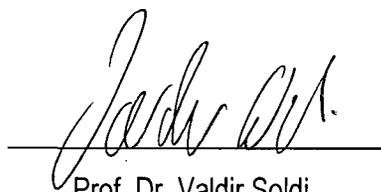
Liane Marcia Rossi

Esta tese foi julgada e aprovada em sua forma final para a obtenção do título de Doutor em Química.



Prof. Dr. Ademir Neves

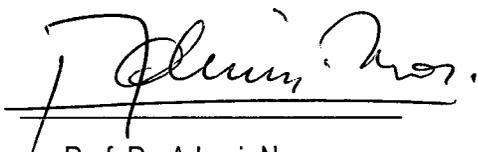
Orientador



Prof. Dr. Valdir Soldi

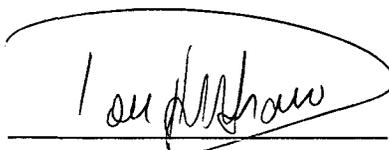
Coordenador do Curso

Banca examinadora:



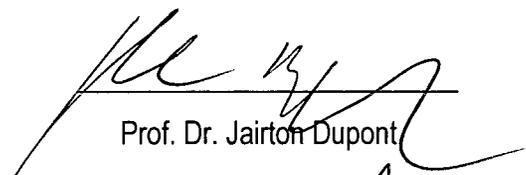
Prof. Dr. Ademir Neves

UFSC



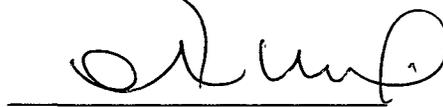
Prof. Dr. Douglas Wagner Franco

USP-São Carlos



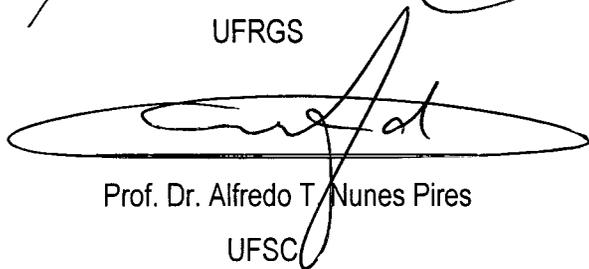
Prof. Dr. Jairton Dupont

UFRGS



Prof. Dr. César Zucco

UFSC



Prof. Dr. Alfredo T. Nunes Pires

UFSC



Prof. Dr. Bruno Szpoganicz

UFSC

Florianópolis, 30 de março de 2001

AGRADECIMENTOS

Gostaria de poder agradecer a cada pessoa, que de alguma forma esteve próxima durante todos estes anos de estudo; e especialmente àquelas que aceitaram e apoiaram a minha opção. Deixo aqui registrado o meu sincero agradecimento a(o):

- Prof. Dr. Ademir Neves pela receptividade, paciência e orientação;
- Prof^a. Yeda Pinheiro-Dick por me fazer despertar o interesse pela pesquisa em química;
- Prof. Dr. Marcos Aires de Brito, Prof. Dr. Augusto S. Ceccato e demais colegas do LABINC pelas sugestões e colaborações;
- Prof. Dr. Ivo Vencato e Adailton J. Bortoluzzi pelas análises de raios X, apoio e amizade;
- Prof. Dr. Antônio S. Mangrich pelas análises de RPE, estímulo e amizade;
- Prof. Dr. Valderes Drago pelas medidas magnéticas;
- Prof. Dr. Bruno Szpoganicz pelas análises de equilíbrio químico;
- Prof. Dr. Wolfgang Haase pela receptividade e medidas magnéticas;
- Prof. Dr. Franc Meyer pela receptividade e síntese do composto de cobre(I);
- Rosmari Hörner por dar continuidade ao meu trabalho;
- Demais professores e funcionários do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina;
- CNPq pela concessão da bolsa de estudo e recursos financeiros que possibilitaram a realização deste trabalho;
- Meus amigos Marciela, Maurício, Alessandra e Fernando pelos entendimentos e desentendimentos;
- Hugo Alaluf pelo apoio durante grande parte deste trabalho;
- Minha mãe, meu pai (*i.m.*) e minhas irmãs pelo estímulo e apoio em todos os momentos.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS BINUCLEARES COMO MODELOS ESTRUTURAIS PARA METALOENZIMAS DE COBRE.....	16
1.1– Introdução.....	17
1.1.1 – A química Bioinorgânica do Cobre.....	18
1.1.1.1 – Hemocianina.....	19
1.1.1.2 – Tirosinase.....	20
1.1.1.3 – Catecol Oxidase.....	22
1.1.2 – Modelos Estruturais Relevantes para Metaloenzimas de Cobre.....	25
1.2 – Objetivos.....	27
1.3 – Seção Experimental.....	28
1.3.1 – Materiais.....	28
1.3.2 – Métodos.....	28
1.3.2.1 – Espectroscopia no Infravermelho.....	28
1.3.2.2 – Ressonância Magnética Nuclear.....	28
1.3.2.3 – Análise Elementar.....	29
1.3.2.4 – Condutividade.....	29
1.3.2.5 – Espectroscopia Eletrônica.....	29
1.3.2.6 – Eletroquímica.....	29
1.3.2.7 – Ressonância Paramagnética Eletrônica.....	30
1.3.2.8 – Medidas Magnéticas.....	30
1.3.2.9 – Difratomia de Raios X.....	31
1.3.2.10–Titulação Potenciométrica.....	31
1.3.3 – Síntese dos Ligantes.....	32
1.3.3.1 – Síntese do Ligante <i>N,N'</i> -bis(2-hidroxibenzil)- <i>N,N'</i> -bis(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina (H ₃ BBPPNOL).....	32
1.3.3.2 – Síntese do Ligante <i>N</i> -(2-hidroxibenzil)- <i>N,N',N'</i> -tris(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina (H ₂ BTPPNOL).....	34

1.3.3.3	– Síntese do ligante <i>N,N,N',N'</i> -tetraquis(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina (HTPPNOL).....	37
1.3.4	– Síntese dos Complexos.....	38
1.3.4.1	– Síntese do Complexo $[Cu_2(H_2BBPPNOL)(\mu-CH_3COO)(H_2O)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ (1).....	38
1.3.4.2	– Síntese do Complexo $[Cu_2(H_2BBPPNOL)(\mu-CH_3COO)(\mu-CIO_4)]CIO_4 \cdot H_2O \cdot EtOAc$ (2)	39
1.3.4.3	– Síntese do Complexo $[Cu_2(HBBPPNOL)(H_2O)_4](CIO_4)_2 \cdot 2CH_3OH$ (3).....	40
1.3.4.4	– Síntese do Complexo $[Cu_2(HBTPPNOL)(\mu-CH_3COO)](CIO_4)_2$ (4).....	41
1.3.4.5	– Síntese do Complexo $[Cu_2(TPPNOL)(\mu-CH_3COO)](CIO_4)_2$ (5).....	42
1.4	– Resultados e Discussão.....	44
1.4.1	– Síntese dos Ligantes.....	44
1.4.2	– Síntese dos Complexos.....	45
1.4.3	– Estrutura Cristalina dos Complexos.....	45
1.4.3.1	– Estrutura Cristalina do Complexo $[Cu_2(H_2BBPPNOL)(\mu-CH_3COO)(H_2O)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ (1).....	46
1.4.3.2	– Estrutura Cristalina do Complexo $[Cu_2(H_2BBPPNOL)(\mu-CH_3COO)(\mu-CIO_4)]CIO_4 \cdot H_2O \cdot EtOAc$ (2)	49
1.4.3.3	– Estrutura Cristalina do Complexo $[Cu_2(HBTPPNOL)(\mu-CH_3COO)](CIO_4)_2$ (4).....	51
1.4.3.4	– Estrutura cristalina do complexo $[Cu_2(TPPNOL)(\mu-CH_3COO)](CIO_4)_2$ (5).....	54
1.4.4	– Espectroscopia no Infravermelho.....	55
1.4.5	– Espectroscopia Eletrônica.....	56
1.4.6	– Eletroquímica.....	59
1.4.7	– Ressonância Paramagnética Eletrônica.....	59
1.4.8	– Propriedades Magnéticas	61
1.4.9	– Estudos de Equilíbrio Químico.....	65
1.5	– Conclusões.....	70
1.6	– Referências Bibliográficas.....	72
CAPÍTULO 2 – COMPLEXOS BINUCLEARES COMO MODELOS FUNCIONAIS PARA METALOENZIMAS DE COBRE.....		77
2.1-	Introdução.....	78

2.1.1	– Interação entre Complexos de Cobre(I) e Oxigênio.....	78
2.1.2	– Atividade Monooxigenase da Enzima Tirosinase.....	79
2.1.3	– Atividade Catecolase das Enzimas Tirosinase e Catecol Oxidase.....	81
2.1.3.1	– Método de Michaelis-Menten para Tratamento de Dados Cinéticos.....	83
2.2	– Objetivos.....	86
2.3	– Seção Experimental.....	87
2.3.1	– Materiais.....	87
2.3.2	– Síntese do Complexo Binuclear de Cobre(I) com o Ligante H ₂ BTPPNOL.....	87
2.3.3	– Experimentos Cinéticos.....	88
2.3.3.1	– Efeito do pH.....	89
2.3.3.2	– Efeito da Concentração de Substrato.....	89
2.3.3.3	– Detecção de Peróxido de Hidrogênio na Reação de Oxidação.....	90
2.4	– Resultados e Discussão.....	91
2.4.1	– Síntese do Complexo de Cobre(I) e Interação com Oxigênio.....	91
2.4.2	– Oxidação do Substrato 3,5-Di- <i>tert</i> -butilcatecol por Complexos Binucleares de Cobre(II).....	94
2.4.2.1	– Efeito do pH na Reação de Oxidação.....	94
2.4.2.2	– Efeito da Concentração de Substrato na Reação de Oxidação.....	96
2.4.2.3	– Proposta de Mecanismo para a Reação de Oxidação.....	100
2.5	– Conclusões.....	101
2.6	– Referências Bibliográficas.....	103

CAPÍTULO 3 – COMPLEXOS BINUCLEARES COMO MODELOS FUNCIONAIS PARA HIDROLASES.....

3.1- Introdução.....	107
3.1.1 – Modelos Funcionais Relevantes para Hidrolases.....	110
3.2 – Objetivo.....	111
3.3 – Seção Experimental.....	112
3.3.1 – Materiais.....	112
3.3.2 – Experimentos Cinéticos.....	112
3.3.2.1 – Efeito do pH.....	112
3.3.2.2 – Efeito da Concentração de Complexo.....	113

3.3.2.3 – Efeito da Concentração de Substrato.....	114
3.3.3 – Síntese do Complexo $[Cu_2(HBTPPNOL)(\mu-(NO_2-C_6H_4)PO_4)](ClO_4)$ (7).....	114
3.4 – Resultados e Discussão.....	116
3.4.1 – Interação do Complexo Binuclear de Cu(II) com o Ligante HBTPPNOL com um Éster de Fosfato.....	116
3.4.2 – Hidrólise do Bis(2,4-dinitrofenil)fosfato Promovida por Complexos Binucleares de Cobre(II).....	119
3.4.2.1 – Efeito do pH na Reação de Hidrólise.....	119
3.4.2.2 – Efeito da Concentração de Complexo na Reação de Hidrólise.....	120
3.4.2.3 – Efeito da Concentração de Substrato na Reação de Hidrólise.....	124
3.4.2.4 – Mecanismo Proposto para a Reação de Hidrólise.....	126
3.5 – Conclusões.....	128
3.6 – Referências Bibliográficas.....	129
CAPÍTULO 4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS.....	131
APÊNDICE 1 - TABELAS CRISTALOGRÁFICAS SUPLEMENTARES DO COMPLEXO $[Cu_2(H_2BBPPNOL)(\mu-CH_3COO)(H_2O)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ (1)	134
APÊNDICE 2 - TABELAS CRISTALOGRÁFICAS SUPLEMENTARES DO COMPLEXO $[Cu_2(H_2BBPPNOL)(\mu-CH_3COO)(\mu-ClO_4)]ClO_4$ (2)	140
APÊNDICE 3 - TABELAS CRISTALOGRÁFICAS SUPLEMENTARES DO COMPLEXO $[Cu_2(HBTPPNOL)(\mu-CH_3COO)](ClO_4)_2$ (4)	147
APÊNDICE 4 - TABELAS CRISTALOGRÁFICAS SUPLEMENTARES DO COMPLEXO $[Cu_2(HBTPPNOL)(\mu-(NO_2-C_6H_4)PO_4)](ClO_4)$ (7).....	159
ANEXO 1 – CURRICULUM VITAE.....	167
ANEXO 2 – PUBLICAÇÕES EM PERIÓDICOS SOBRE O ASSUNTO.....	169

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.1.1 – Estrutura cristalina do sítio ativo da deoxi-hemocianina (A) e oxo-hemocianina (B). ¹⁸	20
FIGURA 1.1.2 - Mecanismo proposto para a monooxigenação de fenóis e oxidação de catecóis catalisadas pela tirosinase. ¹⁹	22
FIGURA 1.1.3 – Estrutura cristalina do sítio ativo da forma oxidada da catecol oxidase. ²²	23
FIGURA 1.1.4 - Mecanismo proposto para a oxidação de catecóis catalisada pela catecol oxidase. ²²	24
FIGURA 1.3.1 - Espectro no Infravermelho do ligante H ₃ BBPPNOL.....	33
FIGURA 1.3.2 - Espectro no Infravermelho do ligante H ₂ BTPPNOL.....	36
FIGURA 1.3.3 - Espectro de RMN- ¹ H do ligante H ₂ BTPPNOL.....	37
FIGURA 1.3.4 – Espectro no Infravermelho do ligante HTPPNOL.....	38
FIGURA 1.3.5 - Espectro no Infravermelho do complexo (1).....	39
FIGURA 1.3.6 – Espectro no Infravermelho do complexo (2).....	40
FIGURA 1.3.7 – Espectro no Infravermelho do complexo (3).....	41
FIGURA 1.3.8 - Espectro no Infravermelho do complexo (4).....	42
FIGURA 1.3.9 - Espectro no Infravermelho do complexo (5).....	43
FIGURA 1.4.1 - Desenho ZORTEP ³⁵ para o cátion [Cu ₂ (H ₂ BBPPNOL)(μ-CH ₃ COO)(H ₂ O) ₂] ²⁺ em cristais do complexo (1), com 50% de probabilidade.....	48
FIGURA 1.4.2 - Desenho ZORTEP ³⁵ para o cátion [Cu ₂ (H ₂ BBPPNOL)(μ-CH ₃ COO)(ClO ₄)] ⁺ em cristais do complexo (2), com 50% de probabilidade.....	49
FIGURA 1.4.3 - Desenho ZORTEP ³⁵ dos isômeros (4a) e (4a') do cátion [Cu ₂ (HBTPPNOL)(μ-CH ₃ COO)] ²⁺	51
FIGURA 1.4.4 – Desenho esquemático do cátion complexo [Cu ₂ (TPPNOL)(μ-CH ₃ COO)] ²⁺ de acordo com a estrutura cristalina apresentada na ref. 42.....	54
Figura 1.4.5 – Diagrama de desdobramento dos níveis de energia dos orbitais d em diferentes simetrias.....	57
FIGURA 1.4.6 – Espectros eletrônicos do complexo (1) (esquerda) [(a) água, (b) acetonitrila e (c) dimetilformamida] e do complexo (4) (direita) [(a) acetonitrila, (b) água e (c) no estado sólido]...58	58

FIGURA 1.4.7 - Espectros de RPE (— espectro experimental e espectro simulado) dos complexos (1) a (5) em acetonitrila a 77 K.....	60
FIGURA 1.4.8 - Susceptibilidade magnética (eixo esquerdo) e momento magnético efetivo (eixo direito) para os complexos (1) a (4).....	62
FIGURA 1.4.9 – Sobreposição dos orbitais magnéticos para o complexo (4) mostrando a natureza não-complementar das interações.....	65
FIGURA 1.4.10 - Espectros eletrônicos de soluções aquosas do complexo (1) na faixa de pH de 6,0 a 9,0.....	66
FIGURA 1.4.11 - Curva de distribuição das espécies para o complexo (1) em função de $-\log[H^+]$ para uma solução aquosa contendo 1×10^{-3} M de complexo.....	67
FIGURA 1.4.12 - Curva de distribuição das espécies para o complexo (4) (esquerda) e para o complexo (5) (direita) em função de $-\log[H^+]$	68
FIGURA 1.4.13 – Correlação entre os valores de pKa e as distâncias médias Cu-ligante axial para os complexos (1), (4) e (5).....	69
FIGURA 2.1.1 – Efeito da concentração de substrato na velocidade de reação catalisada por enzima.....	83
FIGURA 2.1.2 – Gráfico de $1/v$ vs. $1/[S]$ de acordo com o método de Lineweaver-Burk.....	85
FIGURA 2.3.1 – Espectro no Infravermelho do complexo (6).....	88
FIGURA 2.4.1 – Espectro eletrônico das espécies $[Cu_2(HBTPPNOL)(O_2)]ClO_4$ (espectro a) e $[Cu_2(HBTPPNOL)OH](ClO_4)_2$ (6) (espectro b) após 2 horas.....	92
FIGURA 2.4.2 – Espectro de RPE em solução de acetonitrila a 77K dos complexos $[Cu_2(HBTPPNOL)(O_2)]ClO_4$ (esquerda) e $[Cu_2(HBTPPNOL)OH](ClO_4)_2$ (6) (direita) [— espectro experimental e espectro simulado].....	93
FIGURA 2.4.3 - Dependência da taxa de reação com o pH para a reação de oxidação do 3,5-DfBC catalisada pelo complexo (1) (esquerda), complexo (4) (direita) e complexo (5) (inferior)..	95
FIGURA 2.4.4 - Dependência da velocidade de reação com a concentração de 3,5-DfBC para as reação de oxidação catalisadas pelos complexos binucleares de cobre(II): (▼) 1, (□) 2, (▲) 3, (○) 4, (◇) 5 e (×) branco	97
FIGURA 2.4.5 – Correlação entre parâmetros cinético, eletroquímico e estrutural para os complexos (1), (4) e (5).....	99

FIGURA 2.4.6 - Mecanismo proposto para a reação de oxidação do 3,5-DtBC baseado na estrutura do complexo (1).....	100
FIGURA 3.1.1 – Estrutura cristalina da fosfatase ácida púrpura de Fe(III)Zn(II). ³	107
FIGURA 3.1.2 – Mecanismo proposto para a PAP. ⁴	108
FIGURA 3.3.1 – Espectro no Infravermelho do complexo (7).....	115
FIGURA 3.4.1 - Desenho ZORTEP do cátion [Cu ₂ (HBTPPNOL)(μ- (NO ₂ -C ₆ H ₄)PO ₄)] ⁺ em cristais do complexo (7), com 50% de probabilidade.....	117
FIGURA 3.4.2 - Dependência da velocidade de reação de hidrólise do 2,4-BDNPP promovida pelo complexo (1) (esquerda), complexo (4) (direita) e complexo (5) (inferior) com o pH.....	120
FIGURA 3.4.3 - Dependência da velocidade da reação de hidrólise do 2,4-BDNPP com a concentração de complexo (1).....	122
FIGURA 3.4.4 - Dependência da velocidade da reação de hidrólise do 2,4-BDNPP com a concentração de complexo (4).....	122
FIGURA 3.4.5 - Dependência da velocidade da reação de hidrólise do 2,4-BDNPP com a concentração de complexo (5).....	123
FIGURA 3.4.6 - Dependência da velocidade de reação de hidrólise do 2,4-BDNPP promovida pelo complexo (1) (esquerda) e complexo (4) (direita) com a concentração de substrato.....	125
FIGURA 3.4.7 - Dependência da velocidade de reação de hidrólise do 2,4-BDNPP promovida pelo complexo (5) com a concentração de substrato.....	125
FIGURA 3.4.8 - Mecanismo proposto para a reação de hidrólise do 2,4-BDNPP promovida pelos complexos binucleares de cobre(II).....	127

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1.1 - Comparação das propriedades da hemocianina e do composto modelo apresentado por Kitajima e colaboradores. ⁹	26
Tabela 1.4.1 - Dados cristalográficos e do refinamento da estrutura para os complexos (1), (2) e (4).....	46
Tabela 1.4.2 – Principais comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para o complexo (1).....	48
Tabela 1.4.3 - Principais comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para o complexo (2).....	50
Tabela 1.4.4 - Principais comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para os complexos isômeros (4a) e (4a').....	53
Tabela 1.4.5 - Bandas características no infravermelho para os complexos (1) a (5).....	55
Tabela 1.4.6 - Propriedades espectroscópicas no UV-Vis dos complexos (1) a (5).....	57
Tabela 1.4.7 – Potenciais de redução, em V vs. ENH, para os complexos (1) a (5).....	59
Tabela 1.4.8 - Parâmetros de RPE para os complexos (1) a (5).....	61
Tabela 1.4.9 - Dados magnéticos e estruturais para os complexos (1) a (5).....	63
Tabela 1.4.10 – Valores dos log das constantes de protonação (pKa) para os complexo (1), (4) e (5), T = 25°C e 0,100M KCl.....	67
Tabela 2.4.1 – Parâmetros cinéticos para a oxidação do 3,5-DfBC catalisada por complexos binucleares de cobre(II).....	97
Tabela 3.4.1 - Dados cristalográficos e do refinamento da estrutura para o complexo (7).....	118
Tabela 3.4.2 - Principais comprimento de ligações [Å] e ângulos[°] para o complexo (7).....	118
Tabela 3.4.3 – Dados cinéticos para a reação de hidrólise do 2,4-BDNPP promovida pelos complexos (1), (4) e (5).....	124

LISTA DE ABREVIATURAS

- ϵ - coeficiente de absorvidade molar
- λ - comprimento de onda
- ν - estiramento
- δ - deformação angular
- χ - susceptibilidade magnética
- μ_{eff} - momento magnético efetivo
- 2-OH-SALPN – *N,N'*-bis(2-hidroxibenzil)-2-ol-1,3-propanodiimina
- 2,4-BDNPP – bis(2,4-dinitrofenol)fosfato
- 3,5-DfBC - 3,5-di-*tert*-butil catecol
- Å – Angström ($1 \text{ \AA} = 10^{-8} \text{ cm}$)
- A – constante hiperfina (RPE)
- ENH – eletrodo normal de hidrogênio
- ESC – eletrodo saturado de calomelano
- Et₃N – trietilamina
- EtCN - propilnitrila
- EtOH – etanol
- EXAFS – estrutura fina estendida de absorção de raios X
- H₂BTPPNOL - *N*-(2-hidroxibenzil)-*N,N',N'*-tris(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina
- H₃BBPNOL - *N,N'*-bis(2-hidroxibenzil)-2-ol-1,3-propanodiamina
- H₃BBPPNOL - *N,N'*-bis(2-hidroxibenzil)-*N,N'*-bis(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina
- HTPPNOL - *N,N',N,N'*-tetraquis(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina
- IV – região do infravermelho
- J* – constante de acoplamento magnético
- MeOH – metanol
- MES – ácido 2-[*N*-morfolino]etanosulfônico
- K_a – constante de dissociação de um ácido ($\text{pK}_a = -\log K_a$)
- RMN – Ressonância Magnética Nuclear
- RPE - Ressonância Paramagnética Eletrônica
- TRIS – tris(hidroximetil)aminometano
- UV-Vis – região do ultravioleta-visível

RESUMO

A presença de íons metálicos, como constituintes naturais das enzimas responsáveis por uma ampla variedade de funções específicas associadas ao processo da vida, tem induzido químicos de coordenação a sintetizar e caracterizar complexos metálicos candidatos a modelos biomiméticos para os sistemas naturais. Com base nas informações disponíveis na literatura a respeito do ambiente de coordenação dos íons metálicos, da reatividade e mecanismos de reações das metaloenzimas de cobre tipo III, planejamos a síntese de novos compostos bioinspirados. Foram sintetizados e caracterizados seis novos complexos binucleares de cobre (II) empregando-se os ligantes *N,N'*-bis(2-hidroxibenzil)-*N,N'*-bis(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina ($H_3BBPPNOL$) e *N*-(2-hidroxibenzil)-*N,N',N'*-tris(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina ($H_2BTPPNOL$). São eles: $[Cu_2(H_2BBPPNOL)(\mu-CH_3COO)(H_2O)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ (1), $[Cu_2(H_2BBPPNOL)(\mu-CH_3COO)(\mu-ClO_4)]ClO_4 \cdot H_2O \cdot EtOAc$ (2), $[Cu_2(HBBPPNOL)(H_2O)_4](ClO_4)_2 \cdot 2CH_3OH$ (3), $[Cu_2(HBTPPNOL)(\mu-CH_3COO)](ClO_4)_2$ (4), $[Cu_2(HBTPPNOL)OH](ClO_4)_2$ (6) e $[Cu_2(HBTPPNOL)(\mu-(NO_2-C_6H_4)PO_4)](ClO_4)$ (7). Os complexos foram caracterizados por análise elementar de CHN, espectroscopia de infravermelho, espectroscopia eletrônica, eletroquímica, RPE, medida magnética e titulação potenciométrica. Os complexos (1), (2), (4) e (7) foram também caracterizados por difratometria de raios X. Os complexos (1) e (4) são os primeiros complexos binucleares de cobre que apresentam a coordenação axial de grupos fenólicos protonados a centros binucleares de cobre(II) servindo como modelos estruturais para o intermediário enzima-substrato no mecanismo proposto para a hidroxilação enzimática de monofenóis promovida pela tirosinase. Os bons resultados obtidos na modelagem estrutural conduziu-nos ao estudo do comportamento dos complexos frente a substratos adequados. Todos os complexos foram testados e mostraram atividade frente ao substrato 3,5-di-*tert*-butil catecol numa reação modelo para a atividade de catecolase desempenhada pelas enzimas tirosinase e catecol oxidase. Os complexos (1), (4) e $[Cu_2(TPPNOL)(\mu-CH_3COO)](ClO_4)_2$ (5) foram testados frente ao substrato bis(2,4-dinitrofenil)fosfato como modelos para metaloenzimas hidrolíticas, pois apresentaram moléculas de água coordenadas aos centros de cobre com baixos valores de pKa. A dependência da taxa de reação de hidrólise com o pH mostra que a espécie ativa é a forma mono-hidróxido dos complexos, concordando com o mecanismo proposto para a clivagem enzimática de fosfodiésteres.

ABSTRACT

The presence of metal ions as natural constituents of enzymes responsible for a wide variety of specific functions associated with life processes has prompted coordination chemists to synthesize and characterize metal complexes as biomimetic models for the natural systems. Based on the available information in the literature with respect to the metal ions coordination moiety, the reactivity and reaction mechanisms of type III copper metalloenzymes, we planned the synthesis of new bio-inspired compounds. Six novel binuclear copper(II) complexes were synthesized and characterized employing the ligands *N,N'*-bis(2-hydroxybenzyl)-*N,N'*-bis(2-pyridylmethyl)-2-ol-1,3-propanodiamine (H₃BBPPNOL) and *N*-(2-hydroxybenzyl)-*N,N',N'*-tris(2-pyridylmethyl)-2-ol-1,3-propanodiamine (H₂BTPPNOL). Those are: [Cu₂(H₂BBPPNOL)(μ-CH₃COO)(H₂O)₂]Cl₂·2H₂O (**1**), [Cu₂(H₂BBPPNOL)(μ-CH₃COO)(μ-ClO₄)]ClO₄·H₂O·EtOAc (**2**), [Cu₂(HBBPPNOL)(H₂O)₄](ClO₄)₂·2CH₃OH (**3**), [Cu₂(HBTPPNOL)(μ-CH₃COO)](ClO₄)₂ (**4**), [Cu₂(HBTPPNOL)OH](ClO₄)₂ (**6**) and [Cu₂(HBTPPNOL)(μ-(NO₂-C₆H₄)PO₄)](ClO₄) (**7**). The complexes were characterized by elemental analysis, infrared spectroscopy, electronic spectroscopy, electrochemistry, EPR, magnetic measurements, and potentiometric titration. Complexes (**1**), (**2**), (**4**) and (**7**) were also characterized by X-ray diffractometry. Complexes (**1**) and (**4**) are the first binuclear copper(II) complexes that comprise axial coordination of protonated phenol groups to binuclear copper (II) centers suitable as structural models for the enzyme-substrate intermediate in the proposed mechanism for the enzymatic hydroxylation of monophenols promoted by tyrosinase. The good results obtained in structural modeling studies directed our attention to the study of the behavior of the complexes toward suitable substrates. All complexes were tested and showed activity toward the substrate 3,5-di-*tert*-butylcatechol into a model reaction for the catecholase activity of tyrosinase and catechol oxidase. Complexes (**1**), (**4**) and [Cu₂(TPPNOL)(μ-CH₃COO)](ClO₄)₂ (**5**) were tested toward the substrate bis(2,4-dinitrophenyl)phosphate as models for hydrolytic metalloenzymes, since they possess water molecules bonded to the metal centers with low pK_a values. The dependence of the hydrolysis reactions rate on the pH showed that the active species is the mono-hydroxide form of complexes, which is in agreement with the proposed mechanism for enzymatic phosphodiester cleavage.

CAPÍTULO 1

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS BINUCLEARES COMO MODELOS ESTRUTURAIS PARA METALOENZIMAS DE COBRE

1.1- INTRODUÇÃO

A química bioinorgânica está na interface entre a química inorgânica clássica e a biologia. Embora a biologia esteve sempre associada à química orgânica, para alguns processos vitais é necessária a presença adicional de material inorgânico. A importância dos metais alcalinos e alcalinos terrosos (potássio, magnésio e cálcio) e do fósforo é reconhecida há muito tempo. Mais recentemente, no entanto, outros elementos inorgânicos em quantidade de traços, foram reconhecidos como essenciais à vida.¹ Estes estão presentes no sítio ativo de uma grande parte das enzimas, perfeitamente acomodados pela estrutura protéica, formando complexos metal - resíduos de aminoácidos. As assim chamadas metaloenzimas são catalisadores naturais muito mais eficientes e específicos do que aqueles sintetizados em laboratório. Com o desenvolvimento da bioquímica e a disponibilidade de mais informações a respeito do papel dos íons metálicos nos sistemas vivos, cresceu o interesse dos químicos pelo estudo da reatividade dos íons metálicos no meio biológico, surgindo a química bioinorgânica. O primeiro simpósio sobre química bioinorgânica aconteceu em 1970 ² e, a partir de então, surgiram inúmeros trabalhos envolvendo a síntese e a caracterização de compostos de coordenação de baixo peso molecular que simulam os principais aspectos espectroscópicos, estruturais e de reatividade dos elaborados sistemas biológicos.³⁻⁵ Com base nas informações disponíveis a respeito da estrutura do sítio ativo das metaloenzimas, incluindo no mínimo a caracterização espectroscópica e em alguns casos a estrutura resolvida por raios X, projeta-se a síntese de moléculas orgânicas, contendo grupos doadores similares aos identificados ou sugeridos no sítio ativo das metaloenzimas, capazes de formar compostos de coordenação. Estes compostos devem ser caracterizados e suas propriedades espectroscópicas ou físicas devem ser comparadas com as da metaloenzima em questão. Se o composto obtido não

apresenta propriedades semelhantes às do sítio ativo em estudo, conclui-se que o modelo é pobre e retorna-se ao estágio de desenvolvimento do ligante para refiná-lo de forma a adequá-lo às propriedades conhecidas da metaloenzima. Caso alguma propriedade se assemelhe, o complexo pode ser chamado de modelo sintético para tais características do sítio ativo da enzima. Dados estruturais precisos em conjunto com informações espectroscópicas são úteis para elucidar aspectos estruturais e a investigação da reatividade do composto modelo frente a substratos adequados contribui para a elucidação de mecanismos das reações enzimáticas, além de abrir novas fronteiras em biotecnologia.

1.1.1- A QUÍMICA BIOINORGÂNICA DO COBRE

O caráter bioessencial do cobre é conhecido há muito tempo,⁶ porém sua relevância biológica foi esclarecida somente nas últimas três décadas. O desenvolvimento rápido da química bioinorgânica deste elemento traço ocorreu graças à interação bem sucedida entre a química de compostos modelo e a bioquímica.^{7,8-13} Várias enzimas contêm íons de cobre e estão envolvidas em diferentes processos nos sistemas vivos.⁸ Inicialmente, os centros de cobre contidos nos sistemas vivos foram divididos em três grupos, a saber: tipo I, tipo II e tipo III, embora mais recentemente uma classificação mais ampla foi sugerida devido ao descobrimento de centros de cobre em biomoléculas que não se enquadram na primeira classificação.⁸ As enzimas de cobre tipo I, também chamadas de enzimas de cobre azuis, apresentam centros mononucleares de cobre(II) com geometria tetraédrica distorcida contendo uma ligação cobre-cisteína que resulta num espectro eletrônico característico com um máximo em 600 nm ($\epsilon > 2000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) atribuído a uma transição de transferência de carga do tipo S(cisteína) para Cu(II). As enzimas de cobre tipo II, também chamadas de enzimas normais de cobre, contêm centros mononucleares de cobre(II) com geometria quadrado planar e um espectro eletrônico

dominado por transições d-d normais do íon Cu(II). As enzimas hemocianina, tirosinase e catecol oxidase são classificadas como enzimas de cobre do tipo III e contém centros binucleares de cobre acoplados em seus sítios ativos. Entre os novos tipos de centros de cobre estão os centros trinucleares de cobre encontrados na enzima ascorbato oxidase e classificados como tipo(2 + 3), os centros binucleares presentes na N₂O redutase e citocromo c oxidase designados como Cu_A e centros multinucleares designados de MT-Cu. As informações disponíveis a respeito dos centros de cobre contidos nas metaloenzimas de cobre tipo III serão detalhados a seguir.

1.1.1.1 - HEMOCIANINA

A hemocianina é responsável pelo transporte de oxigênio em moluscos e artrópodes, sendo esta a metaloenzima de cobre do tipo III com mais informações estruturais disponíveis na literatura.¹⁴⁻¹⁷ As formas oxidada e reduzida da hemocianina tiveram suas estruturas resolvidas por difratometria de raios X (FIG.1.1.1).¹⁴⁻¹⁷ Na forma reduzida, o sítio ativo apresenta dois centros de Cu(I) separados por uma distância de 3.8 ± 0.4 Å, sendo que nenhum elemento ponte entre os dois centros metálicos foi localizado. A cada centro estão coordenados três átomos de nitrogênio doadores imidazólicos correspondentes a resíduos do aminoácido histidina, estando um deles envolvido numa ligação covalente com um resíduo cisteína. A reação da hemocianina reduzida com oxigênio resulta numa unidade binuclear de Cu(II) pentacoordenados separados por uma distância de 3,5 Å e ligados entre si por uma unidade ponte peróxido, a forma oxi-hemocianina (FIG. 1.1.1). A atribuição do estado de oxidação do oxigênio está baseado em compostos modelo, principalmente no complexo $[\{Cu_2[HB(3,5-Pr_2C_3HN_2)_3]_2(O_2)]$ apresentado por Kitajima e colaboradores,⁹ e em estudos espectroscópicos da metaloenzima propriamente dita. As técnicas de espectroscopia eletrônica, RPE, Raman

ressonante e magnetoquímica comprovam que os dois centros metálicos contém um íon peróxido coordenado em ponte na forma $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$.⁹

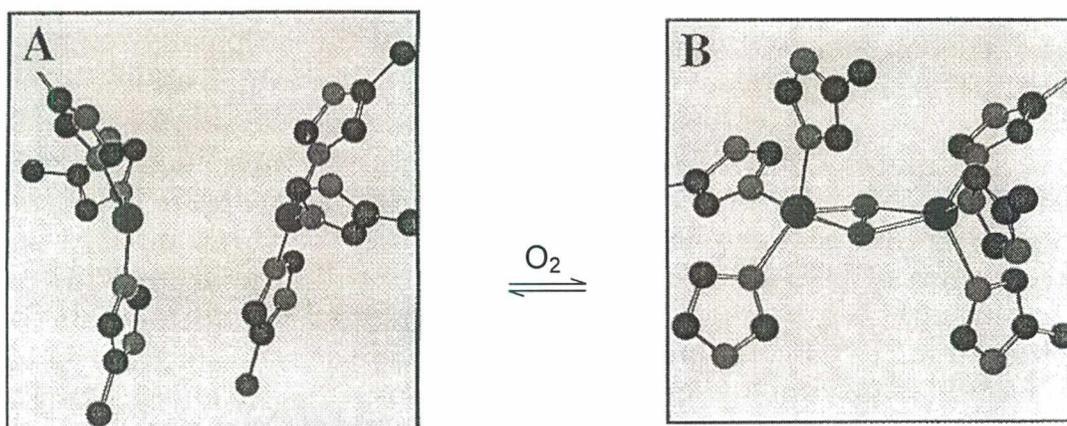


FIGURA 1.1.1 – Estrutura cristalina do sítio ativo da deoxi-hemocianina (A) e oxi-hemocianina (B).¹⁸

Normalmente, compostos de Cu(II) apresentam apenas uma banda pouco intensa devido a transições d-d na faixa de 600-700 nm, porém o espectro eletrônico da forma oxi-hemocianina é dominado por bandas intensas em torno de 345 nm ($\epsilon=20000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) e 570 nm ($\epsilon=1000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) atribuídas a transições de transferência de carga do tipo ligante - metal do íon peróxido para Cu(II).^{9,9,19} O espectro Raman ressonante apresenta uma banda na região de 750 cm^{-1} atribuída ao estiramento vibracional O-O do íon peróxido coordenado.¹⁹ Outra característica importante da forma oxi-hemocianina é o diamagnetismo devido ao forte acoplamento antiferromagnético entre os dois íons Cu(II) ($-2J > 600 \text{ cm}^{-1}$), o que resulta em ausência no espectro de RPE.^{9,19}

1.1.1.2 - TIROSINASE

A tirosinase é uma monooxigenase encontrada em microorganismos, plantas e animais que catalisa a hidroxilação de monofenóis a *o*-difenois e a oxidação de catecóis a *o*-quinonas. Esta enzima é responsável pela conversão bioquímica de tirosina ao pigmento colorido

melanina. A estrutura cristalina do sítio ativo da tirosinase ainda não foi resolvida por difratometria de raios X. Porém, comparações das propriedades químicas, RPE, absorção eletrônica, dicroísmo circular e espectroscopia Raman ressonante da tirosinase e seus derivados com aquelas da hemocianina revelam grande semelhança,¹⁹ o que permite sugerir que a tirosinase também contém no seu sítio ativo um composto binuclear de cobre que forma um aducto estável com o íon peróxido. Estudos de EXAFS da tirosinase *Neurospora crassa* revelam uma distância metal-metal de 3,6 Å para a espécie oxi-tirosinase e 3,4 Å para a forma met-tirosinase, respectivamente.²⁰ A forma met-tirosinase, também chamada de estado de repouso, corresponde a uma espécie binuclear de cobre(II) que não contém o íon peróxido coordenado e é caracterizada por transições fracas na região de 600-700 nm e pelo forte acoplamento antiferromagnético que leva a ausência no espectro de RPE.¹⁹

Solomon e colaboradores^{7,19,21} sugerem um mecanismo para a atividade da tirosinase (FIG. 1.1.2). No ciclo de atividade de monooxigenase, um substrato fenólico liga-se em posição axial a um dos centros de cobre da oxi-tirosinase (Cu(II)-O₂-Cu(II)) e um rearranjo do complexo ternário Cu₂/O₂²⁻/substrato a uma geometria bipirâmide trigonal orienta para a *orto*-hidroxilação do substrato pelo íon peróxido. A coordenação do produto difenólico seguido de uma transferência de elétrons intramolecular resulta na oxidação do catecol à *o*-quinona correspondente e na redução dos centros de cobre, restabelecendo a forma deoxi-tirosinase. O centro de dicobre(I) interage com O₂ restabelecendo a forma oxi-tirosinase e dando continuidade ao ciclo catalítico. No ciclo de atividade de catecolase, as formas oxi e met da enzima reagem com catecol, conduzindo a oxidação do mesmo à correspondente *o*-quinona.¹⁹

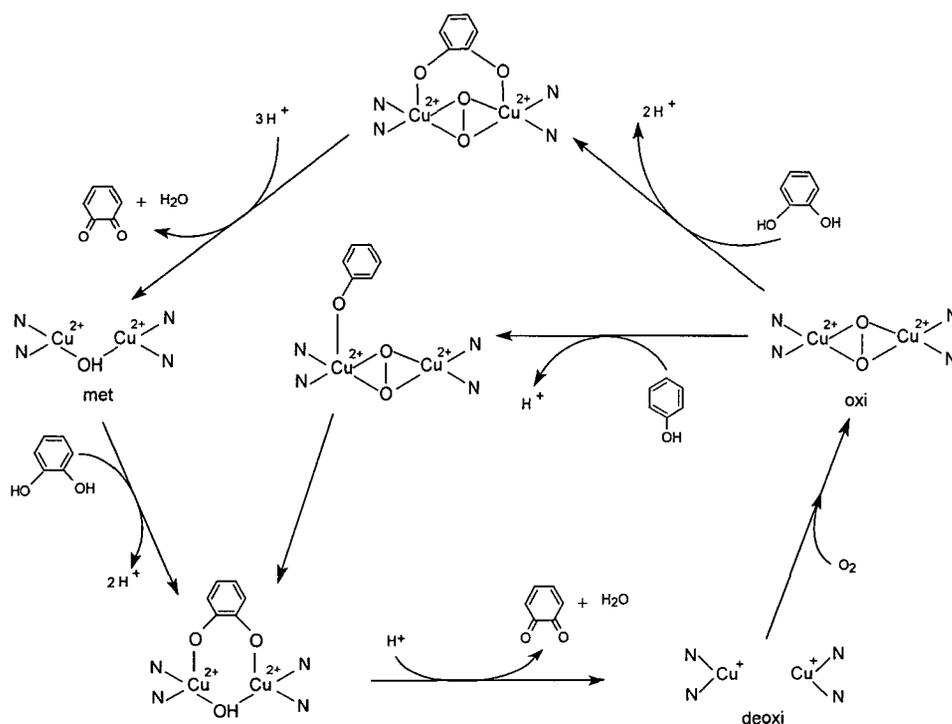


FIGURA 1.1.2 - Mecanismo proposto para a monooxigenação de fenóis e oxidação de catecóis catalisadas pela tirosinase.¹⁹ Os ligantes axiais dos átomos de cobre não foram incluídos para tornar o desenho mais claro.

1.1.1.3 – CATECOL OXIDASE

A catecol oxidase é o terceiro membro do grupo das metaloenzimas de cobre do tipo III. Esta enzima catalisa a oxidação de catecóis às correspondentes *o*-quinonas, sem apresentar atividade sobre tirosinas. As quinonas resultantes são altamente reativas e se auto-polimerizam formando o pigmento escuro melanina. Recentemente, as estruturas cristalinas das formas oxidada e reduzida da catecol oxidase isolada da batata doce foram determinadas por cristalografia de raios X (FIG. 1.1.3).²² A forma oxidada consiste de dois centros de Cu(II) com geometria pirâmide trigonal, estando cada cobre coordenado por três átomos de nitrogênio de resíduos de histidinas e um grupo hidróxido fazendo ponte entre os dois centros metálicos. A distância Cu...Cu foi determinada como sendo 2,9 Å. Após a redução, a separação metal –

metal na enzima aumenta para 4,4 Å, sem significantes mudanças conformacionais nos grupos ligantes além da perda da ponte hidróxido. O CuA contém agora uma molécula de água coordenada e assume uma geometria de pirâmide trigonal distorcida, enquanto o CuB assume uma geometria quadrada planar com um sítio de coordenação livre.

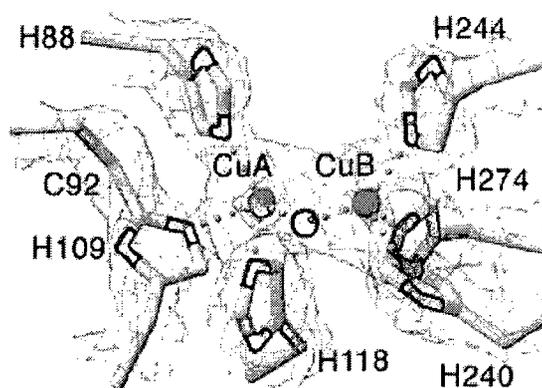


FIGURA 1.1.3 – Estrutura cristalina do sítio ativo da forma oxidada da catecol oxidase.²²

O mecanismo proposto por Klabunde e colaboradores²² para a ação desta enzima é apresentado na Figura 1.1.4. É sugerida a ligação simultânea do substrato catecol monodentado e de oxigênio na forma de íon peróxido $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ à enzima na forma reduzida, sendo que o centro de cobre que recebe o substrato em posição axial fica hexacoordenado, assumindo uma geometria octaédrica distorcida. No complexo ternário catecol oxidase/ $\text{O}_2^2\text{-}$ /substrato dois elétrons podem ser transferidos do substrato para o íon peróxido seguido pela protonação do grupo peróxido e quebra da ligação O-O, acompanhada pela oxidação do catecol (formação da o-quinona) e perda de água. A protonação do grupo ponte pelo solvente leva o sítio ativo ao estado de repouso Cu(II)-OH-Cu(II) , o qual pode reagir com outra molécula de substrato reduzindo novamente a enzima ao estado Cu(I)-Cu(I) e repetindo o ciclo catalítico.²²

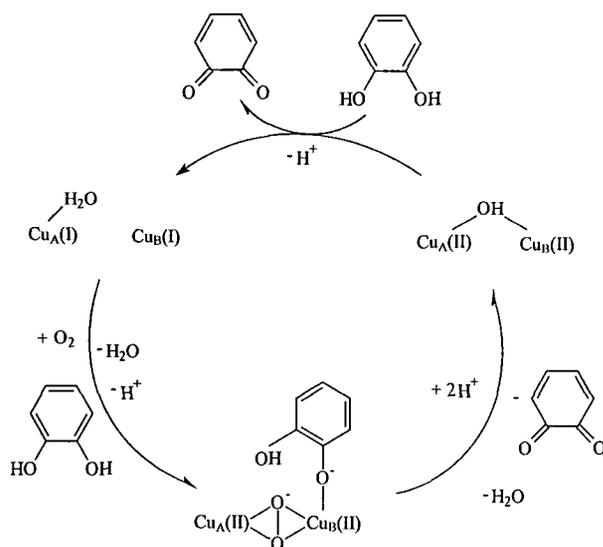


FIGURA 1.1.4 - Mecanismo proposto para a oxidação de catecóis catalisada pela catecol oxidase.²² Os ligantes N-doadores foram omitidos por clareza.

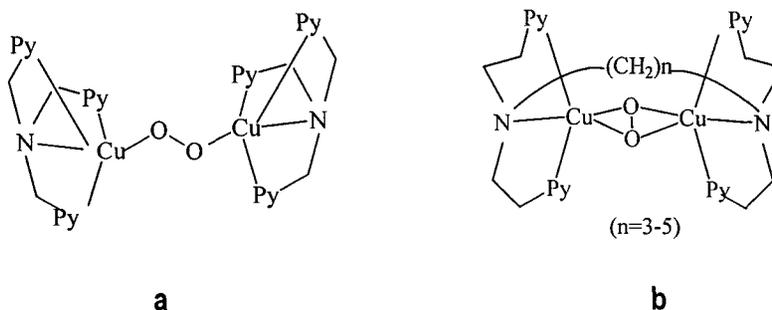
O espectro eletrônico da forma oxidada da catecol oxidase apresenta máximos na faixa de 700-800 nm atribuídos a transições d-d e uma transição fraca na faixa de 310 e 330 nm atribuída a uma transição do tipo ligante metal provavelmente do μ -hidróxido para Cu(II).²³ Ao coordenar o íon peróxido surgem máximos atribuídos a transições de transferência de carga do íon peróxido para Cu(II) em 343 nm ($\epsilon \approx 6500 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) e 580 nm ($\epsilon \approx 450 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).²³ Além disso, os centros binucleares de cobre na catecol oxidase são caracterizados pelo forte acoplamento antiferromagnético e ausência no espectro de RPE.²³

Comparações química e espectral da hemocianina, tirosinase e catecol oxidase sugerem uma grande semelhança entre os sítios ativos destas enzimas e evidencia a presença de dois centros de cobre acoplados, coordenados por três átomos de nitrogênio de histidinas cada.²² A maior diferença entre as três enzimas é a acessibilidade aos sítios ativos. A tirosinase e a catecol oxidase reagem com ligantes externos, incluindo moléculas de substrato, enquanto que a hemocianina não reage.^{7,19}

1.1.2- MODELOS ESTRUTURAIS RELEVANTES PARA METALOENZIMAS DE COBRE

A presença de centros binucleares de cobre nas enzimas hemocianina, tirosinase e catecol oxidase tem induzido químicos de coordenação a sintetizar e caracterizar complexos binucleares de cobre como modelos para estes sistemas naturais. Através da síntese de ligantes O, N doadores e posterior complexação destes com os íons Cu(I) e Cu(II) são obtidos complexos de cobre candidatos a modelos biomiméticos. A determinação das propriedades dos complexos e comparação com as propriedades das enzimas contribui na elucidação de aspectos estruturais ainda não totalmente esclarecidos nestes sistemas.

Um exemplo importante de como esta modelagem tem contribuído de forma efetiva é a evolução com relação à obtenção de compostos modelo para coordenação de oxigênio na forma de íon peróxido aos centros de cobre(I) nas enzimas. Karlin e colaboradores^{24,25} relataram os seguintes compostos:



O complexo $[\text{Cu}(\text{TMPA})_2(\text{O}_2)]^{2+}$ (a)²⁴, cuja estrutura foi resolvida por difratometria de raios X, apresenta o íon peróxido coordenado na forma *trans*- μ -1,2 e reproduz razoavelmente as transições eletrônicas presentes nas enzimas ($\lambda=440$ nm ($\epsilon=2000$ M⁻¹ cm⁻¹), 525 nm ($\epsilon=11500$ M⁻¹ cm⁻¹), 590 nm (ombro, 7600 M⁻¹ cm⁻¹)), assim como as propriedades magnéticas (diamagnético). Porém, a distância metal-metal (Cu...Cu = 4,36 Å) é aproximadamente 1 Å maior do que a distância presente na hemocianina, descartando este modo de coordenação do íon peróxido na enzima. Já o complexo $[\text{Cu}_2(\text{N4PY2})(\text{O}_2)]^{2+}$ (b)²⁴ reproduz as propriedades

espectroscópicas e também a distância metal-metal ($\text{Cu}\dots\text{Cu} = 3,37 \text{ \AA}$), porém esta distância foi estimada²⁴ por EXAFS e portanto a forma de coordenação do íon peróxido neste modelo não está totalmente esclarecida. Kitajima e colaboradores²⁶ apresentaram um modelo que foi conclusivo com relação a este tema. O composto $[\text{Cu}(\text{HB}(3,5\text{-iPr}_2\text{pz})_3)_2(\text{O}_2)]$, cuja estrutura foi resolvida por difratometria de raios X, apresenta um grupamento ponte peróxido coordenado na forma $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ e modela todas as propriedades da forma oxidada das enzimas hemocianina e tirosinase, conforme apresentado na Tabela 1.1.1.

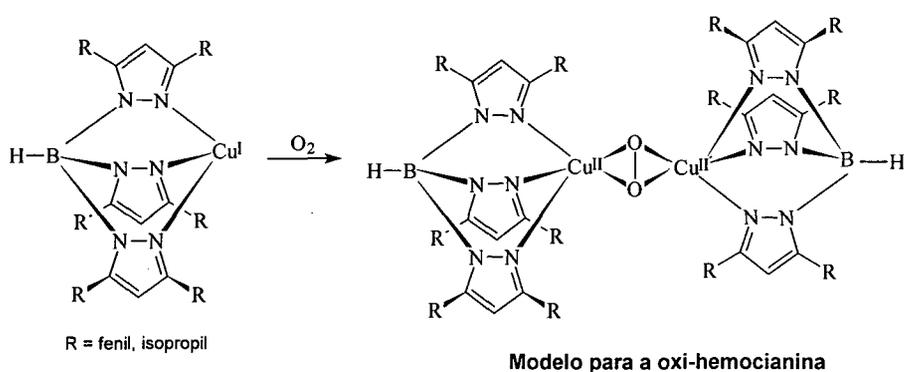


Tabela 1.1.1 - Comparação das propriedades da hemocianina e do composto modelo apresentado por Kitajima e colaboradores.⁹

Oxi-hemocianina	$[\text{Cu}_2[\text{HB}(3,5\text{-Pr}_2\text{C}_3\text{HN}_2)_3]_2(\text{O}_2)]$
Diamagnético	Diamagnético
580 nm($1000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), 340nm($20000 \text{ M}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	551 nm($790 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), 349nm($21000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)
$\nu(\text{O-O}) = 744\text{-}752 \text{ cm}^{-1}$	$\nu(\text{O-O}) = 741 \text{ cm}^{-1}$
$\text{Cu}\dots\text{Cu} = 3,5 - 3,7 \text{ \AA}$	$\text{Cu}\dots\text{Cu} = 3,56 \text{ \AA}$

1.2- OBJETIVOS

- Síntese e caracterização espectroscópica e estrutural de complexos binucleares de cobre(II) empregando ligantes O, N doadores já descritos na literatura (HTPPNOL = *N,N,N',N'*-tetraquis(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina e H₃BBPPNOL = *N,N'*-bis(2-hidroxibenzil)-*N,N'*-bis(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina) e um novo ligante não-simétrico *N*-(2-hidroxibenzil)-*N,N',N'*-tris(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina (H₂BTPPNOL);
- Comparação dos resultados obtidos com as propriedades dos sistemas naturais buscando caracterizar os complexos sintetizados como modelos estruturais para metaloenzimas de cobre tipo III.

1.3-SEÇÃO EXPERIMENTAL

1.3.1- MATERIAIS

Os reagentes salicilaldeído, 1,3-diamina-2-propanol, borohidreto de sódio, 2-(clorometil)piridina, 2-(aminometil)piridina, ftalimida, epicloridrina, hidrazina, acetato de cobre, perclorato de cobre, acetato de sódio, perclorato de sódio, hidróxido de sódio e trietilamina foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. O reagente 2-piridincarboxialdeído adquirido de fonte comercial foi destilado previamente ao uso. Ftalimida potássica foi preparada pela reação de ftalimida com hidróxido de potássio de acordo com método descrito na literatura.²⁷ Os solventes utilizados na síntese dos ligantes e dos complexos foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. Na caracterização dos complexos foram utilizados solventes de grau espectroscópico, secos com peneira molecular, e água destilada e deionizada.

1.3.2- MÉTODOS

1.3.2.1- ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO

Um espectrofotômetro FT da Perkin Elmer 16 PC foi utilizado para obtenção de espectros no infravermelho, na faixa de 4000 a 400 cm^{-1} , em pastilha de KBr ou filme.

1.3.2.2- RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Um espectrômetro de ressonância magnética nuclear da Bruker AC 200F foi utilizado para obtenção dos espectros de RMN- ^1H dos ligantes finais e intermediários de síntese.

1.3.2.3- ANÁLISE ELEMENTAR

Um analisador elementar de CHN Perkin Elmer 2400 foi utilizado para a análise elementar de C, H e N dos compostos.

1.3.2.4- CONDUTIVIDADE

Um condutivímetro Digimed CD-21, previamente calibrado com uma solução padrão de KCl 0,01 M, foi utilizado para medida de condutividade de soluções 1×10^{-3} M dos complexos em acetonitrila a 25°C. A condutividade molar é dada em $\Omega^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$. Valores na faixa de 220 a 300 $\Omega^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ correspondem a eletrólitos 1:2 para soluções 10^{-3} M em acetonitrila a 25°C.²⁸

1.3.2.5- ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA

Um espectrofotômetro Lambda-19 da Perkin Elmer foi utilizado para obtenção de espectros eletrônicos na faixa de 250 a 1000 nm, utilizando cubetas de quartzo com caminho ótico de 1 cm e soluções de complexo na faixa de concentração de 1×10^{-3} M. Os valores de absortividades molares (ϵ , em $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) são calculados empregando-se a Lei de Lambert-Beer.²⁹

1.3.2.6- ELETROQUÍMICA

Um potenciostato-galvanostato modelo 237 da Princeton Applied Research (PAR) foi utilizado para os experimentos de voltametria cíclica, empregando-se um sistema de três eletrodos: eletrodo de trabalho de platina, eletrodo auxiliar de platina e eletrodo saturado de calomelano (ESC) como eletrodo de referência. As medidas foram realizadas em acetonitrila sob atmosfera de argônio e temperatura ambiente. Hexafluorofosfato de tetrabutilamônio ([TBA].[PF₆] 0,1M) foi utilizado como eletrólito suporte e o par redox Ferroceno/Ferrocino (Fc⁺/Fc) como

padrão interno. Os valores de potencias foram convertidos para V vs. ENH através da adição de 0,400 V aos valores obtidos em V vs. Fc^{+0} .³⁰

1.3.2.7- RESSONÂNCIA PARAMAGNÉTICA ELETRÔNICA (RPE)

As medidas de Ressonância Paramagnética Eletrônica (RPE) para soluções dos complexos congeladas a 77 K foram realizadas em um espectrômetro Bruker ESP 300E, na UFPR através de uma cooperação com o Prof. Dr. Antônio S. Mangrich. Os espectros de RPE foram simulados com o auxílio dos programas SIMFONIA e WINEPR.³¹

1.3.2.8- MEDIDAS MAGNÉTICAS

As medidas de susceptibilidade magnéticas dos complexos foram realizadas na Technische Universität Darmstadt – Institut für Physikalische Chemie – Darmstadt / Alemanha através de uma cooperação com o Prof. Dr. Wolfgang Haase.

As medidas de susceptibilidade magnética em função da temperatura foram realizadas numa balança do tipo Faraday que consiste de uma microbalança eletromagnética CAHN D200 com uma precisão máxima de 0,1 μ g. Um controlador de temperatura Leybold LTC 60 foi usado, sendo que as temperaturas baixas foram medidas com uma resistência de carbono vítreo e as temperaturas maiores de 60 K medidas com um diodo de silicone. A corrente máxima aplicada de 60 Amperes produz um campo magnético entre os dois pólos do magneto de 1,5 Tesla. A determinação da susceptibilidade magnética é feita através da medida da diferença de massa da amostra sem aplicar campo e com campo magnético aplicado, numa faixa de temperatura de 4 a 300 K. São medidos aproximadamente 60 pontos. As massas da amostra antes de aplicar o campo magnético (m_1), aplicando o campo magnético (m_2) e após aplicar o campo magnético (m_3) são anotadas e a diferença de massa é $m_2 - (m_1 + m_3)/2$. Para o cálculo da susceptibilidade

magnética (χ) em 10^{-6} cm³/mol e do momento magnético efetivo (μ_{eff}) em μ_B são empregadas as seguintes equações, com o auxílio de um programa em FORTRAN.

$$\chi = [(\Delta m - \Delta m_{\text{amostrador}}) \times 981 \times M] / [m_{\text{amostra}} \times (HdH/dz)] - \chi_{\text{dia}} \quad \text{e} \quad \mu_{\text{eff}} = (8\chi T)^{1/2}$$

Onde: Δm = diferença de massa da amostra; $\Delta m_{\text{amostrador}}$ = diferença de massa do amostrador vazio; M = massa molecular do composto; m_{amostra} = massa da amostra (normalmente entre 10 e 30 mg de amostra sólida); HdH/dz = produto entre a força do campo e o gradiente do campo aplicado na amostra ($9,5241 \times 10^{-6}$ G²/cm); χ_{dia} = susceptibilidade diamagnética calculada a partir das constantes de Pascal tabeladas,³² considerando o metal, os grupos ligantes e os contraíons. Desta forma foram obtidos os gráficos de susceptibilidade magnética (χ) e do momento magnético efetivo (μ_{eff}) em função da temperatura. O ajuste dos dados será discutido adiante na seção de resultados e discussão.

1.3.2.9- DIFRATOMETRIA DE RAIOS X

As coletas de dados para a obtenção das estruturas cristalinas dos complexos foram realizadas num difratômetro automático de raios X para monocristais ENRAF-NONIUS CAD-4. Para as resoluções e refinamento das estruturas cristalinas dos complexos foram empregados os programas SHELXS-97 e SHELXL-97,^{33,34} respectivamente. O desenho das estruturas moleculares são produzidos usando o programa ZORTEP.³⁵ A coleta de dados e a resolução das estruturas foram realizadas pelo Prof. Dr. Ivo Vencato e Adailton Bortoluzzi.

1.3.2.10- TITULAÇÃO POTENCIOMÉTRICA

Os estudos potenciométricos foram realizados num pHmetro Micronal B375 ajustados com eletrodos de referência e calomelano calibrados para ler pH diretamente. Água bidestilada em presença de KMnO₄ foi usada na preparação das soluções aquosas. O eletrodo foi calibrado

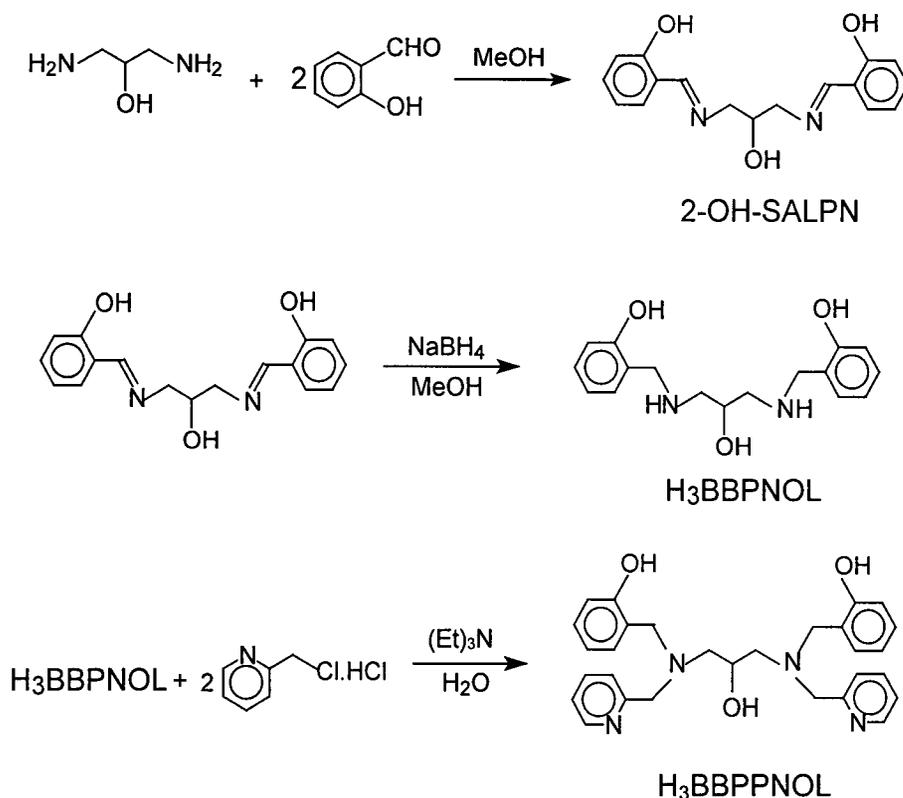
usando os dados obtidos na titulação potenciométrica de um volume conhecido de uma solução padrão 0,0100 M de HCl com uma solução padrão 0,100 M de KOH. A força iônica da solução de HCl foi mantida em 0,100 M pela adição de KCl. As medidas de equilíbrio foram realizadas para 50 mL de soluções contendo 0,05 mmol de complexo metálico e 0,100 M de KCl em uma célula termostatizada a $25,00 \pm 0,05$ °C, purgada com argônio. As amostras foram tituladas pela adição de incrementos fixos de uma solução padrão 0,100 M de KOH livre de CO₂. Nas titulações de retorno foi empregada uma solução de HCl 0,100 M. Os cálculos foram realizados com o programa BEST e o diagrama de distribuição das espécies foi obtido com os programas SPE e SPEPLOT,³⁶ através de uma cooperação com o Prof. Dr. Bruno Szpoganicz.

1.3.3. SÍNTESE DOS LIGANTES

1.3.3.1- Síntese do ligante *N,N'*-bis(2-hidroxibenzil)-*N,N'*-bis(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina (H₃BBPPNOL)

O ligante simétrico *N,N'*-bis(2-hidroxibenzil)-*N,N'*-bis(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina (H₃BBPPNOL) foi sintetizado de acordo com a rota sintética descrita por Neves e colaboradores.³⁷

A condensação de salicilaldeído com 1,3-diamina-2-propanol, em estequiometria 2:1, resultou na respectiva base de Schiff. Esta foi reduzida com borohidreto de sódio resultando na diamina *N,N'*-bis(2-hidroxibenzil)-2-ol-1,3-propanodiamina (H₃BBPPNOL). Esta por reação com 2-(clorometil)piridina, em estequiometria 1:2, originou o composto *N,N'*-bis(2-hidroxibenzil)-*N,N'*-bis(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina (H₃BBPPNOL).



O ligante final foi isolado e caracterizado obtendo-se resultados similares aos reportados por Neves e colaboradores.³⁷ Rendimento 67%. RMN-¹H (CDCl₃, 200MHz): δ 2,55 (4H, m, N-CH₂); 3,6-4,0 (9H, m, CH, N-CH₂piridina, N-CH₂fenol); 6,7-7,9 (14H, m, Hfenol e Hpiridina); 8,5 (2H, d, Hpiridina). Bandas no IV / cm⁻¹: ν (C-H Arom.) 3062, 3014; ν (C-H Alif.) 2934, 2826; ν (C=N, C=C) 1592, 1488, 1436; δ (O-H) 1374; ν (C-O) 1248; δ (C-H Arom.) 758.

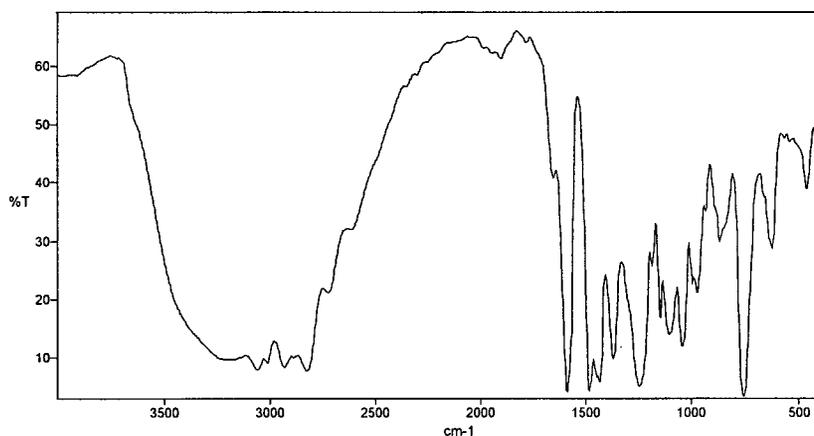
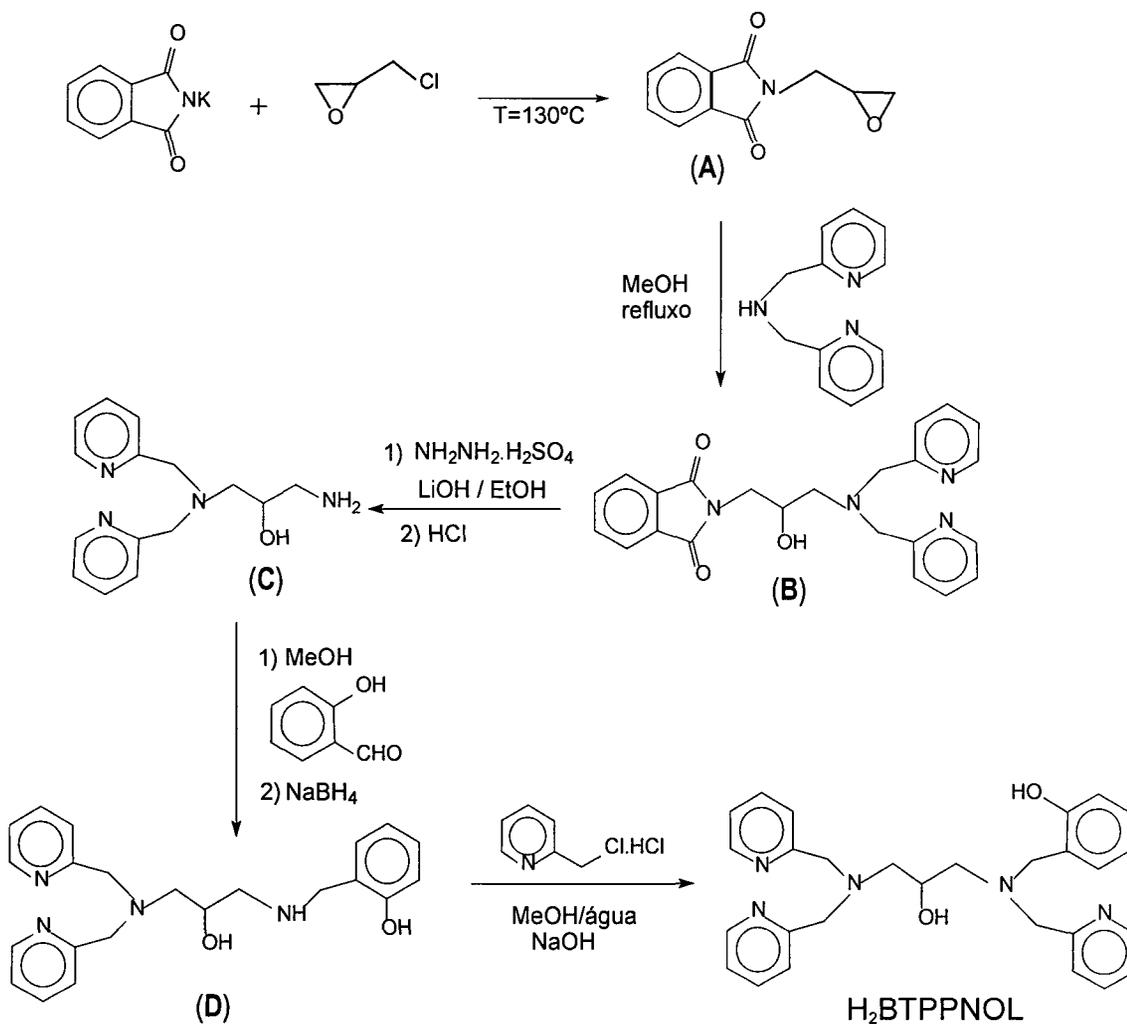


FIGURA 1.3.1 - Espectro no Infravermelho do ligante H₃BBPPNOL.

1.3.3.2- Síntese do ligante *N*-(2-hidroxibenzil)-*N,N',N'*-tris(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina (H₂BTPPNOL)

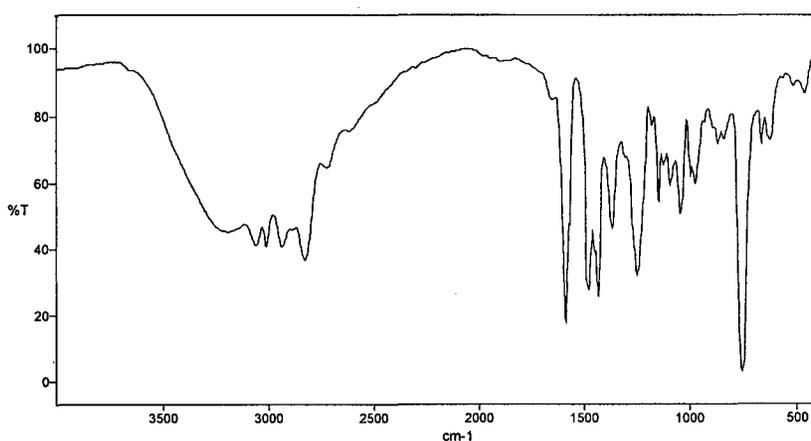
O ligante não-simétrico *N*-(2-hidroxibenzil)-*N,N',N'*-tris(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina (H₂BTPPNOL) foi sintetizado de acordo com o esquema reacional apresentado a seguir. O precursor *N,N*-bis(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina foi sintetizado por modificação do método descrito por Kayatani e colaboradores.³⁸ Em uma primeira etapa efetuou-se a reação entre ftalimida potássica (125 mmol, 23 g) e epicloridrina em excesso (1,25 mol, 115,38 g), sob refluxo, a temperatura de 130°C, por 8 horas. Após resfriada, a solução foi filtrada para remoção do KCl formado. O excesso de epicloridrina foi destilado (trompa d'água e temperatura de 40°C) restando um óleo amarelo, que foi dissolvido em metanol e colocado no freezer. Após algumas horas precipitou um sólido branco, o ftalimidometil oxirano (A), que foi filtrado e lavado com metanol gelado e seco com éter etílico. Rendimento 14 g (55%), PF 96°C. O ligante bis(2-piridilmetil) amina (BMPA) utilizado na etapa seguinte foi sintetizado de acordo com método descrito por Neves e colaboradores.³⁹ A reação equimolar do produto (A) (50 mmol, 10,16 g) com BMPA (50 mmol, 9,95 g) em metanol sob refluxo por 17 horas a temperatura de 70°C levou à formação do composto *N*-ftaloil-*N,N*-bis(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina (B). Este foi purificado em coluna de sílica gel eluída com clorofórmio. Rendimento 13,18 g (66%). Numa etapa seguinte, a função ftalimida que está servindo como grupo protetor para a função amina no composto (B) foi retirada empregando-se hidrazina. Inicialmente, o sulfato de hidrazina foi neutralizado com hidróxido de lítio em etanol sob agitação por uma noite. O produto (B) (32 mmol, 13 g) foi reagido com hidrazina livre em pequeno excesso (50 mmol), em etanol sob refluxo, a temperatura de 90°C, por 20 horas. A solução foi resfriada e acidificada com HCl a pH ≈ 4, formando um precipitado. Esta solução foi colocada sob refluxo por mais uma hora e então resfriada e filtrada. O produto sólido é a ftalohidrazina resultante da hidrazinólise. O

filtrado foi concentrado e purificado por extração água/diclorometano com ajuste do pH para 10. Desta forma foi obtido o produto *N,N*-bis(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina (C) como um óleo amarelo. Rendimento 8,26 g (94%). As análises realizadas nos produtos anteriores estão de acordo com os valores encontrados na literatura citada.³⁸



A condensação da amina (C) (29 mmol, 7,9 g) com salicilaldeído (29 mmol, 3 mL) em metanol resultou na formação da respectiva base de Schiff, que foi reduzida com borohidreto de sódio (1,10 g), resultando no produto *N*-(2-hidroxibenzil)-*N',N'*-bis(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina (D). Este foi purificado por extração água/clorofórmio resultando num óleo amarelo claro. Rendimento 9,1 g (83%). RMN- 1H ($CDCl_3$, 200MHz): δ 2,65-2,72 (4H, m, N-CH $_2$);

3,85-4,0 (7H, m, CH, N-CH₂piridina, N-CH₂fenol); 6,72-6,8 (2H, m, Hfenol); 7,0-7,26 (6H, m, Hpiridina e Hfenol); 7,51-7,56 (2H, dt, Hpiridina); 8,46-8,48 (2H, d, Hpiridina). Bandas no IV / cm⁻¹: ν (O-H álcool) 3224; ν (C-H Arom.) 3058, 3010; ν (C-H Alif.) 2934, 2838; ν (C=N, C=C) 1592, 1472, 1476, 1456, 1434; δ (O-H) 1368; ν (C-O) 1258; δ (C-H Arom.) 756. A última etapa foi a reação do produto (D) (23 mmol, 8,66 g) com 2-(clorometil)piridina em pequeno excesso (25 mmol, 4,15 g), em meio básico, para obtenção do ligante final H₂BTPPNOL. A reação foi conduzida numa mistura metanol/água com adição lenta de NaOH mantendo o pH na faixa de 9. Este foi purificado em coluna de sílica gel eluída com clorofórmio/metanol (0 a 4%). Rendimento 7,3 g (67%). RMN-¹H (CDCl₃, 200MHz): δ 2,44-2,69 (4H, m, N-CH₂); 3,45-4,0 (9H, m, CH, N-CH₂piridina, N-CH₂fenol); 6,69-6,95 (2H, m, Hfenol); 7,0-7,33 (8H, m, Hpiridina e Hfenol); 7,5-7,65 (3H, dt, Hpiridina); 8,44-8,50 (3H, m, Hpiridina). Bandas no IV / cm⁻¹: ν (O-H álcool) 3190; ν (C-H Arom.) 3062, 3012; ν (C-H Alif.) 2936, 2828; ν (C=N, C=C) 1592, 1484, 1434; δ (O-H) 1370; ν (C-O) 1250; δ (C-H Arom.) 756.

FIGURA 1.3.2 - Espectro no Infravermelho do ligante H₂BTPPNOL.

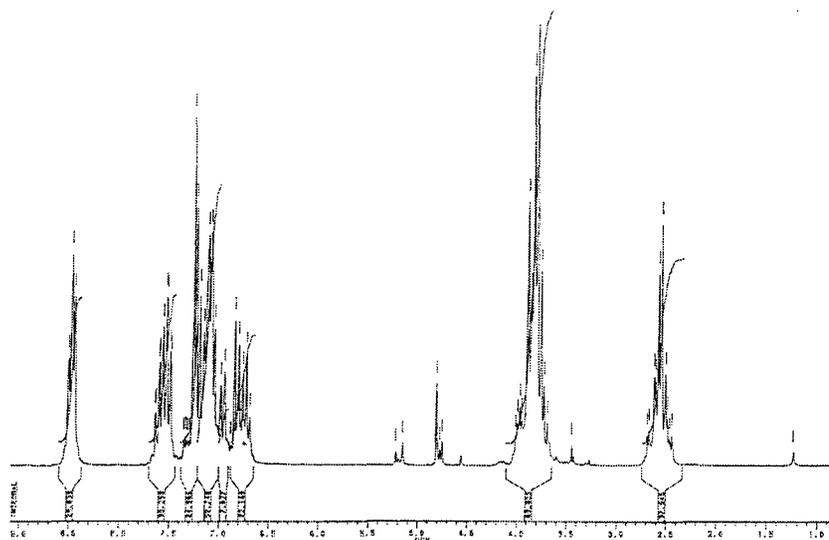
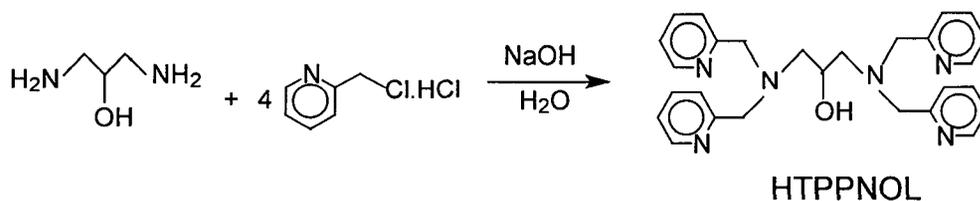


FIGURA 1.3.3 - Espectro de RMN-¹H do ligante H₂BTPPNOL.

1.3.3.3- Síntese do ligante *N,N,N',N'*-tetraquis(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina (HTPPNOL)

O ligante simétrico *N,N,N',N'*-tetraquis(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina (HTPPNOL) foi preparado pela primeira vez por Chan e colaboradores,⁴⁰ através da reação de alquilação da 1,3-diamina-2-propanol com 2-(clorometil)piridina de acordo com o esquema de síntese apresentado a seguir.



O ligante final foi purificado em coluna de sílica gel eluída com diclorometano/metanol (0 a 2%). Rendimento 60%. Bandas no IV / cm⁻¹: $\nu(\text{C-H Arom.})$ 3058, 3010; $\nu(\text{C-H Alif.})$ 2930, 2828; $\nu(\text{C=N, C=C})$ 1590, 1570, 1474, 1434; $\delta(\text{O-H})$ 1366; $\nu(\text{C-O})$ 1294; $\delta(\text{C-H Arom.})$ 764.

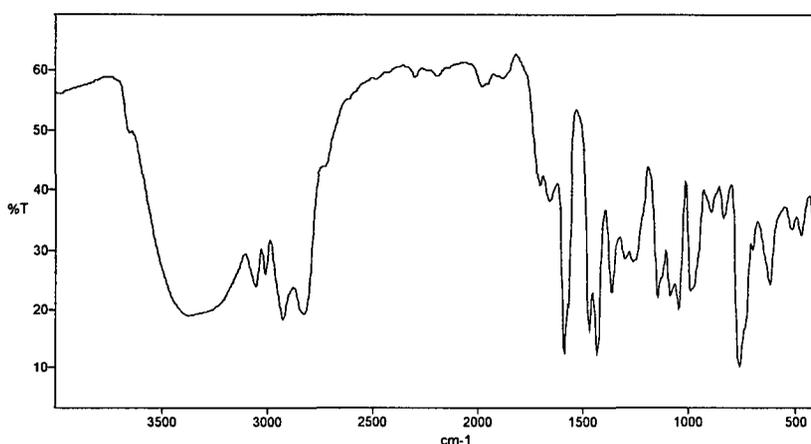
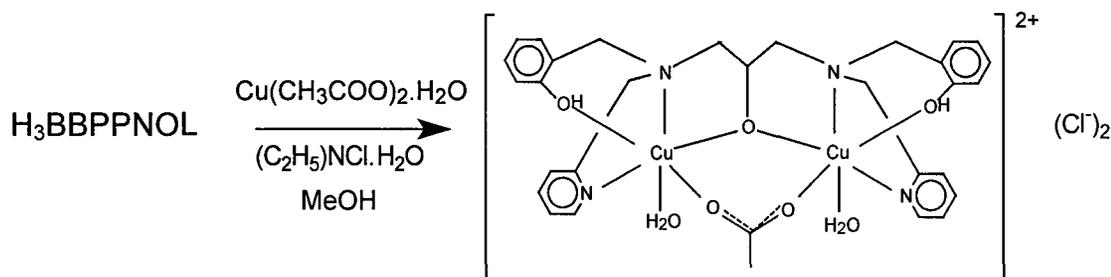


FIGURA 1.3.4 - Espectro no Infravermelho do ligante HTPPNOL.

1.3.4- SÍNTESE DOS COMPLEXOS

1.3.4.1-Síntese do Complexo $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{BBPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1)



Uma solução metanólica (20 mL) do ligante $\text{H}_3\text{BBPPNOL}$ (2 mmol - 0,97 g) foi adicionada a uma solução metanólica (30 mL) do sal de cobre $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4 mmol - 0,80 g), sob agitação e leve aquecimento (60°C). A solução tornou-se imediatamente verde-escuro. A esta solução foi adicionado $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{NCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4 mmol - 0,73 g) sólido. O solvente foi concentrado até aproximadamente 30 mL. A solução foi deixada a temperatura ambiente por 1-2 semanas até formarem-se cristais adequados para resolução da estrutura por difratometria de raios X. Os cristais sofrem um processo de perda de solvente ao serem retirados da solução que pode ser acompanhado visualmente. Rendimento: 25%. Análise elementar de CHN calculada

para $C_{31}H_{38}N_4O_7Cl_2Cu_2 \cdot 2H_2O$: C 45,92; H 5,22; N 6,91 %. Encontrada: C 45,80; H 5,31; N 6,76 %. Condutividade molar = $180 \Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$. Bandas no IV / cm^{-1} : $\nu(\text{O-H})$ 3358; $\nu_a(\text{COO}^-)$ 1564; $\nu_s(\text{COO}^-)$ 1458; $\nu(\text{C=N, C=C})$ 1610, 1502, 1444; $\delta(\text{O-H})$ 1384; $\nu(\text{C-O})$ 1268; $\delta(\text{C-H Arom.})$ 756.

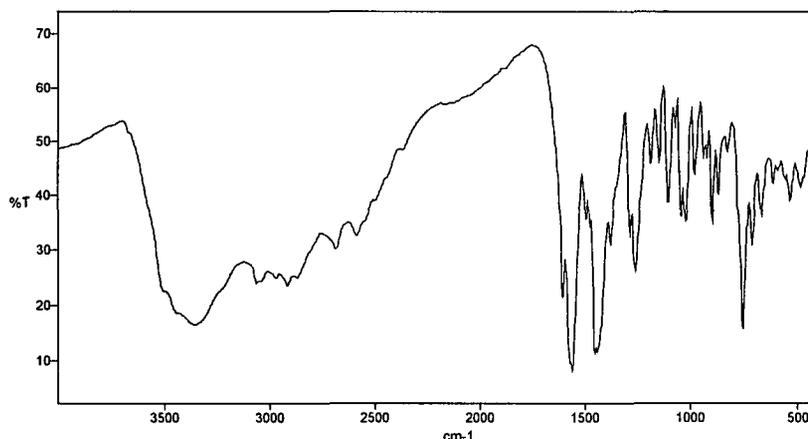
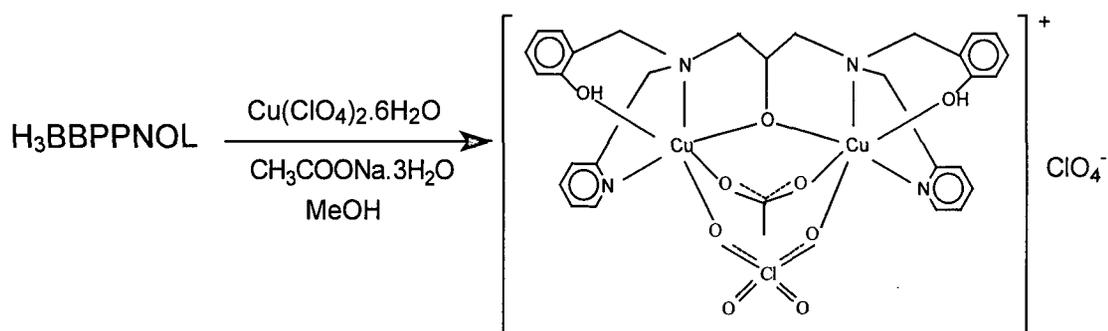


FIGURA 1.3.5 - Espectro no Infravermelho do complexo (1).

1.3.4.2- Síntese do Complexo $[Cu_2(H_2BBPPNOL)(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\mu\text{-ClO}_4)]ClO_4 \cdot H_2O \cdot EtOAc$ (2)



O sal de cobre $Cu(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6H_2O$ (0,74 g - 2 mmol) foi dissolvido em 20 mL de metanol. O ligante $H_3BBPPNOL$ (0,48 g - 1 mmol), também dissolvido em metanol (20 mL), foi adicionado lentamente sobre a solução do metal, sob agitação e aquecimento (60°C). A solução tornou-se imediatamente verde escuro. Então, foi adicionado o acetato de sódio trihidratado (0,136 g - 1 mmol) sólido. Esta solução foi resfriada a temperatura ambiente e colocada na geladeira. O produto microcristalino formado foi filtrado e lavado com álcool isopropílico (10 mL). A recristalização em solução de acetonitrila/acetato de etila (2:1) resultou em cristais adequados para a resolução da estrutura por difratometria de raios X. Rendimento: 60%. Análise elementar

de CHN calculada para $C_{35}H_{44}N_4O_{16}Cl_2Cu_2$: C 43,13; H 4,55; N 5,75 %. Encontrada: C 43,11; H 4,63; N 5,68 %. Condutividade molar = $306 \Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$. Bandas no IV / cm^{-1} : $\nu(\text{O-H})$ 3386; $\nu_a(\text{COO}^-)$ 1562; $\nu_s(\text{COO}^-)$ 1458; $\nu(\text{C=N, C=C})$ 1612, 1446; $\delta(\text{O-H})$ 1384; $\nu(\text{C-O})$ 1264; $\nu(\text{ClO}_4^-)$ 1112, 1080; $\delta(\text{C-H Arom.})$ 762.

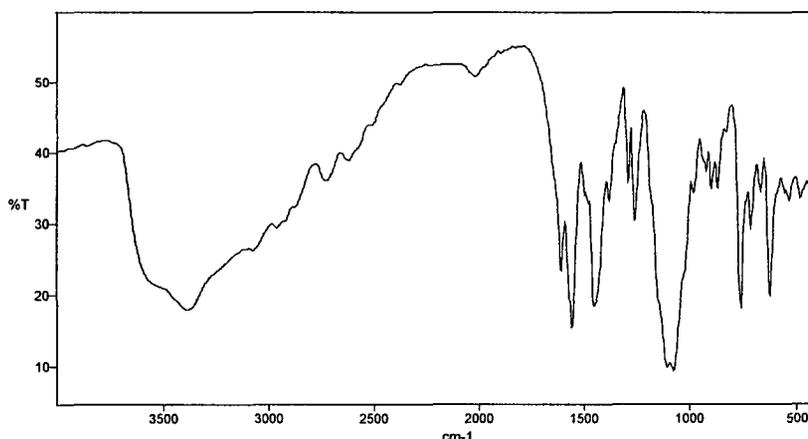
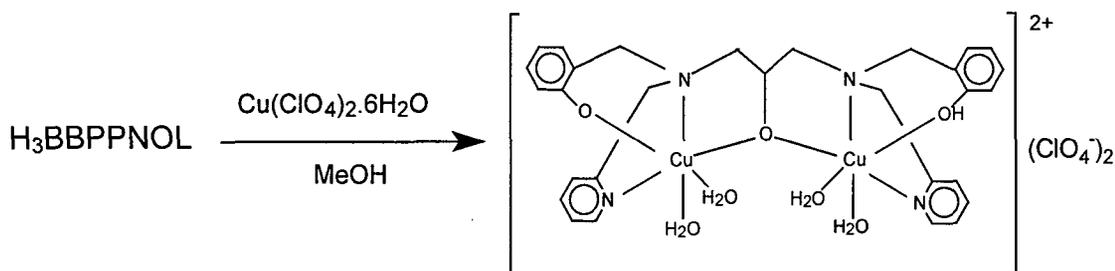


FIGURA 1.3.6 – Espectro no Infravermelho do complexo (2).

1.3.4.3-Síntese do Complexo $[\text{Cu}_2(\text{HBBPPNOL})(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ (3)



O sal de cobre $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,74 g - 2 mmol) foi dissolvido em 20 mL de metanol. O ligante $\text{H}_3\text{BBPPNOL}$ (0,48 g - 1 mmol), também dissolvido em metanol (20 mL), foi adicionado lentamente sobre a solução do metal, sob agitação e aquecimento (60°C). A solução tornou-se imediatamente verde escuro. A solução foi resfriada a temperatura ambiente e colocada na geladeira por uma semana. O produto microcristalino foi filtrado e lavado com álcool isopropílico (15 mL). Não foram obtidos cristais adequados para resolução da estrutura cristalina por

difratometria de raios X. Rendimento: 30%. Análise elementar de CHN calculada para $C_{31}H_{46}N_4O_{17}Cl_2Cu_2$: C 39,42; H 4,91; N 5,93 %. Encontrada: C 39,19; H 4,15; N 5,56 %. Condutividade molar = $285 \Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$. Bandas no IV / cm^{-1} : $\nu(\text{O-H})$ 3416; $\nu(\text{C=N, C=C})$ 1610, 1496, 1450; $\delta(\text{O-H})$ 1390; $\nu(\text{C-O})$ 1240; $\nu(\text{ClO}_4^-)$ 1084; $\delta(\text{C-H Arom.})$ 762.

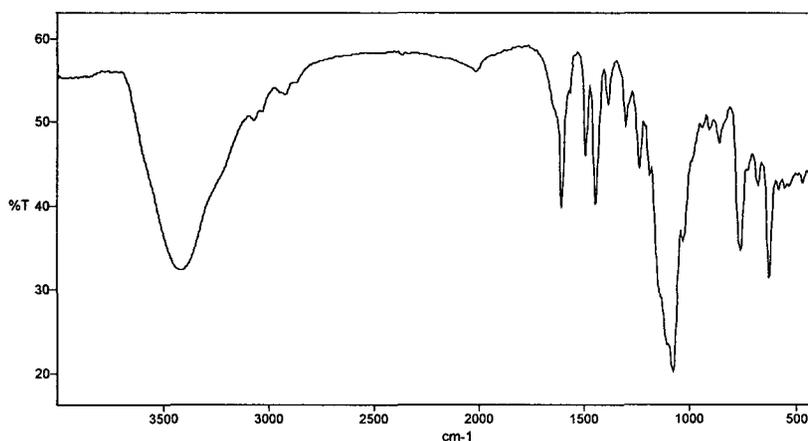
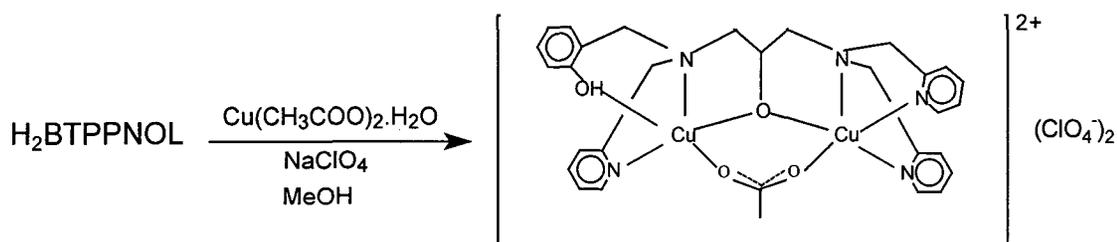


FIGURA 1.3.7 – Espectro no Infravermelho do complexo (3).

1.3.4.4-Síntese do Complexo $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (4)



Uma solução metanólica (20 mL) do ligante $\text{H}_2\text{BTPPNOL}$ (1 mmol, 0,47 g) foi adicionada a uma solução metanólica (30 mL) do sal de cobre $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 mmol, 0,40 g), sob agitação, e leve aquecimento. Após alguns minutos foi adicionado perclorato de sódio (2 mmol, 0,24 g) sólido, mantendo-se a agitação e aquecimento por mais meia hora. Após resfriar a solução foi obtido um precipitado microcristalino azul, que foi recristalizado em solução de acetonitrila /acetato de etila (2:1), resultando em monocristais adequados para a resolução da

estrutura por difratometria de raios X. Rendimento: 49%. Análise elementar de CHN calculada para $Cu_2C_{30}N_5O_{12}H_{33}Cl_2$: C 42,21; H 3,90; N 8,20 %. Encontrado: C 41,49; H 3,88; N 8,13 %. Condutividade molar = $306 \Omega^{-1} \text{ cm}^2\text{mol}^{-1}$. Bandas no IV / cm^{-1} : $\nu(\text{O-H})$ 3240; $\nu_a(\text{COO}^-)$ 1554; $\nu_s(\text{COO}^-)$ 1442; $\nu(\text{C=N, C=C})$ 1610, 1506, 1482; $\delta(\text{O-H})$ 1368; $\nu(\text{C-O})$ 1264; $\nu(\text{ClO}_4^-)$ 1092; $\delta(\text{C-H Arom.})$ 764.

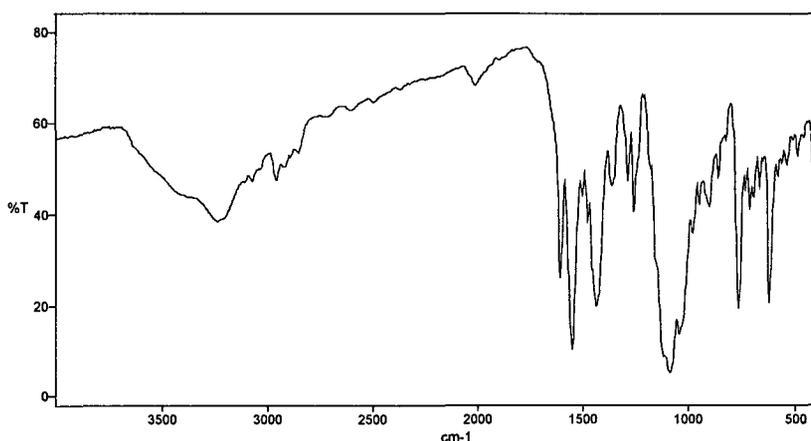
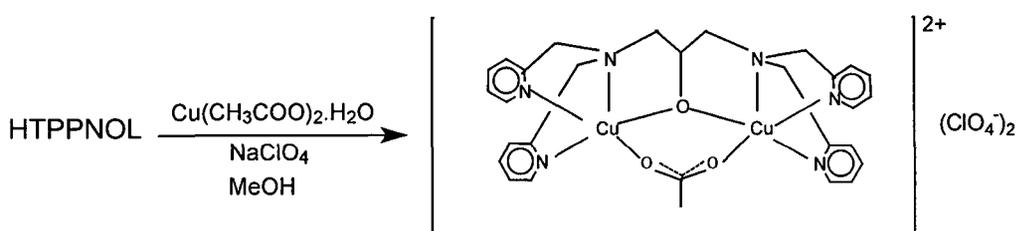


FIGURA 1.3.8 - Espectro no Infravermelho do complexo (4).

1.3.4.5-Síntese do Complexo $[Cu_2(\text{TPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (5)



Uma solução metanólica (20 mL) do ligante HTPPNOL (1 mmol, 0,45 g) foi adicionada a uma solução metanólica (30 mL) de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 mmol, 0,40 g), sob agitação e leve aquecimento. Após alguns minutos foi adicionado perclorato de sódio (2 mmol, 0,24 g) sólido, mantendo-se a agitação e aquecimento por mais meia hora. Após resfriar a solução foi obtido um precipitado azul esverdeado, que foi recristalizado em solução de acetonitrila/acetato de etila

(4:1). Rendimento: 50%. Análise elementar de CHN calculada para $\text{Cu}_2\text{C}_{29}\text{N}_6\text{O}_{11}\text{H}_{32}\text{Cl}_2$: C 41,54; H 3,85; N 10,02 %. Encontrado: C 41,66; H 3,92; N 10,54 %. Condutividade molar = $300 \Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$. Bandas no IV / cm^{-1} : $\nu(\text{O-H})$ 3426; $\nu_a(\text{COO}^-)$ 1556; $\nu_s(\text{COO}^-)$ 1448; $\nu(\text{C=N, C=C})$ 1606, 1476; $\nu(\text{C-O})$ 1264; $\nu(\text{ClO}_4^-)$ 1088; $\delta(\text{C-H Arom.})$ 768.

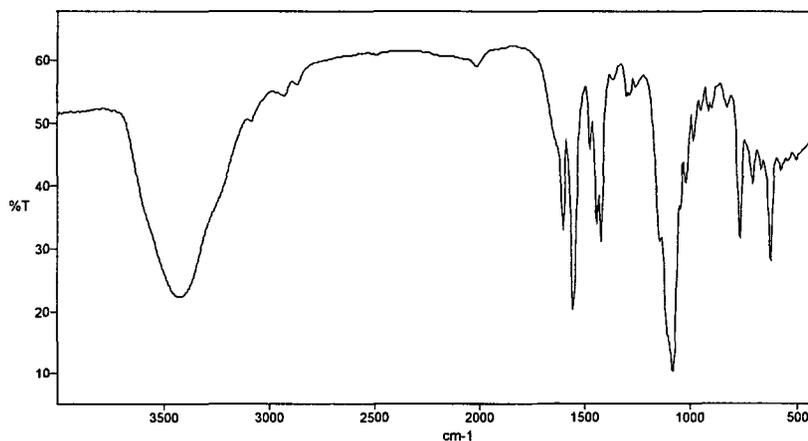


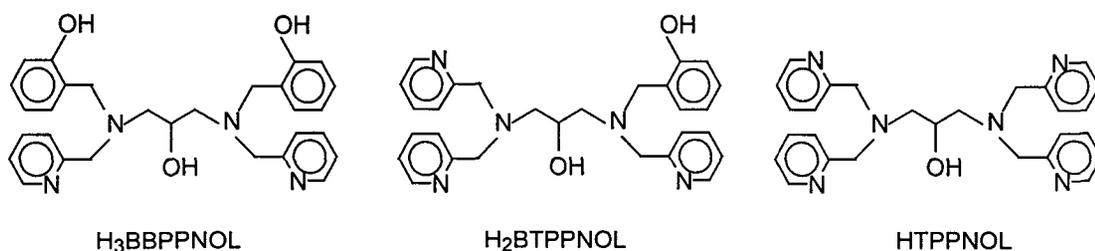
FIGURA 1.3.9 - Espectro no Infravermelho do complexo (5).

Este complexo binuclear de cobre(II) com o ligante *N,N,N',N'*-tetraquis(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina já foi sintetizado e caracterizado por Kayatani e colaboradores⁴¹ e por Murthy e colaboradores,⁴² sendo que no último trabalho foi apresentada a estrutura de raios X do complexo. Apesar de já ter sido apresentado na literatura, o complexo (5) foi incluído neste trabalho porque o ligante HTPPNOL, pertencendo a mesma família dos ligantes $\text{H}_2\text{BTPPNOL}$ e $\text{H}_3\text{BBPPNOL}$, será usado para comparação com os complexos (1) a (4).

1.4- RESULTADOS E DISCUSSÃO

1.4.1 – SÍNTESE DOS LIGANTES

Na síntese de compostos modelo para metaloenzimas de cobre tipo III pode-se utilizar como estratégia a síntese de ligantes que, em compostos de coordenação, originem uma ponte endógena alcoóxido. Este grupamento ponte mimetiza as propriedades como distância metal-metal, interação magnética e propriedades cromóforas do ligante ponte hidróxido, sugerido na forma met (repouso) das enzimas hemocianina e tirosinase,^{19,20} e na forma oxidada da enzima catecol oxidase.²² Os ligantes sintetizados neste trabalho apresentam uma estrutura central idêntica 1,3-diamina-2-hidroxiopropano, que recebe diferentes braços contendo ligantes N, O doadores, sendo que o grupamento R-OH presente nesta estrutura atua em complexos metálicos como ligante ponte endógeno alcoóxido.



O ligante simétrico H₃BBPPNOL foi sintetizado de acordo com metodologia previamente descrita por Neves e colaboradores.³⁷ O ligante HTPPNOL foi sintetizado conforme descrito por Chan e colaboradores.⁴⁰ O ligante não simétrico H₂BTPPNOL teve sua metodologia de síntese desenvolvida. Este contém uma estrutura não-simétrica com três braços com ligantes nitrogenados (piridina) e um braço com ligante oxigenado (fenol), o que nos aproximará das características de assimetria exigidas para biomimetizar o sítio ativo da tirosinase quando esta coordena o substrato fenólico ao desempenhar a atividade de monooxigenase.

Na síntese dos ligantes simétricos foi empregado o precursor 1,3-diamina-2-hidroxiopropano. Porém, foi constatado que para a síntese do ligante não-simétrico H₂BTPPNOL, o mesmo reagente de partida não pode ser empregado pois gera uma mistura de ligantes muito difícil de separar. Desta forma, foi desenvolvida uma nova rota sintética empregando-se como precursor a epícloridrina, que aparece na literatura como um bom reagente de partida para a síntese de ligantes não-simétricos contendo a estrutura central desejada.^{43,44} Os três ligantes têm o aspecto de óleo castanho claro, e foram sintetizados com bom rendimento e caracterizados por IV e RMN-¹H.

1.4.2- SÍNTESE DOS COMPLEXOS

Os complexos binucleares de cobre(II) foram sintetizados reagindo-se os sais perclorato de cobre(II) hexahidratado ou acetato de cobre(II) hidratado com os ligantes, em estequiometria 2:1, em metanol sob leve aquecimento. Além dos sais de cobre pode-se adicionar outros sais para fornecerem grupamentos ponte exógenos; por exemplo, acetato de sódio. A síntese dos complexos torna-se simples uma vez que os ligantes empregados foram previamente purificados e caracterizados, o que previne a formação de subprodutos na reação de síntese dos complexos. Todos os complexos foram isolados na forma cristalina de coloração azul.

1.4.3- ESTRUTURA CRISTALINA DOS COMPLEXOS

As estruturas cristalinas dos complexos (1), (2) e (4) foram resolvidas por difratometria de raios X de monocristais. Todos os cristais perdem solvente ao serem retirados da solução, assim foi necessário isolá-los em capilar de vidro ou óleo para a coleta de dados. Os dados cristalográficos são apresentados na Tabela 1.4.1. A estrutura cristalina do complexo (5) não foi resolvida, pois já consta na literatura.⁴²

Tabela 1.4.1 - Dados cristalográficos e do refinamento da estrutura para os complexos (1), (2) e (4).

	(1)	(2)	(4)
Código de identificação	(1)	(2)	(4)
Fórmula Empírica	C ₃₁ H ₄₂ Cl ₂ Cu ₂ N ₄ O ₉	C ₃₅ H ₄₄ Cl ₂ Cu ₂ N ₄ O ₁₆	C ₃₀ H ₃₃ Cl ₂ Cu ₂ N ₅ O ₁₂
Peso Molecular	812,67	976,21	853,59
Temperatura	293(2) K	293(2) K	293(2) K
Comprimento de Onda	0,71073 Å	0,71073 Å	0,71073 Å
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c	P2 ₁
Dimensões da cela unitária	a = 15,050(3) Å b = 22,447(5) Å c = 11,843(2) Å α = γ = 90 ° β = 100,71(3)°	a = 12,209(2) Å b = 21,407(4) Å c = 15,794(3) Å α = γ = 90 ° β = 96,40(3)°	a=13,127(3) Å b=14,134(3) Å c=19,120(4) Å α = γ = 90 ° β = 102,48(3)°
Volume	3931,2(13) Å ³	4102,2(13) Å ³	3463,7(12) Å ³
Z, Densidade calculada	4, 1,373 Mg/m ³	4, 1,576 Mg/m ³	4, 1,637 g/cm ³
Coefficiente de Absorção	1,269 mm ⁻¹	1,243 mm ⁻¹	1,452 mm ⁻¹
F(000)	1680	2002	1744
Tamanho do cristal	0,13 x 0,33 x 0,36 mm	0,26 x 0,33 x 0,47 mm	0,30 x 0,23 x 0,16 mm
Intervalo de θ	1,38 a 24,98°	2,21 a 25,18°	2,25 a 25,00°
Intervalo dos índices h, k, l	0 ≤ h ≤ 17 -26 ≤ k ≤ 0 -14 ≤ l ≤ 13	-13 ≤ h ≤ 12 -16 ≤ k ≤ 0 0 ≤ l ≤ 16	-15 ≤ h ≤ 15 -16 ≤ k ≤ 0 -22 ≤ l ≤ 0
Reflexões coletadas/únicas	7389 / 4943 [R(int) = 0,0220]	3987 / 3842 [R(int) = 0,0357]	6568 / 6371 [R(int) = 0,0345]
Correção de absorção	Gaussiana	Psi-scan	Psi scans
Máx. e mín. de transmissão	0,8405 e 0,7117	0,962 e 0,869	0,97296 e 0,93941
Completeness to 2θ	=24,98 69,7%	=27,10 41,3%	=25,00 99,9%
Método de Refinamento		Mínimos quadrados de matriz completa em F ²	
Dados/restrições/parâmetros	4943 / 0 / 442	3842 / 0 / 537	6371 / 85 / 865
GOOF	1,066	1,029	0,939
Índice final de R[>2σ(I)]	R1=0,0915, wR2=0,2789	R1=0,0471, wR2=0,1283	R1=0,0694, wR2=0,1727
Índices R (todos os dados)	R1=0,1565, wR2=0,3188	R1=0,0711, wR2=0,1442	R1=0,1858, wR2=0,1985
Densidade Eletrônica Residual	1,140 e -0,632 e. Å ³	0,449 e -0,457 e. Å ³	1,900 e -0,526 e. Å ³

1.4.3.1- Estrutura cristalina do complexo [Cu₂(H₂BBPPNOL)(μ-CH₃COO)(H₂O)₂]Cl₂·2H₂O (1)

A estrutura cristalina do complexo (1) revela uma unidade assimétrica constituída de um cátion complexo [Cu₂(H₂BBPPNOL)(μ-CH₃COO)(H₂O)₂]²⁺, dois ions cloretos como contraíons e duas moléculas de água como solvente de cristalização. Os cloretos que aparecem como contraíons estão desordenados em três sítios com fator de ocupação igual a 2/3. A Figura 1.4.1 apresenta o desenho ZORTEP³⁵ do cátion [Cu₂(H₂BBPPNOL)(μ-CH₃COO)(H₂O)₂]²⁺ em cristais de (1). As principais distâncias e ângulos de ligação são apresentados na Tabela 1.4.2. A estrutura do cátion complexo é composta por uma unidade de ligante coordenada a dois centros

de cobre ligados entre si por um acetato coordenado de forma bidentada e mais uma molécula de água coordenada a cada centro metálico completando o ambiente octaédrico. A geometria em torno dos dois centros de Cu(II) é idêntica, podendo ser considerada como octaédrica bastante distorcida. O plano equatorial é definido pelas ligações dos nitrogênios amínicos e piridínicos, dos oxigênios do acetato ponte e do alcoóxido ponte, sendo que os átomos do mesmo tipo ocupam posição *cis* entre si. As distâncias de ligações Cu-N(amina) [2,02(1) e 2,04(1) Å], Cu-N(piridina) [1,99(1) e 2,00(1) Å], Cu-O(alcoóxido) [1,88(1) e 1,89(1) Å] e Cu-O(acetato) [1,95(1) e 1,93(1) Å] concordam com os valores encontrados para um íon Cu(II) com geometria quadrada planar⁴³ coordenado por grupos similares. Uma molécula de água [Cu-Ow(água) = 2,77(2) e 2,70(2) Å] e um átomo de oxigênio protonado de um grupo fenol [Cu-OH(fenol) = 2,43(1) e 2,445(9) Å] em posição axial completam as esferas de coordenação dos centros de cobre. Molécula de água coordenada por ligação tão longa quanto neste complexo já foi publicada em um complexo octaédrico distorcido com a molécula de água ocupando posição axial [Cu-Ow(água)=2,71(2) Å].⁴⁵ A distância Cu-OH(fenol) é similar ao valor encontrado em um complexo mononuclear hexacoordenado⁴⁶ [Cu-OH(fenol) = 2,449(6) e 2,494(6) Å] e menor que o valor reportado para um complexo mononuclear pentacoordenado⁴⁷ [Cu-OH(fenol) = 2,601(4) Å], onde o fenol está coordenado na forma protonada em posição axial no íon Cu(II). De fato, os átomos de oxigênio das águas e dos fenóis apresentam interação fraca com os centros metálicos, resultando numa geometria "4+2" distorcida favorecida pelo forte efeito Jahn-Teller do íon Cu(II).⁴⁸ Embora outros complexos mononucleares contendo fenol coordenado na forma protonada em posição axial tenham sido apresentados,^{46,47} o complexo (1) é o primeiro complexo binuclear de cobre(II) que apresenta a coordenação axial de grupos fenóis aos centros de Cu(II), conforme sugerido para o intermediário enzima-substrato fenólico quando a tirosinase desempenha sua função como cresolase. A distância Cu1...Cu2 e o ângulo Cu1 - O -

Cu2 no presente complexo são 3,40 Å e 127,9°, respectivamente. A distância Cu-Cu no complexo (1) modela a distância metal-metal encontrada na forma met das metaloenzimas hemocianina e tirosinase.

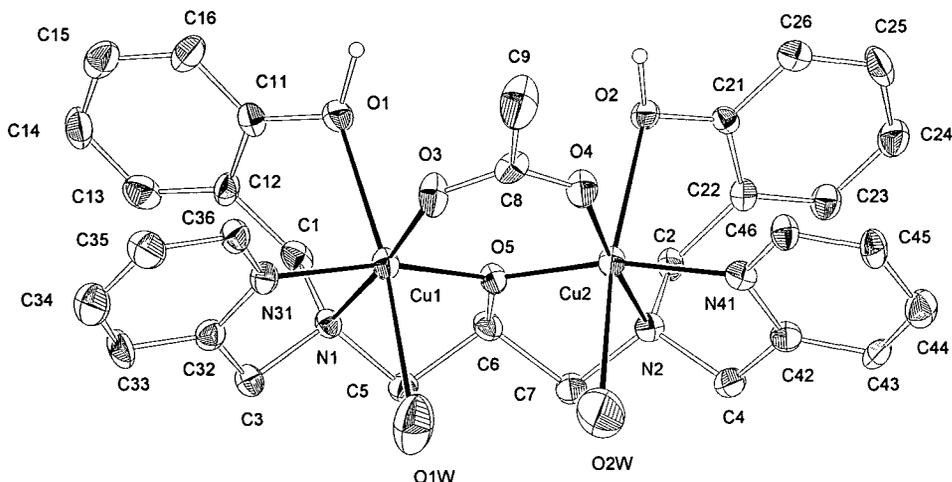


FIGURA 1.4.1 - Desenho ZORTEP³⁵ para o cátion $[Cu_2(H_2BBPPNOL)(\mu-CH_3COO)(H_2O)_2]^{2+}$ em cristais do complexo (1), com 50% de probabilidade.

Tabela 1.4.2 – Principais comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para o complexo (1).

Cu(1)-O(5)	1,885(8)	Cu(2)-O(5)	1,896(9)
Cu(1)-O(3)	1,947(10)	Cu(2)-O(4)	1,934(10)
Cu(1)-N(31)	1,993(11)	Cu(2)-N(41)	1,998(12)
Cu(1)-N(1)	2,024(11)	Cu(2)-N(2)	2,045(11)
Cu(1)-O(1)	2,433(10)	Cu(2)-O(2)	2,445(9)
Cu(1)-O(1W)	2,695(17)	Cu(2)-O(2W)	2,769(16)
O(5)-Cu(1)-O(3)	98,1(4)	O(5)-Cu(2)-O(4)	97,0(4)
O(5)-Cu(1)-N(31)	166,1(4)	O(5)-Cu(2)-N(41)	165,8(4)
O(3)-Cu(1)-N(31)	93,9(5)	O(4)-Cu(2)-N(41)	94,6(5)
O(5)-Cu(1)-N(1)	84,6(4)	O(5)-Cu(2)-N(2)	85,3(4)
O(3)-Cu(1)-N(1)	174,0(5)	O(4)-Cu(2)-N(2)	174,4(5)
N(31)-Cu(1)-N(1)	84,1(5)	N(41)-Cu(2)-N(2)	83,9(5)
O(5)-Cu(1)-O(1)	98,4(4)	O(5)-Cu(2)-O(2)	98,4(4)
O(3)-Cu(1)-O(1)	88,7(4)	O(4)-Cu(2)-O(2)	87,8(4)
N(31)-Cu(1)-O(1)	88,8(4)	N(41)-Cu(2)-O(2)	90,1(4)
N(1)-Cu(1)-O(1)	85,6(4)	N(2)-Cu(2)-O(2)	86,8(4)
O(5)-Cu(1)-O(1W)	91,7(4)	O(5)-Cu(2)-O(2W)	92,9(5)
O(3)-Cu(1)-O(1W)	89,0(5)	O(4)-Cu(2)-O(2W)	84,5(6)
N(31)-Cu(1)-O(1W)	81,5(5)	N(41)-Cu(2)-O(2W)	80,1(5)
N(1)-Cu(1)-O(1W)	96,3(5)	N(2)-Cu(2)-O(2W)	100,6(6)
O(1)-Cu(1)-O(1W)	169,9(4)	O(2)-Cu(2)-O(2W)	167,0(5)

1.4.3.2- Estrutura cristalina do complexo $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{BBPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\mu\text{-ClO}_4)]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{EtOAc}$ (2)

A estrutura cristalina do complexo (2) revela uma unidade assimétrica constituída de um cátion complexo $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{BBPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{ClO}_4)]^+$, um íon perclorato como contraíon, e uma molécula de água e uma molécula de acetato de etila como solventes de cristalização. A Figura 1.4.2 apresenta o desenho ZORTEP³⁵ do cátion $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{BBPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{ClO}_4)]^+$ em cristais de (2). As principais distâncias e ângulos de ligação são apresentados na Tabela 1.4.3.

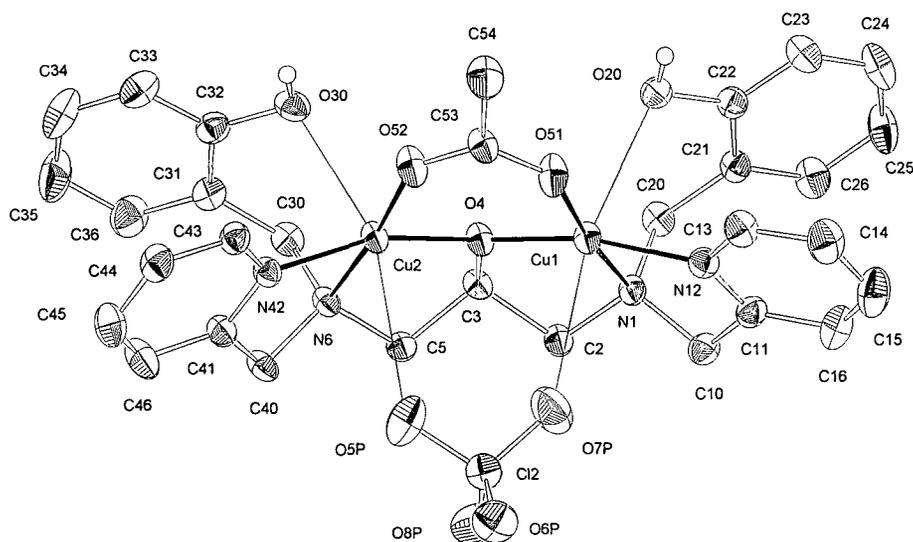


FIGURA 1.4.2 - Desenho ZORTEP³⁵ para o cátion $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{BBPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{ClO}_4)]^+$ em cristais do complexo (2), com 50% de probabilidade.

A estrutura do cátion complexo (2) é muito similar a do cátion complexo (1) com a presença adicional de um ligante ponte perclorato formando um sistema de ponte tripla entre os dois centros de cobre(II). Neste complexo a geometria também pode ser considerada octaédrica distorcida para os dois centros metálicos. O plano equatorial está definido de forma similar ao

complexo (1), sendo as distâncias de ligações concordantes: Cu-N(amina) [2,019(4) e 2,022(4) Å], Cu-N(piridina) [1,978(4) e 1,966(4) Å], Cu-O(alcoóxico) [1,905(3) e 1,891(3) Å] e Cu-O(acetato) [1,926(3) e 1,923(3) Å]. Um átomo de oxigênio do ion perclorato [Cu–O(perclorato) = 2,788(4) e 2,997(5) Å] e um átomo de oxigênio protonado de um grupo fenol [Cu-OH(fenol) = 2,549(3) e 2,494(4) Å], em posição axial, completam as esferas de coordenação dos centros de cobre. As distâncias Cu-OH (fenol) estão próximas dos valores encontrados para o complexo (1). A distância Cu1-Cu2 e o ângulo Cu1-O-Cu2 no presente complexo são 3,355(3) Å e 124,24(16)°, respectivamente. Outros complexos de Cu(II) com distância metal-metal de aproximadamente 3 Å apresentam o ion perclorato coordenado ao centro metálico de forma bidentada e em posição axial a longas distâncias,⁴⁹⁻⁵² sendo o complexo (2) o que apresenta a maior distância Cu-O(perclorato).

Tabela 1.4.3 - Principais comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para o complexo (2).

Cu1-O4	1,905(3)	Cu2-O4	1,891(3)
Cu1-O51	1,926(3)	Cu2-O52	1,923(3)
Cu1-N12	1,978(4)	Cu2-N42	1,966(4)
Cu1-N1	2,019(4)	Cu2-N6	2,022(4)
Cu1-O20	2,549(3)	Cu2-O30	2,494(4)
Cu1-O7P	2,788(4)	Cu2-O5P	2,997(5)
Cu1-Cu2	3,3554(11)	Cu2-O4-Cu1	124,24(16)
O4-Cu1-O51	97,47(13)	O4-Cu2-O52	96,40(14)
O4-Cu1-N12	166,28(15)	O52-Cu2-N42	93,77(15)
O51-Cu1-N12	94,46(15)	O4-Cu2-N6	86,61(14)
N1-Cu1-O20	87,60(13)	O52-Cu2-N6	173,65(16)
O4-Cu1-O7P	87,52(14)	N42-Cu2-N6	84,54(15)
O51-Cu1-O7P	97,43(16)	O4-Cu2-O30	109,01(13)
N12-Cu1-O7P	84,23(15)	O52-Cu2-O30	86,37(14)
N1-Cu1-O7P	89,30(15)	N42-Cu2-O30	83,83(14)
O20-Cu1-O7P	166,32(12)	N6-Cu2-O30	87,36(14)
O4-Cu1-N1	85,28(14)	O4-Cu2-O5P	91,03(13)
O51-Cu1-N1	172,82(16)	O52-Cu2-O5P	99,92(15)
N12-Cu1-N1	83,68(16)	N42-Cu2-O5P	75,10(14)
O4-Cu1-O20	105,49(13)	N6-Cu2-O5P	85,59(14)
O51-Cu1-O20	85,28(14)	O30-Cu2-O5P	158,30(12)
N12-Cu1-O20	82,18(14)		

1.4.3.3- Estrutura cristalina do complexo $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (**4**)

A estrutura cristalina do complexo (**4**) consiste de dois cátions complexos binucleares $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})]^{2+}$ (**4a**) e (**4a'**), cristalograficamente independentes, e quatro íons perclorato. Os complexos (**4a**) e (**4a'**) são isômeros geométricos com distintas configurações conformacionais, apresentando algumas diferenças de ângulos e comprimentos de ligações. A Figura 1.4.3 apresenta o desenho ZORTEP³⁵ dos cátions $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})]^{2+}$ em cristais de (**4**). As principais distâncias e ângulos de ligação são apresentados na Tabela 1.4.4.

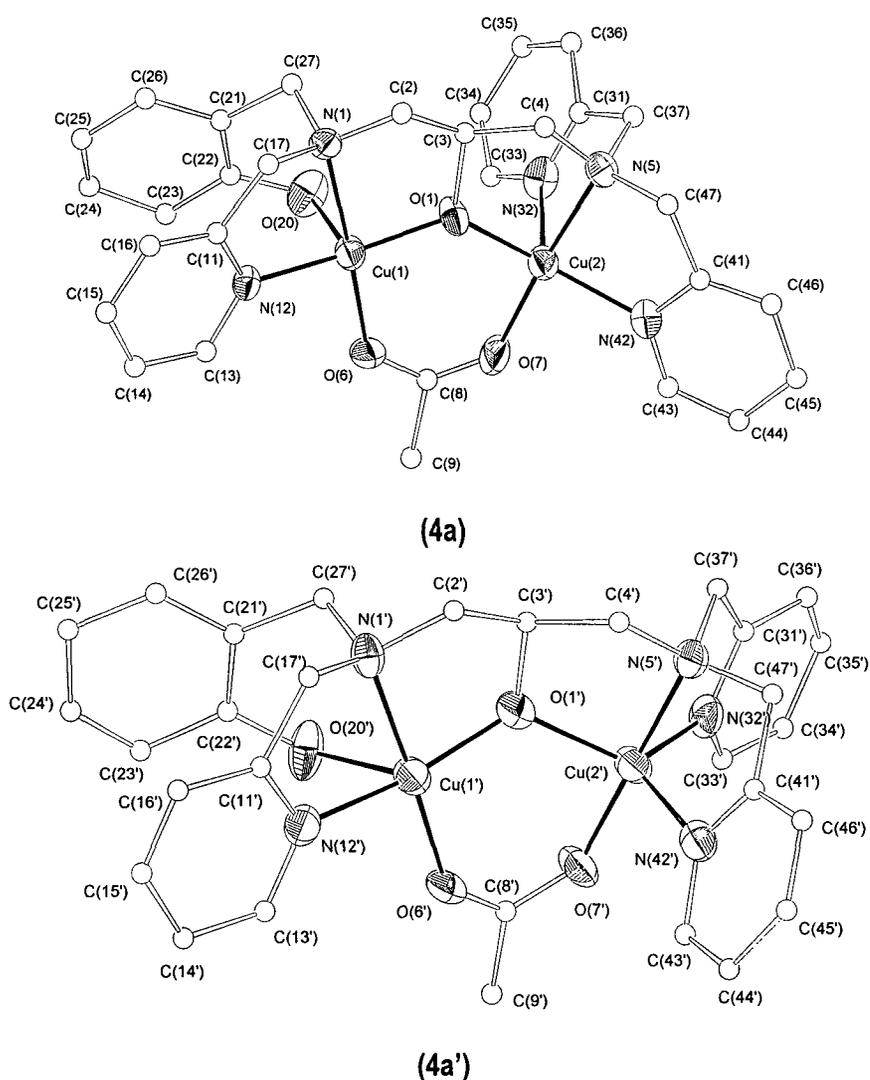


FIGURA 1.4.3 - Desenho ZORTEP³⁵ dos isômeros (**4a**) e (**4a'**) do cátion



Os complexos isômeros são constituídos por uma unidade do ligante coordenada a dois centros de Cu(II) ligados entre si pelo átomo de oxigênio da ponte endógena alcoóxico e por mais um ligante ponte exógeno acetato. A assimetria do ligante leva a um complexo binuclear onde os dois centros de cobre estão coordenados por diferentes grupos doadores e diferentes geometrias. As geometrias de coordenação nos átomos Cu1, Cu1', Cu2 e Cu2' somente puderam ser estabelecidas através do cálculo de $\tau = (\beta - \alpha)/60$, onde β representa o maior ângulo e α o segundo maior ângulo na esfera de coordenação, conforme descrito por Addison e colaboradores.⁵³ τ é aplicável para complexos penta-coordenados e representa o grau de trigonalidade da geometria, sendo $\tau = 0$ para geometria tetragonal perfeita e $\tau = 1$ para geometria trigonal bipiramidal perfeita. Os centros Cu1 do complexo (4a) e Cu1' do complexo (4a') encontram-se numa geometria piramidal de base quadrada distorcida ($\tau = 0,20$ e $0,15$, respectivamente). Já o centro Cu2' do complexo (4a') encontra-se numa geometria melhor descrita como bipirâmide trigonal distorcida ($\tau = 0,94$) e o centro Cu2 do complexo (4a) encontra-se numa geometria intermediária entre bipirâmide trigonal e piramidal de base quadrada ($\tau = 0,41$). Nos centros Cu1 e Cu1' os planos basais são constituídos pelas ligações dos átomos de nitrogênio amínico (N1) e piridínico (N12), dos átomos de oxigênio do acetato ponte (O6) e do alcoóxico ponte (O1), sendo que os átomos do mesmo tipo ocupam posição *cis* entre si, e o átomo de oxigênio protonado do fenol (O20) ocupa a posição apical completando a esfera de coordenação. As distâncias de ligações concordam com os valores encontrados para íons Cu(II) nos complexos (1) e (2). No centro Cu2' o plano trigonal está constituído pelas ligações dos átomos de nitrogênio piridínicos (N32' e N42') e do átomo de oxigênio do alcoóxico ponte (O1'), sendo que o átomo de nitrogênio amínico (N5') e o átomo de oxigênio do acetato ponte (O7') ocupam as posições pseudo-axiais, completando a esfera de coordenação. Tal

distribuição também pode ser considerada no centro Cu2. Os átomos N32, N42 e O1 no centro de Cu2 e N32', N42' e O1' no centro de Cu2' encontram-se num plano perfeito. As principais diferenças das estruturas isoméricas (**4a**) e (**4a'**) são as distâncias das ligações Cu-N(piridina), sendo Cu2-N32 = 2,211(12) Å para um dos isômeros e Cu2'-N32' = 2,027(12) Å para o outro, além da grande diferença dos ângulos Cu1-O1-Cu2 = 130,4(4)° para um dos isômeros e Cu1'-O1'-Cu2' = 125,4(5)° para o outro, apesar das distâncias Cu1-Cu2=3,425(3)Å e Cu1'-Cu2'=3,419(3)Å serem bastante parecidas.

Tabela 1.4.4 - Principais comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para os complexos isômeros (**4a**) e (**4a'**).

Cu(1)-O(1)	1,882(10)	Cu(1')-O(1')	1,853(10)
Cu(1)-O(6)	1,944(11)	Cu(1')-O(6')	1,920(12)
Cu(1)-N(12)	1,956(13)	Cu(1')-N(12')	1,963(14)
Cu(1)-N(1)	2,043(12)	Cu(1')-N(1')	2,042(12)
Cu(1)-O(20)	2,504(10)	Cu(1')-O(20')	2,499(10)
Cu(2)-O(7)	1,888(12)	Cu(2')-O(7')	1,932(11)
Cu(2)-O(1)	1,891(10)	Cu(2')-O(1')	1,993(11)
Cu(2)-N(42)	2,005(13)	Cu(2')-N(5')	2,008(12)
Cu(2)-N(5)	2,061(12)	Cu(2')-N(32')	2,027(12)
Cu(2)-N(32)	2,211(12)	Cu(2')-N(42')	2,053(12)
O(1)-Cu(1)-O(6)	96,4(5)	O(1')-Cu(1')-O(6')	96,0(5)
O(1)-Cu(1)-N(12)	161,1(5)	O(1')-Cu(1')-N(12')	164,6(5)
O(6)-Cu(1)-N(12)	95,4(5)	O(6')-Cu(1')-N(12')	97,7(5)
O(1)-Cu(1)-N(1)	85,2(4)	O(1')-Cu(1')-N(1')	85,0(4)
O(6)-Cu(1)-N(1)	172,9(5)	O(6')-Cu(1')-N(1')	173,6(5)
N(12)-Cu(1)-N(1)	84,9(5)	N(12')-Cu(1')-N(1')	82,2(5)
O(1)-Cu(1)-O(20)	97,6(5)	O(1')-Cu(1')-O(20')	106,0(5)
O(6)-Cu(1)-O(20)	86,7(4)	O(6')-Cu(1')-O(20')	85,0(4)
N(12)-Cu(1)-O(20)	97,8(4)	N(12')-Cu(1')-O(20')	82,4(4)
N(1)-Cu(1)-O(20)	86,2(4)	N(1')-Cu(1')-O(20')	88,7(4)
O(7)-Cu(2)-O(1)	97,8(5)	O(7')-Cu(2')-O(1')	94,1(5)
O(7)-Cu(2)-N(42)	92,5(5)	O(7')-Cu(2')-N(5')	179,2(5)
O(1)-Cu(2)-N(42)	150,6(5)	O(1')-Cu(2')-N(5')	86,0(5)
O(7)-Cu(2)-N(5)	175,1(5)	O(7')-Cu(2')-N(32')	96,0(5)
O(1)-Cu(2)-N(5)	84,9(5)	O(1')-Cu(2')-N(32')	122,8(5)
N(42)-Cu(2)-N(5)	83,2(5)	N(5')-Cu(2')-N(32')	83,3(5)
O(7)-Cu(2)-N(32)	102,1(6)	O(7')-Cu(2')-N(42')	98,5(5)
O(1)-Cu(2)-N(32)	92,9(5)	O(1')-Cu(2')-N(42')	115,0(5)
N(42)-Cu(2)-N(32)	111,8(5)	N(5')-Cu(2')-N(42')	82,2(5)
N(5)-Cu(2)-N(32)	81,7(5)	N(32')-Cu(2')-N(42')	118,8(5)
Cu(1)-O(1)-Cu(2)	130,4(5)	Cu(1')-O(1')-Cu(2')	125,4(5)

A estrutura cristalina do complexo (4) está de acordo com a estrutura esperada quando foi planejada a síntese do ligante H₂BTPPNOL como uma modificação do ligante H₃BBPPNOL, trocando-se um grupo fenol por uma piridina. O objetivo principal era a obtenção de um complexo contendo um grupo fenol coordenado de forma axial a apenas um dos centros metálicos, mantendo-se a distância metal-metal encontrada no complexo (1). Como resultado foi obtido o complexo (4) que apresenta a coordenação do grupo fenol em posição axial a apenas um dos centros de cobre(II) e representa o primeiro modelo estrutural para o sítio ativo da tirosinase ao coordenar um substrato fenólico quando desempenha a função de monooxigenase.

1.4.3.4- Estrutura cristalina do complexo [Cu₂(TPPNOL)(μ-CH₃COO)](ClO₄)₂ (5)

A estrutura cristalina do cátion complexo [Cu₂(TPPNOL)(μ-CH₃COO)]²⁺ em cristais de (5) foi resolvida por difratometria de raios X e apresentada na literatura por Murthy e colaboradores.⁴² Segundo o autor, a estrutura do complexo revela dois íons cobre ligados por um átomo de oxigênio alcoóxico e por um caboxilato bidentado formando uma estrutura de ponte dupla. Os dois íons se encontram pentacoordenados em unidades CuN₃O₂ com geometria piramidal de base quadrada, sendo que a posição apical é ocupada por um átomo N doador de um grupo piridina em cada centro.

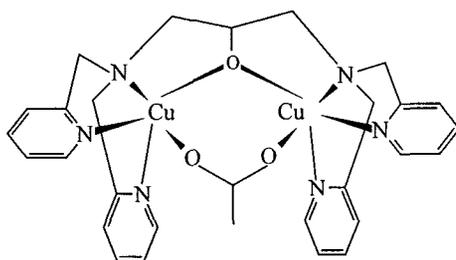


FIGURA 1.4.4 – Desenho esquemático do cátion complexo [Cu₂(TPPNOL)(μ-CH₃COO)]²⁺ de acordo com a estrutura cristalina apresentada na ref. 42.

As principais distâncias de ligações são Cu(1)-O(1)(alcoóxico)=1,898 Å, Cu(1)-O(2)(acetato)=1,935 Å, Cu(1)-N(1)=2,029 Å, Cu(1)-N(2)=2,007 Å e Cu(1)-N(3)=2,157 Å.⁵⁴ A distância Cu...Cu foi determinada como sendo 3,417 Å e o ângulo Cu(1)-O-Cu(2) como sendo 128,8°.⁴²

1.4.4-ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO

A Tabela 1.4.5 contém as atribuições das bandas mais relevantes dos espectros no infravermelho dos complexos (1) a (5), não sendo mencionadas as bandas referentes aos ligantes. Os espectros no infravermelho dos complexos (1), (2), (4) e (5) apresentam as bandas referentes aos $\nu_a(\text{COO}^-)$ e $\nu_s(\text{COO}^-)$ distantes em aproximadamente 120 cm^{-1} , indicando a presença de íon acetato coordenado de forma bidentada como ponte entre os dois centros metálicos.⁵⁵ Os complexos (2) a (5) também apresentam as bandas intensas referentes ao íon perclorato.⁵⁶ A banda em torno de 1370-1380 cm^{-1} , referente a $\delta(\text{O-H})$ dos fenóis, presente nos ligantes livres, não desaparece do espectro no infravermelho dos complexos, indicando que não houve desprotonação dos fenóis para coordenação aos íons metálicos.

Tabela 1.4.5 - Bandas características no infravermelho para os complexos (1) a (5).

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
$\nu_a(\text{COO}^-)$	1564 cm^{-1}	1562 cm^{-1}	-	1554 cm^{-1}	1556 cm^{-1}
$\nu_s(\text{COO}^-)$	1458 cm^{-1}	1458 cm^{-1}	-	1442 cm^{-1}	1448 cm^{-1}
$\nu_3(\text{ClO}_4^-)$	-	1112 cm^{-1} 1080 cm^{-1}	1084 cm^{-1}	1092 cm^{-1}	1088 cm^{-1}
$\delta(\text{O-H})_{\text{fenol}}$	1384 cm^{-1}	1384 cm^{-1}	1390 cm^{-1}	1368 cm^{-1}	-

A medida da condutividade molar para soluções dos complexos confirma que os grupamentos fenólicos estão coordenados na forma protonada, não conferindo carga ao metal.

Assim como, o íon ClO_4^- no complexo (2) também não confere carga ao metal. A condutividade molar de soluções $1,0 \times 10^{-3} \text{ M}$ dos complexos (1) a (5) a 25°C em acetonitrila foram determinadas. Os valores encontrados estão na faixa de 220 a $300 \Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$ e correspondem a eletrólitos 2:1 para soluções 10^{-3} M em acetonitrila a 25°C .²⁸

1.4.5-ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA

As propriedades eletrônicas de complexos de cobre(II) são fortemente influenciadas pela estereoquímica. O íon Cu^{2+} tem nove elétrons distribuídos em orbitais d que sob influência de campo ligante apresentam-se desdobrados em diferentes níveis de energia, possibilitando transições eletrônicas tipo d-d. Complexos de cobre(II) em ambiente octaédrico normalmente apresentam-se em estereoquímicas altamente distorcidas com alongamento das ligações em um dos eixos, distorção Jahn Teller.^{48,57} Neste caso, os espectros eletrônicos podem apresentar até três transições que estão muitas vezes encobertas em uma única transição alargada na região de 600-700 nm.⁵⁷ Complexos de cobre(II) pentacoordenados podem assumir geometrias piramidal de base quadrada ou bipirâmide trigonal e os espectros eletrônicos mostram tipicamente uma banda de absorção mais intensa em mais alta energia e uma menos intensa em menor energia para geometria piramidal de base quadrada, enquanto que uma banda de absorção menos intensa em mais alta energia e uma mais intensa em menor energia para geometria bipirâmide trigonal.⁵⁷ O desdobramento dos orbitais d sob influência do campo ligante está apresentado na Figura 1.4.5. Os máximos de absorção no espectro eletrônico no estado sólido e em solução dos complexos (1) a (5) são apresentados na Tabela 1.4.6.

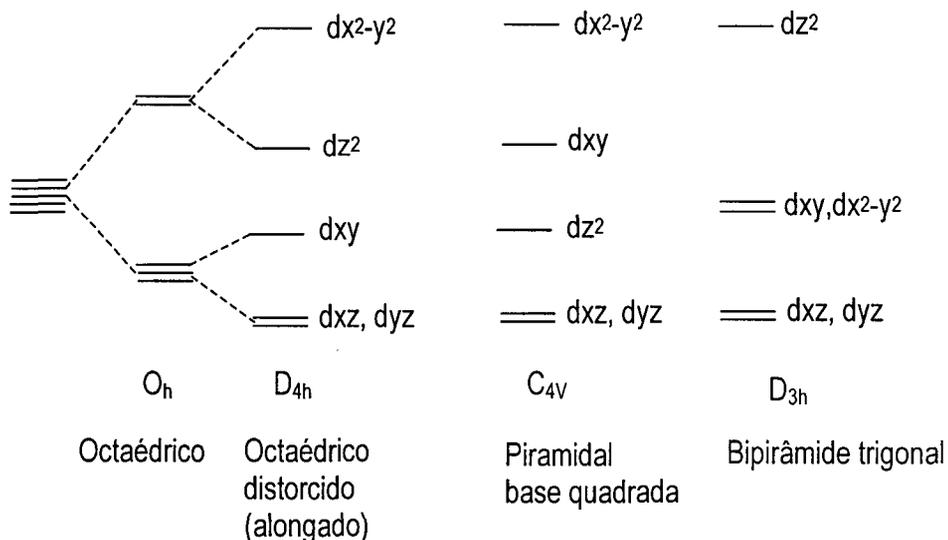


FIGURA 1.4.5– Diagrama de desdobramento dos níveis de energia dos orbitais d em diferentes simetrias.

Tabela 1.4.6 - Propriedades espectroscópicas no UV-Vis dos complexos (1) a (5).

Complexo	sólido	acetoneitrila	água
(1)	663nm	669 nm ($\epsilon = 364 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) 448 nm ($\epsilon = 285 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	664 nm ($\epsilon = 193 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)
(2)	661 nm	658 nm ($\epsilon = 194 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	663 nm ($\epsilon = 269 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)
(3)	669 nm	656 nm ($\epsilon = 250 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	(não solúvel)
(4)	676 nm	687 nm ($\epsilon = 179 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) 928 nm ($\epsilon = 146 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) 428 nm ($\epsilon = 61 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	680 nm ($\epsilon = 175 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) 912 nm ($\epsilon = 179 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)
(5)	828 nm	728 nm ($\epsilon = 182 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) 902 nm ($\epsilon = 278 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	720 nm ($\epsilon = 151 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) 852 nm ($\epsilon = 152 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)

Os espectros no estado sólido dos complexos apresentam apenas transições de campo ligante alargadas. Os espectros eletrônicos em solução dos complexos (1) a (3) apresentam um máximo em torno de 650 nm atribuído a uma transição de campo ligante.^{45,57} O complexo (1),

quando dissolvido em acetonitrila, exibe outra banda a 448 nm tentativamente atribuída a outra transição de campo ligante, devido ao baixo valor de ϵ . Esta transição deve ser oriunda de modificações estruturais que provavelmente ocorram no complexo quando dissolvido em solventes orgânicos. Quanto maior a basicidade do solvente, maior é a influência no espectro eletrônico (FIG. 1.4.6). Em acetonitrila, o complexo (4) apresenta comportamento espectral característico de complexos de cobre(II) com geometria piramidal de base quadrada^{56,57} apresentando duas bandas, uma mais intensa na região de 680 nm e uma menos intensa em menor energia, ambas atribuídas a transições de campo ligante, além de um ombro em 428 nm atribuído a uma terceira transição de campo ligante. Quando dissolvido em água, o máximo em menor energia aparece mais intenso e deslocado para 912 nm (FIG. 1.4.6). O espectro em solução aquosa está mais concordante com o espectro no estado sólido e apresenta uma intensificação na banda de menor energia, o que pode ser um reflexo da geometria bipirâmide trigonal em que se encontra um dos centros de cobre (Cu_2) e que deve estar sendo mantida em solução aquosa.

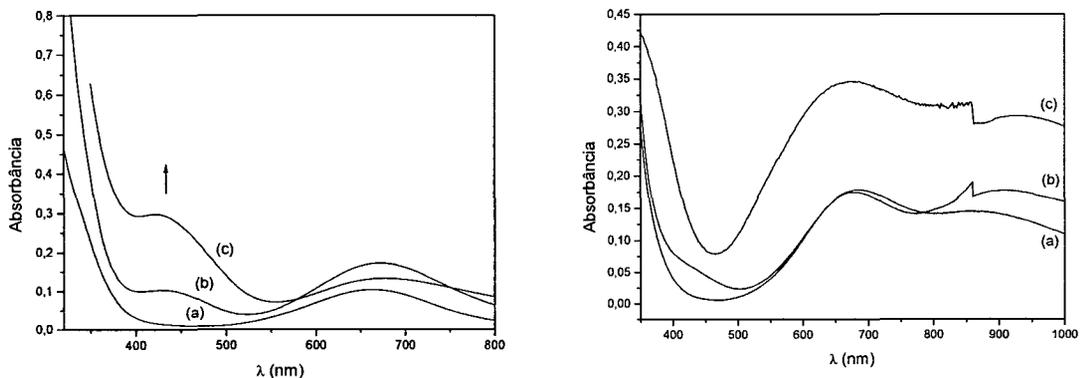


FIGURA 1.4.6 – Espectros eletrônicos do complexo (1) (esquerda) [(a) água, (b) acetonitrila e (c) dimetilformamida] e do complexo (4) (direita) [(a) acetonitrila, (b) água e (c) no estado sólido].

O espectro eletrônico do complexo (5) também é dominado por duas transições d-d, sendo que a banda em menor energia é mais intensa e a em maior energia é menos intensa indicando coordenação bipirâmide trigonal quando em solução.^{57,58}

1.4.6 - ELETROQUÍMICA

O comportamento eletroquímico dos complexos (1) a (5) foi investigado por voltametria cíclica. Os voltamogramas cíclicos dos complexos exibem duas ondas de redução irreversíveis, tentativamente atribuídas aos processos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-Cu}^{\text{II}} / \text{Cu}^{\text{II}}\text{-Cu}^{\text{I}}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-Cu}^{\text{I}} / \text{Cu}^{\text{I}}\text{-Cu}^{\text{I}}$, respectivamente. Os valores dos potenciais de redução são apresentados na Tabela 1.4.7. Os valores foram referenciados vs. ENH pela adição de 0,400 V aos valores determinados em V vs. $\text{Fc}^{+/0}$.³⁰

Tabela 1.4.7 – Potenciais de redução, em V vs. ENH, para os complexos (1) a (5).

Complexo	E_{red1}^a	E_{red2}^b	$(\Delta E)_{1,2}^c$
$[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{BBPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1)	-0,527	-0,713	0,186
$[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{BBPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\mu\text{-ClO}_4)]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{EtOAc}$ (2)	-0,458	-0,742	0,284
$[\text{Cu}_2(\text{HBBPPNOL})(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ (3)	-0,559	-0,677	0,118
$[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (4)	-0,89	-1,11	0,220
$[\text{Cu}_2(\text{TPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (5)	-0,615	-0,917	0,302

^a refere-se ao processo $\text{Cu}(\text{II})\text{-Cu}(\text{II}) \rightarrow \text{Cu}(\text{II})\text{-Cu}(\text{I})$; ^b refere-se ao processo $\text{Cu}(\text{II})\text{-Cu}(\text{I}) \rightarrow \text{Cu}(\text{I})\text{-Cu}(\text{I})$; ^c $(\Delta E)_{1,2} = (E_{\text{red2}} - E_{\text{red1}})$

1.4.7- RESSONÂNCIA PARAMAGNÉTICA ELETRÔNICA (RPE)

Os espectros de RPE dos complexos (1) a (4) em solução de acetonitrila congelada, a 77 K foram medidos (FIG. 1.4.7). Os espectros foram simulados e os parâmetros g_{\parallel} , g_{\perp} e A_{\parallel} (constante hiperfina) obtidos são apresentados na Tabela 1.4.8.

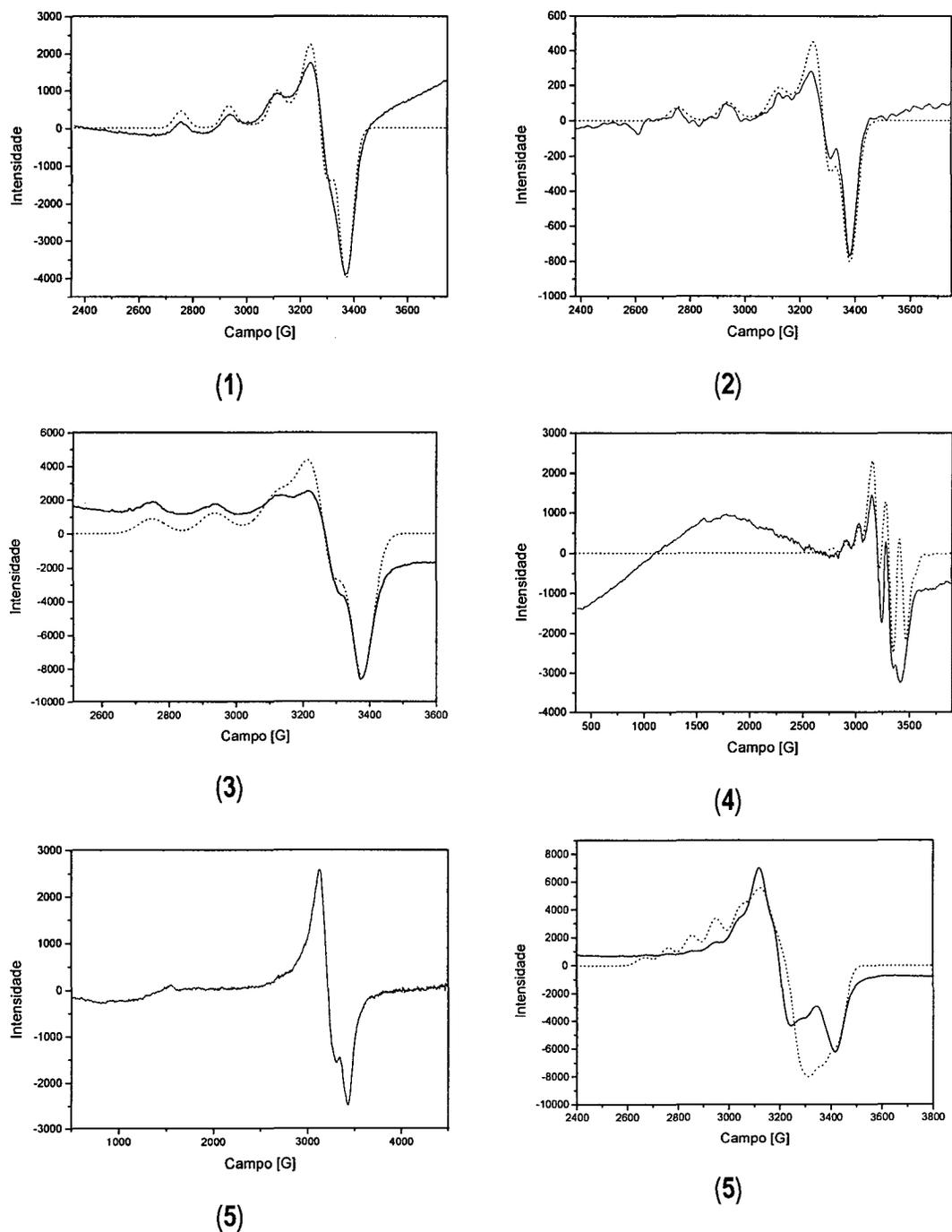


FIGURA 1.4.7 - Espectros de RPE (— espectro experimental e espectro simulado) dos complexos (1) a (5) em acetonitrila a 77 K.

Para os complexos (4) e (5) são observadas uma transição em $\Delta Ms=2$ com uma absorção alargada em $g \cong 4$ e uma transição em $\Delta Ms=1$ em $g \cong 2$. Os complexos (1) a (5)

apresentam espectros de RPE axiais com comportamento típico de complexos de cobre(II) com geometria octaédrica alongada ou piramidal de base quadrada com $g_{\parallel} > g_{\perp} > 2,04$.^{48,58} O complexo (4) provavelmente sofre mudanças estruturais ao ser dissolvido em acetonitrila, conforme já foi evidenciado pela diferença nos espectros eletrônicos em diferentes solventes (seção 1.4.5), e por este motivo também apresenta espectro de RPE típico de compostos com geometria piramidal de base quadrada, apesar de ter um dos centros de cobre com geometria bipirâmide trigonal no estado sólido. No caso de geometria bipirâmide trigonal ou octaédrica comprimida os valores de g invertem para $g_{\perp} > g_{\parallel} < 2,04$.^{48, 58}

Tabela 1.4.8 - Parâmetros de RPE para os complexos (1) a (5).

Complexo	g_{\parallel}	g_{\perp}	A_{\parallel} (10^4 cm^{-1})
$[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{BBPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1)	2,235	2,062	185
$[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{BBPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\mu\text{-ClO}_4)]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{EtOAc}$ (2)	2,229	2,120	190
$[\text{Cu}_2(\text{HBBPPNOL})(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ (3)	2,227	2,062	192
$[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (4)	2,135	2,040	130
$[\text{Cu}_2(\text{TPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (5)	2,285	2,058	100

1.4.8 - PROPRIEDADES MAGNÉTICAS

As curvas de susceptibilidade magnética (χ) em função da temperatura na faixa de 4 a 300 K para amostras sólidas dos complexos (1) a (3) (FIG. 1.4.8) apresentam um máximo (ponto de Neel) característico de sistemas com acoplamento antiferromagnético; para o complexo (4) o perfil é característico de sistemas com acoplamento ferromagnético. As interações entre os íons Cu(II) são dados em termos do Hamiltoniano de spin isotrópico $H = -2JS_1 \cdot S_2$ para dois centros com spin $1/2$. Para os complexos (1) a (3), os dados foram ajustados usando-se a expressão:

$$\chi(T) = (1 - x_p) \chi_{\text{dim}}(T) + 2x_p \chi_p(T) + 2N_\alpha$$

Onde x_p descreve a parte da susceptibilidade que pertence a impurezas paramagnéticas expressa pela Lei de Curie para $S = \frac{1}{2}$, χ_{dim} corresponde à equação de Bleaney-Bowers⁵⁹ e N_α representa o paramagnetismo independente da temperatura e foi fixado como $60 \times 10^{-6} \text{ cm}^3/\text{mol}$ por íon Cu(II). Os resultados dos ajustes são apresentados na Tabela 1.4.9. Os baixos valores de J mostram que os sistemas apresentam acoplamento relativamente fraco.

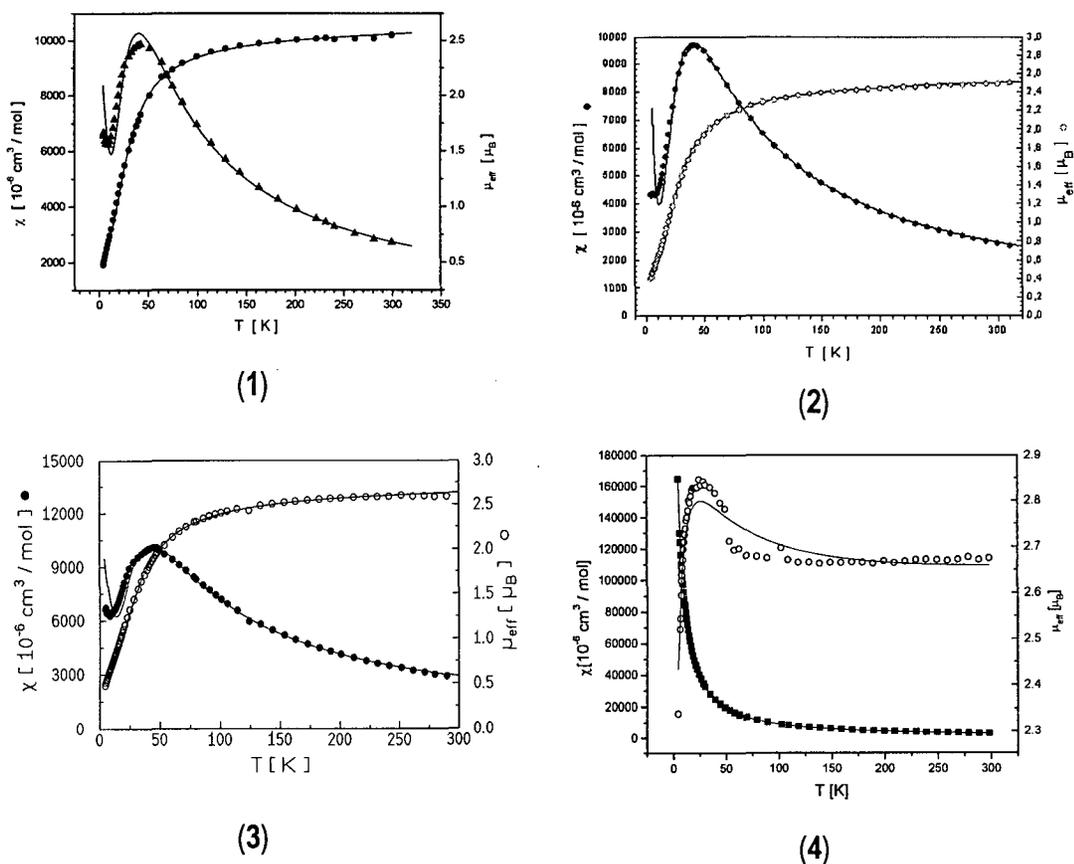


FIGURA 1.4.8 - Susceptibilidade magnética (eixo esquerdo) e momento magnético efetivo (eixo direito) para os complexos (1) a (4).

Para o complexo (4), conforme a temperatura diminui ocorre um pequeno aumento no momento magnético efetivo indicando um acoplamento ferromagnético entre os íons cobre(II),

seguido de um rápido decréscimo que pode ser explicado pela presença de interações antiferromagnéticas intermoleculares fracas que se sobrepõem à interação intramolecular dominante. Os dados foram ajustados pela expressão (a) para a susceptibilidade molar *versus* temperatura baseada no Hamiltoniano de spin que tem a forma: $\mathbf{H} = -2JS_A \cdot S_B + g\beta S_z H - zJ' \langle S_z \rangle S_z$ onde o terceiro membro descreve as interações intermoleculares.⁶⁰

$$\chi = 2Ng_{av}^2\beta^2 \left[kT - \frac{2zJ'}{3 + \exp(-2J/kT)} \right]^{-1} [3 + \exp(-2J/kT)]^{-1} \quad (\text{a})$$

Os parâmetros obtidos pelo ajuste dos dados experimentais à equação (a) foram: $J = 18,4 \text{ cm}^{-1}$, $J' = -2,3 \text{ cm}^{-1}$, $g_{av.} = 2,1$. O paramagnetismo independente da temperatura foi fixado em $90 \times 10^{-6} \text{ cm}^3/\text{mol}$. O baixo valor de J indica um acoplamento ferromagnético fraco entre os dois íons Cu(II). Os dados magnéticos e estruturais para os complexos (1) a (5) são apresentados na Tabela 1.4.9. As propriedades magnéticas do complexo (5) foram reportadas por Murthy e colaboradores⁴² e indicam a presença de acoplamento ferromagnético fraco entre os dois centros de cobre com $J = +22,1 \text{ cm}^{-1}$ bastante similar ao valor encontrado para o complexo (4).

Tabela 1.4.9 - Dados magnéticos e estruturais para os complexos (1) a (5).

Complexo	$J \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	g	$\chi_p \text{ (}\% \text{)}$	Cu...Cu (Å)	Cu-O-Cu ($^\circ$)
(1)	-25,0	2,1	5,7	3,40	127,9
(2)	-23,9	2,045	4,63	3,35	124,24
(3)	-26,6	2,18	10	-	-
(4)	+18,4	2,1	-	3,425 e 3,419	130,4 e 125,4
(5) ^a	+22,1	-	-	3,42	128,8

^a dados retirados da referência 42

A falta de dados estruturais não permitiu a construção de uma correlação magneto-estrutural para os complexos, mas a similaridade dos valores de J é uma indicação de que os ligantes pontes adicionais não forneceram caminhos de troca significantes e; portanto, tiveram pouca influência nas propriedades magnéticas. Na verdade, o fator estrutural mais importante, o ângulo Cu-O-Cu, é bastante similar nos complexos (1) e (2) estruturalmente caracterizados, o que concorda com os valores similares de J . Correlações magneto-estruturais para complexos metálicos binucleares já foram apresentadas na literatura.⁶¹ Hatfield e colaboradores⁶² apresentaram uma correlação linear entre a integral de troca J e o ângulo Cu-O-Cu para uma série de complexos binucleares de cobre(II) contendo dois grupamentos ponte hidróxido. Correlações similares foram também encontradas para complexos binucleares de cobre(II) contendo ponte alcoóxido^{63,64} e para complexos binucleares de cobre(II) contendo ponte fenóxido.⁶⁵ Pela análise das correlações já reportadas observa-se que o valor de J varia bastante com pequenas variações no ângulo Cu-O-Cu nos complexos ponte hidróxido, mas varia muito pouco para complexos contendo um ligante ponte adicional, por exemplo acetato.⁶² Da mesma forma, nos complexo (1) e (2) temos valores muito similares de J apesar da variação do ângulo Cu-O-Cu (Tabela 1.4.9). O comportamento ferromagnético do complexo (4) pode ser explicado pela diferença de geometria de coordenação nos dois centros de cobre Cu1 e Cu2. O elétron desemparelhado para um sistema de cobre(II) d^9 , numa geometria piramidal de base quadrada (Cu1), está localizado no orbital dx^2-y^2 e para uma geometria bipirâmide trigonal (Cu2) o elétron desemparelhado está no orbital dz^2 . Esta diferença de geometria pode levar a uma ortogonalidade dos orbitais magnéticos,⁶⁶ não havendo interação que favoreça o emparelhamento dos elétrons através dos grupamentos ponte (FIG 1.4.9).

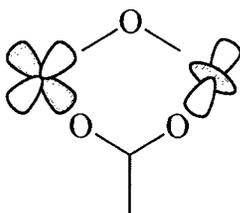


FIGURA 1.4.9 – Sobreposição dos orbitais magnéticos para o complexo (4) mostrando a natureza não-complementar das interações.

1.4.9 – ESTUDOS DE EQUILÍBRIO QUÍMICO

A titulação potenciométrica dos complexos (1), (4) e (5) mostrou o consumo de dois mols de base por mol de complexo. Analisando apenas os resultados para o complexo (1) pode-se ter dúvida se este consumo de base refere-se à desprotonação dos grupos fenóis ou das moléculas de água coordenados ao metal. Porém, ao analisar o conjunto dos três complexos onde entre eles está o complexo (5), que não apresenta nenhum grupo fenol, pode-se atribuir este consumo à desprotonação de duas moléculas de água que estão ocupando a sexta posição na esfera de coordenação dos metais. No complexo (1) as moléculas de água foram identificadas na estrutura resolvida por raios X, mas nos complexos (4) e (5) estas não foram identificadas na estrutura cristalina provavelmente devido às ligações axiais ou pseudo-axiais Cu-N serem mais curtas e conseqüentemente mais polarizadas (Cu-N = 2,211 e 2,157 Å nos complexos (4) e (5), respectivamente). Porém, rearranjos e coordenação de solvente na sexta posição quando em solução são aceitáveis. Além disso, a desprotonação de grupos fenóis, nos complexo (1) e (4), provocaria mudanças substanciais no espectro eletrônico dos complexos devido ao surgimento de transições de transferência de carga do tipo fenolato equatorial para Cu(II) ou Cu(II) para fenolato axial, na região de 400 nm, conforme recentemente discutido por Palaniandavar e colaboradores.⁶⁷ Estudos de protonação de grupos fenólicos em complexos de

cobre(II) mostrando pronunciada mudança no espectro eletrônico foram realizados por Martell e colaboradores.⁶⁸ Neste sentido, as variações no espectro eletrônico dos complexos em função do pH foram analisadas, não sendo observada nenhuma grande alteração no espectro que possa ser atribuída a uma transição de transferência de carga. Uma transição na região de 280 nm apareceu mais claramente somente acima de pH 8,0, e uma transição fraca na região de 400 – 450 nm foi levemente intensificada em função do pH, mas não assume caráter de uma transferência de carga (FIG. 1.4.10). Este estudo permite atribuir com firmeza que as duas constantes de dissociação encontradas referem-se à desprotonação das moléculas de água, que neste caso devem estar coordenadas aos centros metálicos.

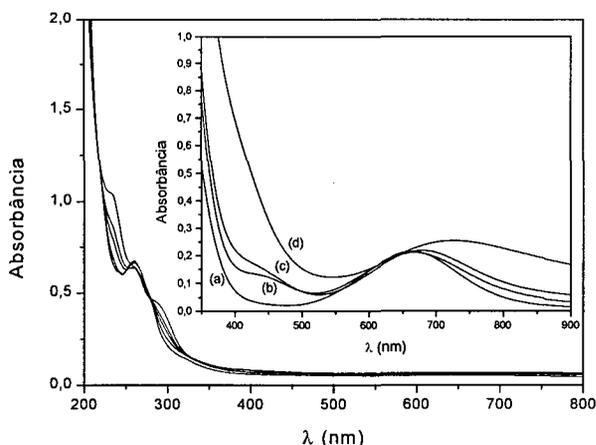


FIGURA 1.4.10 - Espectros eletrônicos de soluções aquosas do complexo (1) na faixa de pH de 6,0 a 9,0.

As constantes de equilíbrio ácido-base podem ser definidas pelas equações:



Onde H₂C representa o complexo binuclear de Cu(II) com duas moléculas de água coordenadas, uma a cada centro metálico; HC representa a espécie com uma molécula de água coordenada a um centro de Cu(II) e um íon hidróxido coordenado ao outro centro de Cu(II) e C

representa a espécie com dois íons hidróxido coordenados, um a cada centro metálico. O ajuste dos dados das titulações dos complexos (1), (4) e (5) resultou nos valores de pKa apresentados na Tabela 1.4.10.

Tabela 1.4.10 – Valores dos log das constantes de protonação (pKa) para os complexo (1), (4) e (5), T = 25°C e 0,100M KCl.

Espécies em solução aquosa	pKa1	pKa2
$[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{BBPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ (1)	5,70	7,42
$[\text{Cu}_2(\text{HBTTPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2$ (4)	6,32	7,96
$[\text{Cu}_2(\text{TPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2$ (5)	6,82	8,15

Pela curva de distribuição das espécies protonadas para o complexo (1) (FIG. 1.4.11), a forma diáquo predomina em valores de pH inferiores a 5,7. A desprotonação de uma molécula de água coordenada ao centro metálico gera a espécie monohidróxido atingindo um máximo de 78,3% em pH igual a 6,6. Esta espécie diminui com o aumento de pH dando lugar a espécie dihidróxido que predomina em valores de pH acima de 7,42.

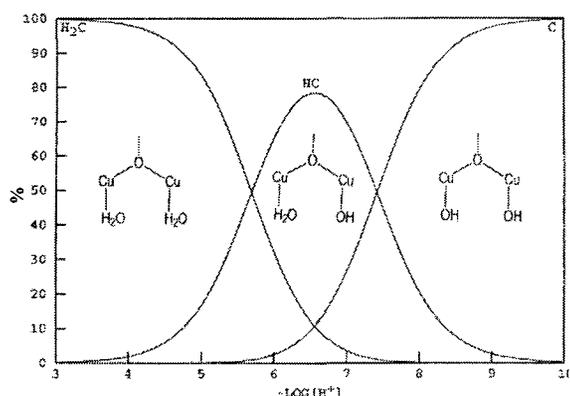


FIGURA 1.4.11 - Curva de distribuição das espécies para o complexo (1) em função de $-\log[\text{H}^+]$ para uma solução aquosa contendo 1×10^{-3} M de complexo.

As curvas de distribuição das espécies protonadas para os complexos (4) e (5) têm comportamento similar à curva do complexo (1) (FIG. 1.4.12). A desprotonação de uma molécula de água coordenada ao centro metálico gera a espécie monohidróxido atingindo um máximo de 77% em pH igual a 7,1 para o complexo (4) e 70% em pH igual a 7,5 para o complexo (5). Estas espécies diminuem com o aumento de pH dando lugar a espécie dihidróxido que predomina em valores de pH acima de 8.

Os valores de pKa mostrados na Tabela 1.4.10 estão em concordância com as informações estruturais para a série de complexos analisados. O menor valor de pKa da série pertence ao complexo (1) que apresenta a maior distância média de ligação entre o metal e o ligante em posição *trans* à molécula de água ($\text{Cu-OH(axial)} = 2,439 \text{ \AA}$) e o maior valor de pKa pertence ao complexo (5) que apresenta a distância média de ligação mais curta $\text{Cu-N(axial)}=2,157 \text{ \AA}$ da série (Figura 1.4.13). Portanto, quanto mais fraca a ligação axial do quinto ligante na esfera de coordenação dos centros de cobre, tanto mais efetiva é a ligação da molécula de água na sexta posição de coordenação, resultando num menor valor de pKa para a molécula de água coordenada ao metal.

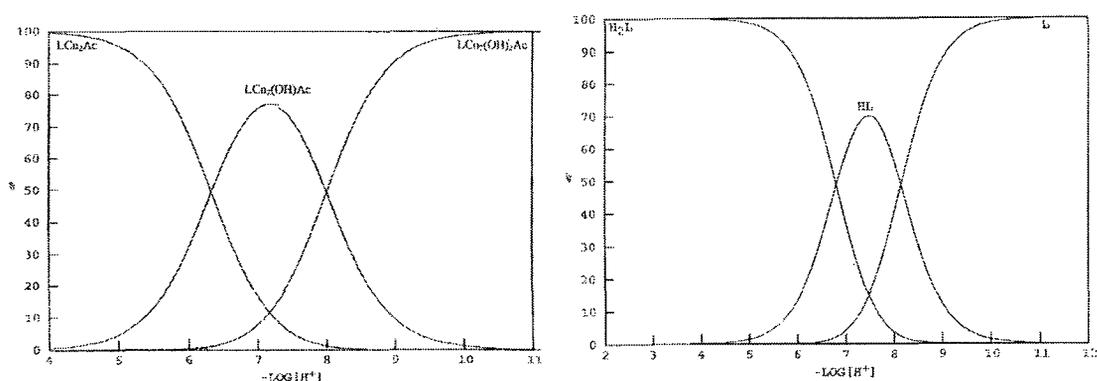


FIGURA 1.4.12 - Curva de distribuição das espécies para o complexo (4) (esquerda) e para o complexo (5) (direita) em função de $-\log[H^+]$.

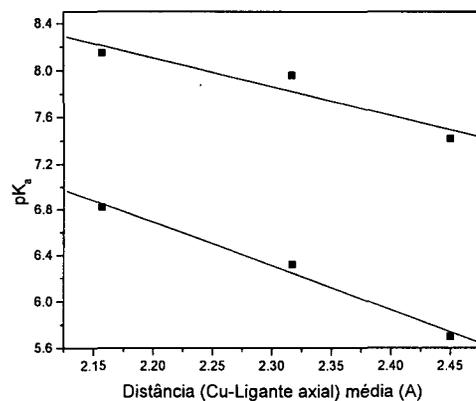


FIGURA 1.4.13 – Correlação entre os valores de pKa e as distâncias médias Cu-ligante axial para os complexo (1), (4) e (5).

Os valores do primeiro pKa para as moléculas de água coordenadas a centros de cobre (II) encontrados para os complexos (1), (4) e (5) são relativamente baixos; porém, outros complexos já foram reportados com valores de pKa's nesta faixa.^{69,70}

1.5 – CONCLUSÕES

- Três novos complexos binucleares de cobre(II) com o ligante *N,N'*-bis(2-hidroxibenzil)-*N,N'*-bis(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina (H₃BBPPNOL) foram sintetizados e caracterizados: [Cu₂(H₂BBPPNOL)(μ-CH₃COO)(H₂O)₂]Cl₂·2H₂O (**1**), [Cu₂(H₂BBPPNOL)(μ-CH₃COO)(μ-ClO₄)]ClO₄·H₂O·EtOAc (**2**) e [Cu₂(H₂BBPPNOL)(H₂O)₄](ClO₄)₂·2CH₃OH (**3**);
- Os complexos (**1**) e (**2**) servem como modelos estruturais para as metaloenzimas de cobre do tipo III, pois simulam a distância metal-metal de aproximadamente 3,4 Å presente nas metaloenzimas;
- Os complexos (**1**) e (**2**) são os primeiros complexos binucleares de cobre(II) cristalograficamente caracterizados que apresentam a coordenação axial de grupos fenóis protonados a centros de cobre(II) e servem como modelos estruturais para a coordenação axial do substrato fenólico sugerido quando a enzima tirosinase desempenha a função de monooxigenase;
- Os resultados obtidos com a síntese dos complexos (**1**) a (**3**) permitiram, dentro do contexto de modelagem biomimética, projetar a síntese de um novo ligante e um novo complexo binuclear de cobre(II) buscando: (i) aumentar o número de átomos N-doadores, (ii) a coordenação de um fenol ligado em posição axial a apenas um dos centros metálicos e (iii) manter a distância metal-metal;
- Um novo ligante não-simétrico *N*-(2-hidroxibenzil)-*N,N',N'*-tris(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina (H₂BTPPNOL) foi sintetizado e caracterizado;
- Um novo complexo binuclear de cobre(II) com o ligante H₂BTPPNOL foi sintetizado e caracterizado: [Cu₂(HBTPPNOL)(μ-CH₃COO)](ClO₄)₂ (**4**);

- O complexo (4) serve como modelo estrutural para as metaloenzimas de cobre do tipo III, pois simula a distância metal-metal de aproximadamente 3,4 Å;
- O complexo (4) é o primeiro complexo binuclear de cobre(II) até agora descrito que apresenta a coordenação axial de um grupo fenol a apenas um dos centros de cobre(II) e representa o primeiro modelo estrutural para a coordenação axial do substrato fenólico a um dos centros de cobre sugerido quando a enzima tirosinase desempenha a função de monooxigenase;
- O complexo (1) dissocia uma de suas moléculas de água em pH levemente ácido ($pK_a = 5,7$) formando uma espécie áquo-hidróxido e os complexos (4) e (5) provavelmente sofrem rearranjo em solução aquosa coordenando moléculas de água, que também se dissociam em baixos valores de pH;
- Os complexos (1) a (5) são capazes de fornecer nucleófilos (OH) através da desprotonação das moléculas de água coordenadas a pH próximo da neutralidade, podendo servir de modelos para metaloenzimas hidrolíticas e sendo adequados para estudos de reatividade;
- Os complexos (1) a (5) são adequados para o estudo de reatividade frente a substratos que necessitem da ação cooperativa de dois centros metálicos a distâncias de 3 a 4 Å.

1.6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 HOEKSTRA, W. G., SUTTIES, J. W., GANTHER, H. E. et al. Trace Element Metabolism in Animals – 2, University Park Press, 1974.
- 2 DESSY, R., DILLARD, J., TAYLOR, L. T. (Ed.) Bioinorganic chemistry, Advances in Chemical Services, v. 100, 1971.
- 3 MATSUURA, T. Bio-mimetic oxygenation. Tetrahedron, v. 33, p. 2869 - 2905 , 1977.
- 4 IBERS, J. A., HOLM, R. H. Modeling coordination sites in metallobiomolecules. Science, v. 209, p. 223 - 235, 1980.
- 5 DOLPHIN, L. D., MCKENNA, C., MURAKAMI, Y., TABUSHI, I. (Ed.) Biomimetic chemistry. Advances in Chemical Services, n. 191, Washington DC: ACS, 1980.
- 6 LINDER, M. C., GOODE, C. A. Biochemistry of Copper; New York: Plenum, 1991.
- 7 SORRELL, T. N. Synthetic models for binuclear copper proteins. Tetrahedron, v. 45, p. 3-68, 1989.
- 8 KAIM, W., RALL, J. Copper- A “modern” bioelement. Angewandte Chemie International Edition in English, v. 35, p. 43-60, 1996.
- 9 KITAJIMA, N., MORO-OKA, Y. Copper-dioxygen complexes. Inorganic and bioinorganic perspectives. Chemical Reviews, v. 94, p. 737-757, 1994.
- 10 KARLIN, K. D., TYEKLÁR, Z. Bioinorganic Chemistry of Copper, New York: Chapman and Hall, 1993.
- 11 KARLIN, K. D., GULTNEH, Y. Bioinorganic chemical modeling of dioxygen-activating copper proteins. Journal of Chemical Education, v. 62, p. 983-990, 1985.
- 12 MURTHY, N. N.; KARLIN, K. D. Mechanistic Bioinorganic Chemistry p. 165 – 193, 1995.
- 13 KARLIN, K. D.; TYEKLÁR, Z., ZUBERBÜHLER, A. D. Formation, structure, and reactivity of copper dioxygen complexes. In REEDIJK, J. Bioinorganic Catalysis. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993. p. 261-315.
- 14 GAYKEMA, W.P.J.; HOL, W.G.J.; VERIJKEN, J.M. et al. 3.2 Å structure of the copper-containing, oxygen carrying protein *Panulirus interruptus* haemocyanin. Nature, v. 309, p. 23-29, 1984.
- 15 VOLBEDA, A., HOL, W. G. J. Crystal structure of hexameric hemocyanin from *Panulirus-interruptus* refined at 3.2Å resolution. Journal of Molecular Biology, v. 209, p. 249-279, 1989.
- 16 MAGNUS, K. A., HAZES, B., TON-THAT, H. et al. Crystallographic analysis of oxygenated and deoxygenated states of arthropod hemocyanin shows unusual differences. Proteins, v. 19, p. 302-309, 1994.
- 17 CUFF, M. E., MILLER, K. I., van HOLDE, K. E. et al. Crystal structure of a functional unit from *Octopus* Hemocyanin. Journal of Molecular Biology, v. 278, p. 855 – 870, 1998.
- 18 HOLM, R. H., KENNEPOHL, SOLOMON, E. I. Structural and functional aspects of metal sites in biology. Chemical Reviews, v. 96, p. 2239 - 2314, 1996.
- 19 SOLOMON, E. I., SUNDARAM, U. M., MACHONKIN, T. E., Multicopper Oxidases and Oxygenases. Chemical Reviews., v. 96, p. 2563-2605, 1996.

- 20 WOOLERY, G. L., POWERS, L., WINKLER, M. Extended X-ray absorption fine-structure study of the coupled binuclear copper active-site of Tyrosinase from *Neurospora-crassa*. Biochimica Biophysica Acta, v. 778, p. 155 – 161, 1984.
- 21 WILCOX, D. E., PORRAS, A. G., HWANG, Y. T. et al. Substrate analogue binding to the coupled binuclear copper active site in tyrosinase. Journal of the American Chemical Society, v. 107, p. 4015 - 4027, 1985.
- 22 KLABUNDE, T., EICKEN, C., SACCHETTINI, J. C. et al. Crystal structure of a plant catechol oxidase containing a dicopper center. Nature Structural Biology, v. 5, p. 1084-1090, 1998.
- 23 EICKEN, C., ZIPPEL, F., BÜLDT-KARENTZOPOULOS, K. et al. Biochemical and spectroscopic characterization of catechol oxidase from sweet potatoes (*Ipomoea batatas*) containing a type-3 dicopper center. FEBS Letters, v. 436, p. 293 – 299, 1998.
- 24 JACOBSON, R. R., TYEKLAR, Z., FAROOQ, A. et al. A Cu-O₂ complex. Crystal structure and characterization of a reversible dioxygen binding system. Journal of the American Chemical Society, v. 110, p. 3690-3692, 1988.
- 25 BLACKBURN, N. J., STRANGE, R. W., FAROOQ, A. et al. X-ray absorption studies of three-coordinated dicopper(I) complexes and their dioxygen adducts. Journal of the American Chemical Society, v. 110, p. 4263-4272, 1988.
- 26 KITAJIMA, N., FUJISAWA, K.; MORO-OKA, Y. μ - η^2 : η^2 -peroxo binuclear copper complex, [Cu₂(HB(3,5-iPrpz)₃)₂(O₂)]. Journal of the American Chemical Society, v. 111, p. 8975-8976, 1989.
- 27 GILMAN, H., BLATT, A. H. Organic Synthesis collective volume 1, 2^a Ed. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1941, p. 119-120.
- 28 GEARY, W. J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. Coordination Chemistry Reviews, v. 7, p. 81 - 122, 1971.
- 29 SILVERSTEIN, R. M., BASSLER, G.C., MORRIL, T. C. Spectrometric Identification of Organic Compounds. 5^a Ed. New York: John Wiley & Sons, Inc. 1991, p. 292.
- 30 GAGNÉ, R. R., KOVAL, C. A., LISENSKY, G. C. Ferrocene as an internal standard for electrochemical measurements. Inorganic Chemistry, v. 19, p. 2854 - 2855, 1980.
- 31 BRUKER EPR, WIN-EPR, SIMFONIA: post-processing program and simulation software for PC-Windows or CD-Rom, version 1.0, 1997.
- 32 CARLIN, R. L. Magnetochemistry. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag. 1986, p. 3.
- 33 SHELDRIK, G. M. SHELXS-97: Program for the Solution of Crystal Structures. University of Göttingen, Germany, 1990.
- 34 SHELDRIK, G. M. SHELXL-97: Program for the Refinement of Crystal Structures. University of Göttingen, Germany, 1997.
- 35 ZSOLNAI, L. ZORTEP: An Interactive ORTEP Program. University of Heidelberg, Germany, 1997.
- 36 MARTELL, A. E., MOTOKAITIS, R. J. Determination and Use of Stability Constants, 2^a Edição, VHC Publishers, Inc., 1992.
- 37 NEVES, A.; ERTHAL, S. M. D.; DRAGO, V. et al. A new N,O-donor binucleating ligand and its first iron(III) complex as a model for the purple acid phosphatases. Inorganica Chimica Acta, v. 197, p.121-124, 1992.

- 38 HAYASHI, Y., KAYATANI, T., SUGIMOTO, H. et al. Synthesis, characterization, and reversible oxygenation of μ -alkoxo diiron(III) complexes with the dinucleating ligand *N,N,N',N'*-tetrakis{(6-methyl-2-pyridyl)methyl}-1,3-diamino-propan-2-olate. Journal of the American Chemical Society, v. 117, p.11220-11229, 1995.
- 39 NEVES, A., de BRITO, M. A., DRAGO, V. et al. A new asymmetric N_5O_2 -donor binucleating ligand and its first $Fe^{II}Fe^{III}$ complex as model for the redox properties of uteroferrin. Inorganica Chimica Acta, v. 237, p.131-135, 1995.
- 40 CHAN, M. K., ARMSTRONG, W. H. A novel tetranuclear manganese complex that displays multiple high-potential redox processes. Synthesis, structure, and properties of $\{[Mn_2(TPHPN)(O_2CCH_3)(H_2O)_2O](ClO_4)_4 \cdot 2CH_3OH$. Journal of the American Chemical Society, v. 111, p.9121-9122, 1989.
- 41 KAYATANI, T., HAYASHI, Y., SUZUKI, M. et al. Coordination asymmetry of a dinuclear copper(II) complex: synthesis, structure, and magnetism. Bulletin of the Chemical Society of Japan, v. 69, p. 389-397, 1996.
- 42 MURTHY, N. N., KARLIN, K. D., BERTINI, I. et al. NMR and electronic relaxation in paramagnetic dicopper(II) compounds. Journal of the American Chemical Society, v. 119, p.2156-2162, 1997.
- 43 SATCHER, J. H., DROEGE, M. W., WEAKLEY, T. J. R. et al. Use of ligand design to provide coordination asymmetry in a binuclear metalloprotein model system: ligand synthesis, coordination chemistry with copper, and demonstration of site-directed reactivity. Inorganic Chemistry, v. 34, p. 3317-3328, 1995.
- 44 VOLKMER, D., HOMMERICH, B., GRIESAR, K. et al. Dinuclear nickel(II) complexes as models for the active site of urease. Inorganic Chemistry, v. 35, p. 3792-3803, 1996.
- 45 SCHINDLER, S., SZALDA, D. J., CREUTZ, C. Synthesis, structures, and properties of copper(II) and copper(I) complexes of the new binucleating ligand 1,3-bis[bis(2-pyridylmethyl)amino]benzene. Inorganic Chemistry, v. 31, p. 2255 - 2264, 1992.
- 46 NEVES, A., VENCATO, I., VERANI, C. N. Bis[2-(2-pyridylmethylaminomethyl)phenol]copper(II) diacetate trihydrate $[Cu(HBPA)_2](CH_3COO)_2 \cdot 3H_2O$. Acta Crystallographica Section C, C52, p. 1648 -1651, 1996.
- 47 MASUDA, H., ODANI, A., YAMAUCHI, O. Structure of an L-tyrosyl-L-histidine – copper complex involving an axial copper(II)-phenol OH bonding. Implication for substrate binding at the active site of tyrosinase. Inorganic Chemistry, v. 28, p. 624 – 625, 1989.
- 48 HATHAWAY, B. J., BILLING, D. E. The electronic properties and stereochemistry of mono-nuclear complexes of the copper(II) ion. Coordination Chemistry Reviews, v. 5, p. 143-207, 1970.
- 49 COUGHLIN, P. K.; LIPPARD S. J. A monohydroxo bridged, strongly antiferromagnetically coupled dicopper(II) center in a binucleating macrocycle. Comparisons with binuclear copper sites in biology. Journal of the American Chemical Society, v. 103, p.3228 - 3229,1981.
- 50 O'CONNOR, C. J., FIRMIN, D., PANT, A. K. et al. Binuclear molecules incorporating small molecules as bridging ligands. Magnetic properties and molecular structure of $[Cu_2L(\mu-B)]^{2+}$ where $B=OH^-$ or Br^- and $HL = 2,6$ -bis(N-(2-pyridylmethyl)formidoyl)-4-methylphenol. Inorganic Chemistry, v. 25, p. 2300 - 2307, 1986.

- 51 GARCÍA, A. M., MANZUR, J., GARLAND, M. T. et al. Dicopper(II) complexes with hexaaza binucleating ligands derived from isophthalaldehyde and di(2-pyridyl)methylanime. Inorganica Chimica Acta, v. 248, p. 247-255, 1996.
- 52 REIM, J.; KREBS, B. A thermally stable peroxocopper(II) complex with unusual μ_4 -coordination of the peroxo ligand. Angewandte Chemie International Edition in English, v. 33, p. 1969 – 1971, 1994.
- 53 ADDISON, A. W., RAO, T. N., REEDIJK, J. et al. Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen-sulfur donor ligands; the crystal and molecular structure of aqua[1,7-bis(N-methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane]copper(II) perchlorate. Journal Chemical Society, Dalton Transactions, p. 1349 – 1356, 1984.
- 54 MURTHY, N. N., KARLIN, K. D. comunicação pessoal.
- 55 DEACON, G. B.; PHILLIPS, R. J. Relationships between the carbon-oxygen stretching frequencies of carboxylato complexes and the type of carboxylate coordination. Coordination Chemistry Reviews, v. 33, p. 227 – 250, 1980.
- 56 NAKAMOTO, K. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, 3ª Ed. New York: John Wiley & Sons, Inc. 1978, p. 242.
- 57 LEVER, A. B. P. Inorganic Electronic Spectroscopy, 2ª Ed. Amsterdam:Elsevier Science Publishers B. V., 1984, p. 553-572.
- 58 DUGGAN, M.; RAY, N.; HATHAWAY, B. et al. Crystal structure and electronic properties of ammine [tris(2-aminoethyl)amine]copper(II) diperchlorate and potassium penta-ammine-copper(II) tris(hexafluorophosphate). Journal Chemical Society, Dalton Transactions, p. 1342 – 1348, 1980.
- 59 BLEANEY, B.; BOWERS, K. D. Anomalous Paramagnetism of copper acetate. Proceedings of the Royal Society of London- Series A, v. 214, p. 451-465, 1952.
- 60 KAHN, O. Molecular Magnetism, VHC Publishers, Inc., 1993c, p. 131.
- 61 WILLETT, R. D., GATTESCHI, D., KAHN, O. Magneto-Structural Correlations in Exchange Coupled Systems, NATO ASI Series, Ser. C, v. 40, Dordrecht: D. Reidel Publishing, 1985.
- 62 CRAWFORD, V. H.; RICHARDSON, H. W.; WASSON, J. R. et al. Relationship between the singlet-triplet splitting and the Cu-O-Cu bridge angle in hydroxo-bridged copper dimers. Inorganic Chemistry, v. 15, p. 2107-2110, 1976.
- 63 MERZ, L.; HAASE, W. Exchange interaction in tetrameric oxygen-bridged copper(II) clusters of the cubane type. Journal Chemical Society, Dalton Transactions, p. 875-879, 1980.
- 64 HANDA, M.; KOGA, N.; KIDA, S. Study of the effect of structural factors on magnetism of di(μ -alkoxo)dicopper(II) complexes by *abinitio* MO calculations. Bulletin of the Chemical Society of Japan, v. 61, p. 3853-3857, 1988.
- 65 THOMPSON, L. K., MANDAL, S. K., TANDON, S. S. et al. Magnetostructural correlations in bis(μ_2 -phenoxide)-bridged macrocyclic dinuclear copper(II) complexes. Influence of electron withdrawing substituents on exchange coupling. Inorganic Chemistry, v. 35, p. 3117-3125, 1996.
- 66 KAHN, O. Molecular engineering of coupled polynuclear systems: orbital mechanism of the interaction between metallic centers. Inorganica Chimica Acta, v. 62, p. 3 - 14, 1982.
- 67 VAIDYANATHAN, M., VISWANATHAN, R., PALANIANDAVAR, M. et al. Copper(II) complexes with unusual axial phenolate coordination as structural models for the

- active site in galactose oxidase: X-ray structures and spectral and redox properties of [Cu(bnpn)X] complexes. Inorganic Chemistry, v. 37, p. 6418-6427, 1998.
- 68 L'EPLATTENIER F., MURASE, I., MARTELL, A. E. New multidentate ligands. VI. Chelating tendencies of N,N'-di(2-hydroxybenzyl)ethylenediamine-N,N'-diacetic acid. Journal of the American Chemical Society, v. 89, p.837 - 843, 1967.
- 69 MOLENVEND, P., ENGBERSEN, J. F. J., KOOIJMAN, H. et al. Efficient catalytic phosphate diester cleavage by the synergetic action of two Cu(II) centers in a dinuclear cis-diaqua Cu(II) calix[4]arene enzyme model. Journal of the American Chemical Society, v. 120, p. 6726 – 6737, 1998.
- 70 YOUNG, M. J., CHIN, J. Dinuclear copper(II) complex that hydrolyzes RNA. Journal of the American Chemical Society, v. 117, p. 10577 – 10578, 1995.

CAPÍTULO 2

COMPLEXOS BINUCLEARES COMO MODELOS FUNCIONAIS PARA METALOENZIMAS DE COBRE

2.1- INTRODUÇÃO

Complexos metálicos podem ser identificados como modelos funcionais para as metaloenzimas hemocianina, tirosinase e catecol oxidase, apresentadas no capítulo 1, através do emprego das seguintes estratégias: (i) síntese de complexos binucleares de cobre(I) e interação dos mesmos com oxigênio buscando-se isolar complexos contendo o íon peróxido como ligante ponte, simulando a oxidação dos centros de $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-Cu}^{\text{I}}$ (forma deoxi das enzimas) para $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-O}_2\text{-Cu}^{\text{II}}$ (forma oxi das enzimas); (ii) síntese de complexos binucleares de cobre(I) e interação dos mesmos com oxigênio buscando-se promover a hidroxilação de anéis benzênicos que fazem parte do ligante ou de substratos fenólicos, e assim identificar modelos para atividade de monooxigenase da tirosinase; (iii) emprego de substratos (fenol ou catecol) adequados frente a complexos de cobre(I) ou cobre(II) buscando promover a orto-hidroxilação de fenóis ou a oxidação de catecóis e assim estabelecer se determinado composto apresenta atividade catalítica frente a mesma classe de compostos sobre os quais a enzima atua.

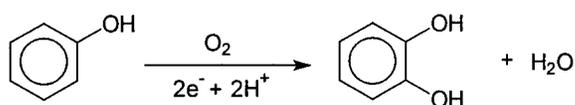
2.1.1 – INTERAÇÃO ENTRE COMPLEXOS DE COBRE(I) E OXIGÊNIO

As enzimas de cobre do tipo III apresentam um sítio binuclear de cobre(I) que interage com oxigênio, sendo o mesmo reduzido a forma de íon peróxido, e os centros de cobre oxidados a cobre(II) formando um aducto estável $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-O}_2\text{-Cu}^{\text{II}}$. Uma das áreas de constante investigação dentro do campo de pesquisa das metaloenzimas de cobre é a busca de complexos binucleares de cobre(I) que sejam capazes de coordenar oxigênio na forma de íon peróxido. A estabilização de complexos de cobre contendo este tipo de ligante ponte é difícil e o primeiro composto de cobre ponte peróxido ($\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$) cristalograficamente caracterizado surgiu apenas em 1989.¹ O complexo apresentado por Kitajima e colaboradores,¹ $[[\text{Cu}(\text{HB}(3,5\text{-iPr}_2\text{pz})_3)]_2(\text{O}_2)]$, modela todas

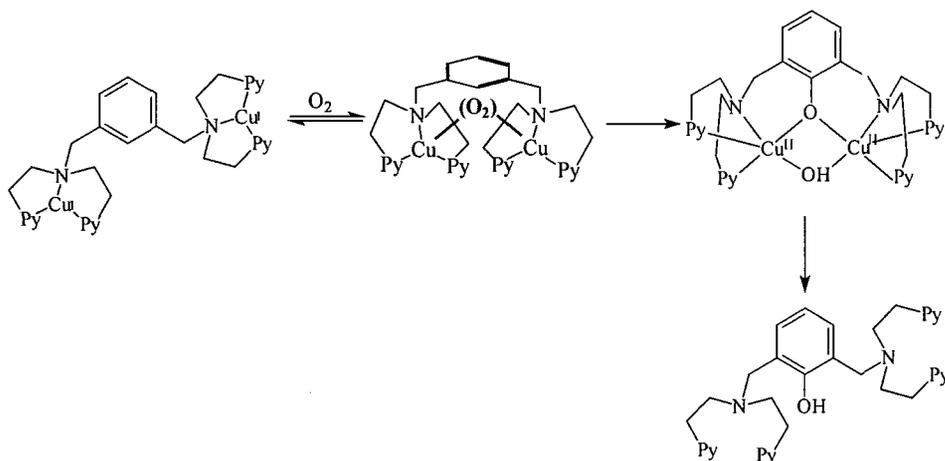
as propriedades da forma oxidada das enzimas hemocianina e tirosinase. A obtenção deste composto modelo foi fundamental para estabelecer o modo de coordenação do íon peróxido nas enzimas. Outros complexos com ponte peróxido foram isolados sendo que vale destacar o trabalho de Karlin e colaboradores empregando os ligantes com grupos bis[2-(2-piridil)etil]amina ligados a dois nitrogênios amínicos separados por cadeias hidrocarbônicas de tamanho variável $-(CH_2)_n$ com $n = 3,4,$ ou 5 ;² o ligante TMPA (tris-(piridilmetil)amina)³ e o ligante TMPA otimizado.⁴ Krebs e colaboradores⁵ e Meyer e colaboradores⁶ apresentaram complexos tetranucleares de cobre(II) com um outro modo de coordenação do íon peróxido (μ_4 -peróxido) que são estáveis à temperatura ambiente.

2.1.2 – ATIVIDADE MONOOXIGENASE DA ENZIMA TIROSINASE

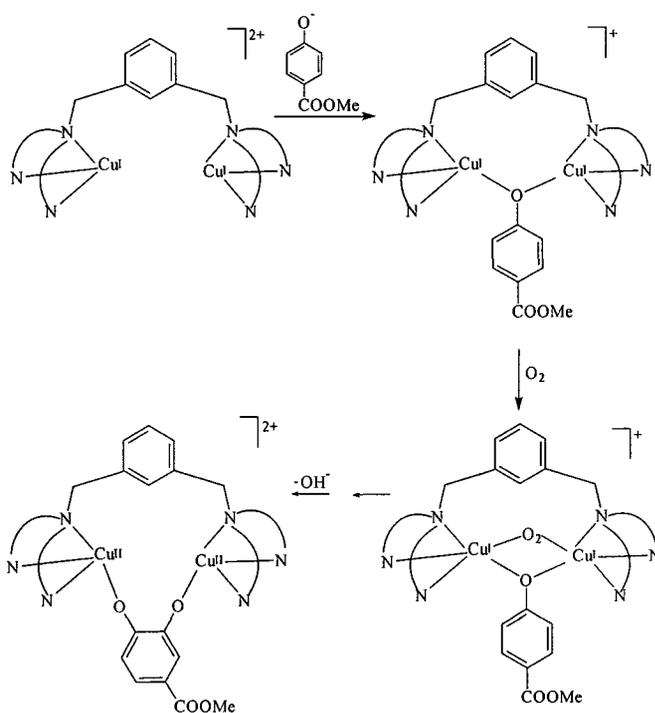
A tirosinase é uma monooxigenase que utiliza O_2 para promover a orto-hidroxilação de monofenóis (atividade monooxigenase). A enzima gera um complexo intermediário cobre(II)-peróxido, onde o peróxido coordenado é altamente ativado servindo como agente oxidante. A atividade como monooxigenase requer a quebra da ligação O-O do dioxigênio para a transferência de um átomo de oxigênio ao substrato e conversão do outro numa molécula de água. Estudos isotópicos demonstraram que o átomo de oxigênio incorporado no monofenol durante a oxidação é oriundo de oxigênio molecular.⁷



Karlin e colaboradores⁸ apresentaram um modelo funcional para a atividade como monooxigenase desempenhada pela enzima tirosinase. Partindo de um complexo binuclear de cobre(I) foi possível incorporar um átomo de oxigênio a um anel benzênico presente no ligante e orientado de forma conveniente para a o-hidroxilação.



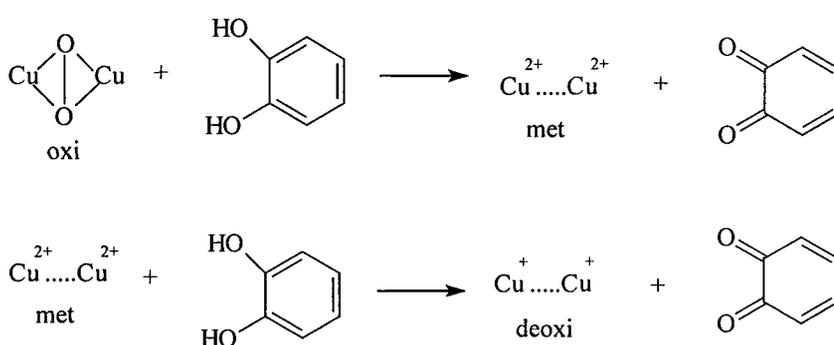
Casella e colaboradores⁹ apresentaram um modelo funcional para a hidroxilação de monofenóis empregando o substrato metil-4-hidroxibenzoato.



Até o momento nenhum complexo modelo, capaz de promover a orto-hidroxilação de um fenol que faça parte do ligante, foi preparado. Foi observada, somente, a hidroxilação quando o fenol é usado como substrato externo, como no sistema apresentado acima.

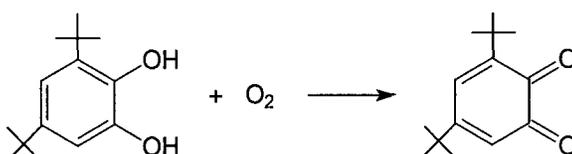
2.1.3 – ATIVIDADE CATECOLASE DAS ENZIMAS TIROSINASE E CATECOL OXIDASE

As enzimas tirosinase e catecol oxidase oxidam compostos difenólicos às correspondentes *o*-quinonas, estando diretamente envolvidas na síntese da melanina. Os mecanismos propostos para a ação destas enzimas já foram apresentados no Capítulo 1. No ciclo de atividade catecolase das enzimas as formas oxi ($\text{Cu}^{\text{II}}\text{-O}_2\text{-Cu}^{\text{II}}$) e repouso ($\text{Cu}^{\text{II}}\text{-OH-Cu}^{\text{II}}$) atuam sobre o substrato catecol conduzindo a oxidação do mesmo para a correspondente *o*-quinona, sendo sugerida a coordenação do substrato de forma mono ou bidentada aos centros metálicos previamente à reação de transferência de elétrons.



Na forma oxidada das enzimas o íon peróxido é o agente oxidante, e a oxidação do substrato se dá pela transferência de dois elétrons do substrato para o íon peróxido coordenado, sem modificar o estado de oxidação do metal, levando o sítio ativo ao estado de repouso $\text{Cu}(\text{II})\text{-OH-Cu}(\text{II})$. Este também é capaz de promover a oxidação de outra molécula de substrato através da redução dos centros metálicos ao estado $\text{Cu}(\text{I})\text{-Cu}(\text{I})$.

A atividade de catecolase de compostos modelo pode ser avaliada pelo emprego do substrato ativado 3,5-di-*tert*-butilcatecol (3,5-DfBC):



A reação de oxidação é normalmente acompanhada espectrofotometricamente pelo aparecimento de uma banda a 400nm ($\epsilon = 1900 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)¹⁰ referente a produção da *o*-quinona 3,5-DfBQ em metanol. Se o comportamento da velocidade de reação em função da concentração de substrato segue uma curva de saturação, os dados cinéticos podem ser tratados de acordo com o modelo de Michaelis –Menten, inicialmente desenvolvido para cinéticas enzimáticas.

Notável avanço no entendimento de fatores estruturais e propriedades químicas das enzimas tirosinase e catecol oxidase foram obtidos através do estudo de reatividade de compostos modelo, sendo que uma série de compostos mononucleares¹¹⁻¹⁶ e binucleares¹⁷⁻²⁹ de cobre (II) já foram testados frente ao substrato 3,5-di-*tert*-butilcatecol. A coordenação do substrato parece ser um fator determinante nas reações de oxidação, sendo que os dois centros metálicos devem estar próximos para facilitar a ligação dos átomos de oxigênio hidroxílicos do catecol para que a reação de transferência de elétrons seja efetiva. Complexos binucleares com distância Cu-Cu menor que 5 Å são geralmente mais ativos que os correspondentes complexos mononucleares.¹⁸ Monzani e colaboradores²⁶ apresentaram complexos binucleares de cobre(II) com ligantes poliaminobenzimidazólicos que apresentaram as mais elevadas atividades frente ao substrato 3,5-DfBC ($k_{\text{cat}} > 1000 \text{ h}^{-1}$) até o momento.

O estudo da reatividade de complexos de cobre bem caracterizados estruturalmente juntamente com o entendimento da função das enzimas de cobre que ativam O_2 fornecerá base para o surgimento de novos catalisadores para reações de oxidação em processos sintéticos e industriais.

2.1.3.1 – MÉTODO DE MICHAELIS – MENTEN PARA TRATAMENTO DE DADOS CINÉTICOS

O método de Michaelis-Menten é um tratamento matemático para o efeito da concentração de substrato na velocidade de reação catalisada por enzimas que incorpora o conceito de formação de um complexo enzima-substrato.³⁰ Inicialmente desenvolvido para o tratamento de dados de reações de catálise enzimática este método pode ser aplicado também a sistemas não enzimáticos.

A velocidade de reação em sistemas enzimáticos mostra uma dependência característica com a concentração de substrato. O gráfico de velocidade inicial *versus* concentração de substrato segue uma hipérbole regular, também chamada de curva de saturação (FIG 2.1.1). Em baixas concentrações de substrato a velocidade inicial é proporcional ao produto das concentrações de enzima e substrato ($v=k[S][E]$) e a altas concentrações é proporcional a concentração de enzima apenas ($v=k[E]$).

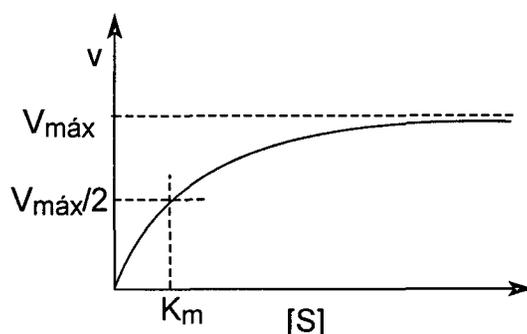
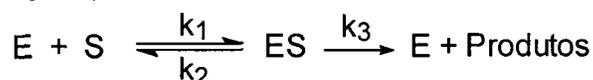


FIGURA 2.1.1 – Efeito da concentração de substrato na velocidade de reação catalisada por enzima.

O tratamento de Michaelis-Menten assume a formação reversível de um intermediário enzima-substrato seguido da conversão deste em enzima e produto através de uma reação de primeira-ordem. A reação geral pode ser escrita:



Onde E é a enzima livre, S é o substrato e ES o complexo enzima-substrato.

A equação geral de velocidade da reação é: $v = k_3[ES]$

Porém, é necessário obter-se uma equação para velocidade, v , como uma função da concentração de substrato. Considerando que: 1) A taxa de formação de ES é dada pela expressão: $-d[ES]/dt = k_1[E][S]$, onde $[E] = [E]_{total} - [ES]$; 2) A taxa de decomposição de ES a E e S, e produtos é dada por: $-d[ES]/dt = k_2[ES] + k_3[ES]$; 3) Durante o período de reação onde as velocidades iniciais estão sendo medidas a concentração de substrato, a concentração de enzima livre ($= [E]_{total} - [ES]$) e a concentração de enzima total mantém-se aproximadamente constantes, o que permite assumir que a concentração do complexo enzima-substrato também é constante, ou seja, um estado estacionário.

Nestas condições a taxa de formação de ES é igual a taxa de consumo de ES: $k_1([E]_{total} - [ES])[S] = k_2[ES] + k_3[ES]$. Esta pode ser rearranjada na forma: $([E]_{total} - [ES])[S] / [ES] = (k_2 + k_3) / k_1 = K_m$, onde K_m é a constante de Michaelis-Menten, dada em unidade de concentração. Desta equação pode ser isolado $[ES]$ em função de $[S]$: $[ES] = [E]_{total}[S] / (K_m + [S])$. Substituindo este valor na equação geral de velocidade: $v = k_3[E]_{total}[S] / (K_m + [S])$.

Como a concentração total de enzima, $[E]_{total}$, nem sempre é conhecida, a equação de velocidade é convenientemente expressa em termos de $[S]$. De acordo com o modelo de Michaelis-Menten, em concentrações muito altas de substrato toda a enzima está complexada com o substrato, sendo verdadeiro que $[E]_{total} = [ES]$ e $v = V_{m\acute{a}x} = k_3[E]_{total}$.

A equação de Michaelis-Menten é obtida pela substituição de $k_3[E]_{total}$ por $V_{m\acute{a}x}$ na equação geral de velocidade:

$$v = V_{m\acute{a}x} [S] / (K_m + [S])$$

Esta equação relaciona quantitativamente a dependência da velocidade inicial, v , com a concentração de substrato. Em baixas concentrações de substrato, onde $[S] \ll K_m$, temos que $v = (V_{m\acute{a}x} / K_m)[S]$, e nestas condições o termo $V_{m\acute{a}x} / K_m$ representa a constante de primeira-ordem

aparente da reação (k_{cat}). Numa condição em que $K_m = [S]$ a equação de Michaelis-Menten fica na forma $v = V_{m\acute{a}x}K_m / (K_m + K_m) = V_{m\acute{a}x}/2$. Portanto, K_m é igual a concentração de substrato quando a velocidade inicial, v , é metade da velocidade máxima, $V_{m\acute{a}x}$.

Em algumas reações, onde k_1 e k_2 são muito maiores que k_3 , pode-se assumir $K_m \approx k_2/k_1$, e neste caso K_m é aproximadamente igual a constante de dissociação do complexo enzima substrato K_s , ou ainda expresso como constante de associação $K_{ass} = 1/K_m$.

A linearização da equação de Michaelis-Menten, através do método de Lineweaver Burk, é usada para a obtenção dos valores de K_m e $V_{m\acute{a}x}$. Um gráfico de $1/v$ versus $1/[S]$ (FIG. 2.1.2) resulta numa reta cuja inclinação fornece $K_m/V_{m\acute{a}x}$ e o intercepto do eixo vertical fornece $1/V_{m\acute{a}x}$.

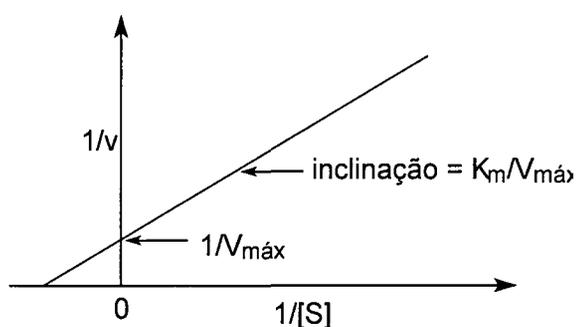


FIGURA 2.1.2 – Gráfico de $1/v$ vs. $1/[S]$ de acordo com o método de Lineweaver-Burk.

2.2 – OBJETIVOS

- Síntese de um complexo binuclear de Cu(I) com o ligante H₂BTPPNOL e estudo da reatividade com oxigênio buscando identificar um modelo funcional para coordenação de oxigênio pelas enzimas de cobre tipo III;
- Estudo cinético da reação de oxidação do substrato 3,5-di-*tert*-butilcatecol catalisada pelos complexos binucleares de cobre(II) [Cu₂(H₂BBPPNOL)(μ-CH₃COO)(H₂O)₂Cl₂·2H₂O (1), [Cu₂(H₂BBPPNOL)(μ-CH₃COO)(μ-ClO₄)]ClO₄·H₂O·EtOAc (2) e [Cu₂(HBBPPNOL)(H₂O)₄](ClO₄)₂·2CH₃OH (3), [Cu₂(HBTTPPNOL)(μ-CH₃COO)](ClO₄)₂ (4) e [Cu₂(TPPNOL)(μ-CH₃COO)](ClO₄)₂ (5) buscando identificar modelos funcionais para a atividade de catecolase desempenhada pelas enzimas tirosinase e catecol oxidase;
- Comparação dos resultados cinéticos obtidos estabelecendo algum tipo de correlação entre parâmetros que influenciam a atividade.

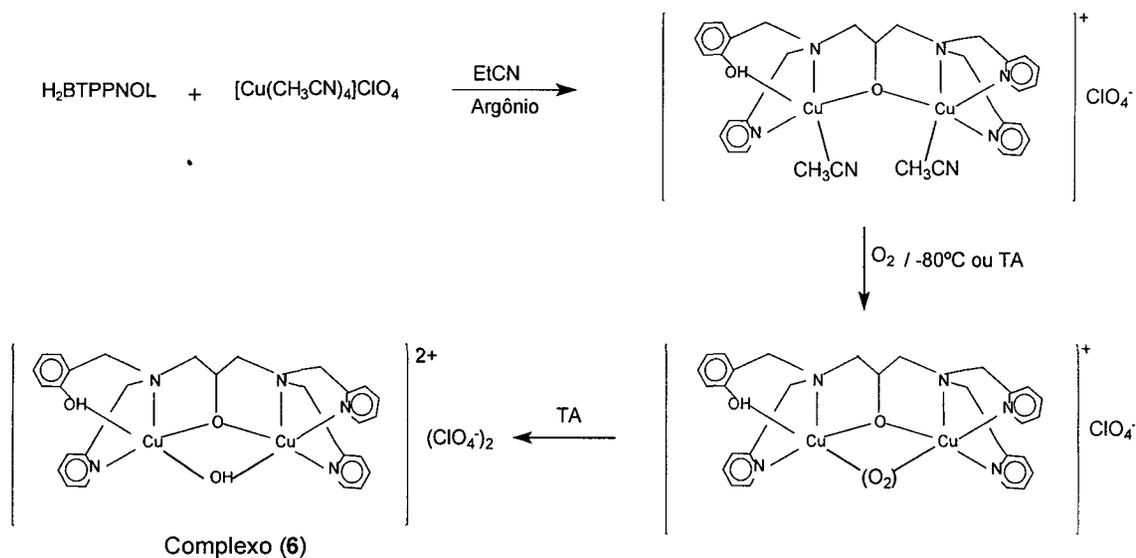
2.3 - SEÇÃO EXPERIMENTAL

2.3.1 – MATERIAIS

O ligante H₂BTPPNOL foi sintetizado conforme descrito no Capítulo 1 (seção 1.3.2). O precursor perclorato de tetraquis-acetonitrilocobre(I) foi preparado pela reação de óxido de cobre com ácido perclórico, de acordo com método descrito na literatura.³¹ O substrato 3,5-di-*terc*-butilcatecol foi adquirido da Aldrich Co. e utilizado sem prévia purificação. Os tampões biológicos MES (ácido 2-[N-morfolino]etanosulfônico), TRIS (tris(hidroximetil)aminometano) foram adquiridos da Sigma e tiveram os valores de pH ajustados pelo emprego de soluções aquosas de NaOH e HCl. O tampão acetato foi preparado pela mistura de quantidades adequadas de soluções de ácido acético e acetato de sódio, de acordo com procedimento descrito na literatura.³² Os complexos [Cu₂(H₂BBPPNOL)(μ-CH₃COO)(H₂O)₂]Cl₂·2H₂O (1), [Cu₂(H₂BBPPNOL)(μ-CH₃COO)(μ-ClO₄)]ClO₄·H₂O·EtOAc (2) e [Cu₂(HBBPPNOL)(H₂O)₄](ClO₄)₂·2CH₃OH (3), [Cu₂(HBTPPNOL)(μ-CH₃COO)](ClO₄)₂ (4) e [Cu₂(TPPNOL)(μ-CH₃COO)](ClO₄)₂ (5) foram sintetizados conforme descrito no Capítulo 1 (seção 1.3.4). Nos experimentos cinéticos foram empregados solventes de grau espectroscópico e água destilada e deionizada.

2.3.2 - SÍNTESE DO COMPLEXO BINUCLEAR DE Cu(I) COM O LIGANTE H₂BTPPNOL

A uma solução sob argônio contendo [Cu(CH₃CN)₄]ClO₄ (1 mmol, 0,327 g) em 10 mL de EtCN foi adicionado uma solução contendo o ligante H₂BTPPNOL (0,5 mmol, 0,24 g) também dissolvido em EtCN. A solução mantida sob agitação e atmosfera inerte tornou-se imediatamente amarela, evidenciando a formação do complexo de Cu(I). Após alguns minutos o sistema foi aberto para a entrada de oxigênio o que imediatamente dá início a um processo de escurecimento da solução. O mesmo resultado foi obtido a -80°C ou à temperatura ambiente.



Inicialmente a solução tornou-se marrom e após algum tempo (cerca de 1-2 horas) à temperatura ambiente, tornou-se verde. A cor da solução final é semelhante à das soluções dos complexos binucleares sintetizados a partir dos sais de Cu(II). Desta solução foi obtido o complexo (6) que precipita na forma de um pó verde. Bandas no IV / cm^{-1} : $\nu(\text{O-H})$ 3424; $\nu(\text{C=N, C=C})$ 1610, 1568, 1482, 1444; $\delta(\text{O-H})$ 1368; $\nu(\text{C-O})$ 1266; $\nu(\text{ClO}_4^-)$ 1086; $\delta(\text{C-H Arom.})$ 764.

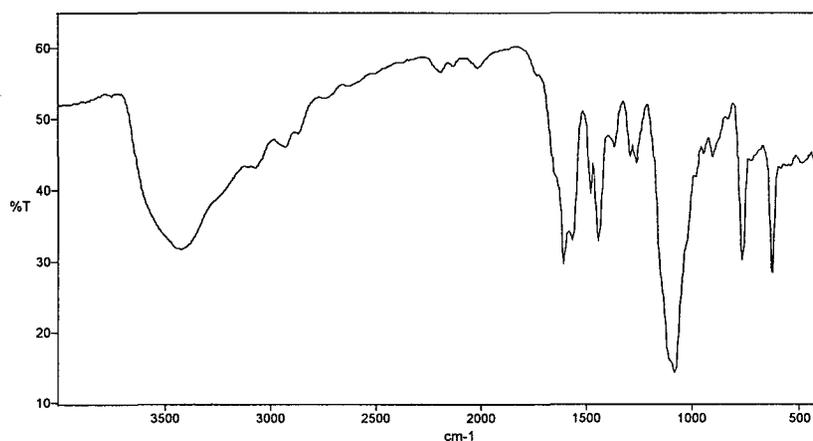


FIGURA 2.3.1 – Espectro no Infravermelho do complexo (6).

2.3.3 – EXPERIMENTOS CINÉTICOS

As reações de oxidação do substrato 3,5-di-*terc*-butilcatecol catalisadas pelos complexos (1) a (5) foram acompanhadas espectrofotometricamente num espectrofotômetro HP-

8452A pelo aparecimento da banda a 400 nm referente à produção da 3,5-di-*terc*-butil-*o*-quinona, em metanol à temperatura de 25°C.

2.3.3.1. Efeito do pH

O efeito do pH na reação de oxidação foi avaliado pela adição de 100 μL de tampão aquoso (Acetato, MES e TRIS) numa cubeta fechada de caminho ótico igual a 1 cm, termostaticada a 25°C, contendo 3 mL de metanol saturado com oxigênio e 100 μL de uma solução metanólica do complexo (concentração final $2,4 \times 10^{-5}$ M). As reações foram iniciadas pela adição de 100 μL de uma solução metanólica do 3,5-di-*terc*-butilcatecol (concentração final 5×10^{-3} M) e o aumento da absorbância a 400 nm devido à formação da *o*-quinona, foi monitorado. Para cada reação, um branco nas mesmas condições, porém sem a adição do complexo foi utilizado como referência interna. A velocidade inicial para cada reação foi obtida pela regressão linear do gráfico de absorbância *versus* tempo durante os primeiros 200 a 800 s de reação descontando os valores para a reação não-catalisada pelo complexo. Os valores de v em s^{-1} foram corrigidos para v_0 em M s^{-1} para cada valor de pH usando-se o valor de $\epsilon = 1900 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ para a 3,5-di-*terc*-butil-*o*-quinona.¹⁰

2.3.3.2- Efeito da concentração de substrato

Estando definido o valor de pH ótimo da reação, a cinética foi conduzida seguindo a mesma metodologia apresentada na seção 2.3.3.1, porém num valor fixo de pH. Num experimento típico, 100 μL de uma solução metanólica do complexo (concentração final $2,4 \times 10^{-5}$ M) foram adicionados a uma cubeta fechada de caminho ótico igual a 1 cm contendo 3 mL de metanol saturado com oxigênio e 100 μL de tampão aquoso TRIS pH 8,0 (1 M), termostaticada a 25°C. As reações foram iniciadas pela adição de 100 μL de uma solução metanólica do 3,5-di-

tert-butilcatecol (concentrações finais 3×10^{-3} M a 9×10^{-3} M) e o aumento da absorbância a 400 nm devido à formação da *o*-quinona, foi monitorado. Em experimentos à parte, um branco nas mesmas condições, porém sem a adição do complexo também foi monitorado. A velocidade inicial para cada reação e também para o branco foi obtida pela regressão linear do gráfico de absorbância versus tempo durante os primeiros 200 a 800 s de reação. Os valores de v em s^{-1} foram corrigidos para v_0 , em Ms^{-1} usando-se o valor de $\epsilon = 1900 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ para a 3,5-DfBQ.¹⁰ Com o valor das constantes para cada concentração de substrato foi possível construir o gráfico de v_0 vs. [3,5-DfBC].

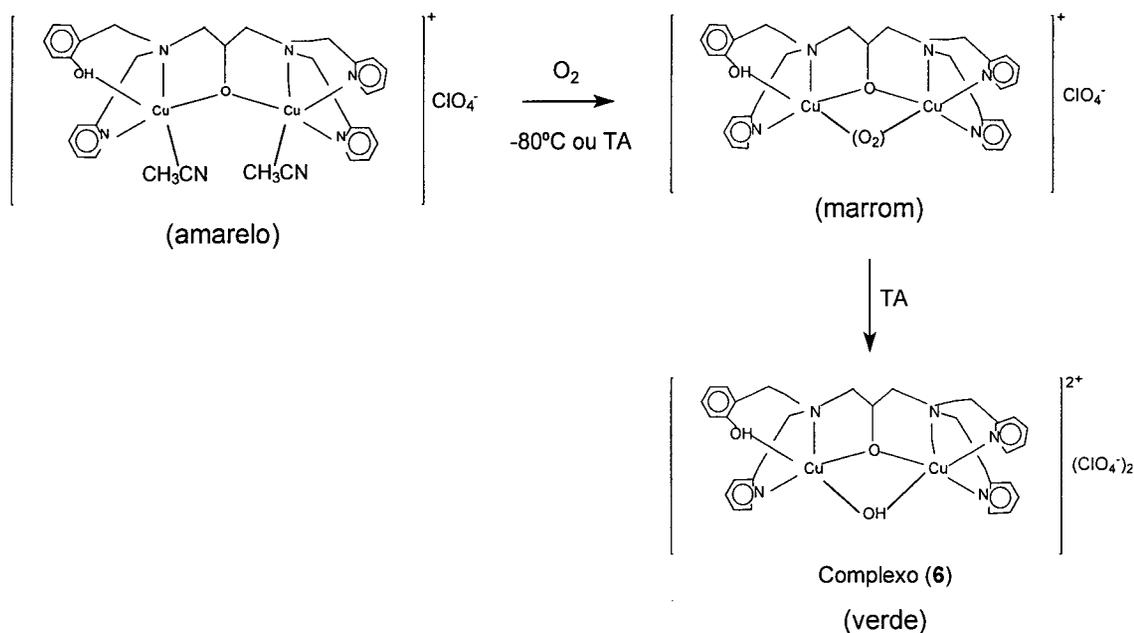
2.3.3.3 – Detecção de peróxido de hidrogênio na reação de oxidação

A formação de peróxido de hidrogênio nas reações de oxidação do 3,5-DfBC catalisadas pelos complexos binucleares de cobre(II) foi detectada por uma modificação do método de iodometria.³⁴ Misturas reacionais foram preparadas da mesma forma que nos experimentos cinéticos. Após uma hora de reação, igual volume de água foi adicionado e a quinona formada foi extraída com diclorometano. A camada aquosa foi acidificada com H_2SO_4 a $pH \cong 2$, para interromper a reação de oxidação, e 1 mL de uma solução 10% de KI e três gotas de uma solução 3% de molibdato de amônio foram adicionados. Na presença de peróxido de hidrogênio ocorre a seguinte reação: $H_2O_2 + 2 I^- + 2 H^+ \rightarrow 2 H_2O + I_2$ e em excesso de íon iodeto, ocorre a formação do íon tri-iodeto de acordo com a reação: $I_{2(aq)} + I^- \rightleftharpoons I_3^-$. A taxa de reação é normalmente lenta mas aumenta em meio ácido e a adição de molibdato de amônio torna a reação quase instantânea. A formação de I_3^- pode ser monitorada espectrofotometricamente devido ao aparecimento de uma banda característica de I_3^- ($\lambda = 353 \text{ nm}$, $\epsilon = 26000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).²⁶

2.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.4.1 – SÍNTESE DO COMPLEXO DE Cu(I) E INTERAÇÃO COM OXIGÊNIO

Um complexo binuclear de cobre(I) foi sintetizado reagindo-se o sal perclorato de tetraquisacetoneitrilocobre(I) com o ligante, em estequiometria 2:1, em propilnitrila sob argônio. Este não pode ser isolado na forma sólida, pois é rapidamente oxidado. Segue-se diretamente para o tratamento com oxigênio gerando o complexo de cobre(II) correspondente, o qual pode ser caracterizado.



A reação foi acompanhada por espectroscopia eletrônica e RPE. O espectro eletrônico da espécie $[\text{Cu}_2(\text{HBTTPNOL})(\text{CH}_3\text{CN})_2](\text{ClO}_4)$ não foi registrado pois este, em segundos, reage com oxigênio do ar formando a espécie $[\text{Cu}_2(\text{HBTTPNOL})(\text{O}_2)]\text{ClO}_4$ de coloração marrom (Figura 2.4.1 - espectro a). O espectro apresenta uma transição de campo ligante em torno de 700 nm e um máximo em 480 nm tentativamente atribuída a uma transição de transferência de carga do tipo ligante-metal do O_2^{2-} para o íon Cu(II) .² Em um processo gradual a solução tornou-

se verde, e em aproximadamente 1-2 horas obteve-se o espectro da espécie $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})\text{OH}](\text{ClO}_4)_2$ (**6**) (Figura 2.4.1 - espectro b). A transição de transferência de carga em torno de 480 nm desaparece evidenciando a perda do grupamento cromóforo. A espécie final foi isolada na forma de um pó verde e até o momento não foi possível recrystalizar a amostra para resolução da estrutura cristalina. Fica difícil estabelecer o estado de oxidação do oxigênio coordenado, mas pode-se atribuir como sendo na forma de íon peróxido, por semelhança ao composto $[\text{Cu}_2(\text{N}_4)(\text{O}_2)]^{2+}$ apresentado por Karlin e colaboradores,² que apresenta uma banda em 458 nm também atribuída a uma transferência de carga do tipo ligante metal peróxido-Cu(II). De qualquer forma, fica evidente pela análise dos espectros eletrônicos que o complexo de cobre(I) interage com o oxigênio, formando um intermediário que por algum tempo se mantém estável mesmo à temperatura ambiente. Até o momento, a maioria dos complexos binucleares de cobre(II) contendo um grupamento ponte peróxido foram isolados a -80 °C e caracterizados também nesta temperatura por serem termicamente instáveis, como por exemplo o complexo sintetizado por Kitajima¹ e colaboradores. Poucos exemplos de complexos de cobre(II) ponte peróxido apresentam considerável estabilidade à temperatura ambiente.^{4,35-40}

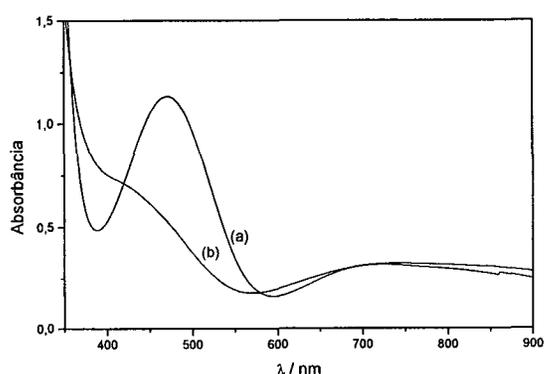


FIGURA 2.4.1 – Espectro eletrônico das espécies $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})(\text{O}_2)]\text{ClO}_4$ (espectro a) e $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})\text{OH}](\text{ClO}_4)_2$ (**6**) (espectro b) após 2 horas.

A espécie $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})(\text{O}_2)]\text{ClO}_4$ de coloração marrom apresentou um espectro de RPE isotrópico ($g_{\text{iso}} = 2,1071$) (Figura 2.4.2 - esquerda) caracterizando a presença de um acoplamento antiferromagnético forte entre os centros metálicos. Este acoplamento sugere a presença de um ligante ponte adicional que permita a sobreposição dos orbitais magnéticos para que ocorra o emparelhamento dos elétrons dos centros de cobre. O íon peróxido pode ser este ligante pois tem a capacidade de favorecer um forte acoplamento magnético. Conforme apresentado no Capítulo 1, o complexo sintetizado a partir do sal de cobre(II) com o mesmo ligante e um carboxilato ponte, $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (**4**), apresentou um acoplamento ferromagnético e um espectro de RPE axial. Da mesma forma, a espécie $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})\text{OH}](\text{ClO}_4)_2$ (**6**) apresentou um espectro de RPE axial (Figura 2.4.2 -direita) com $g_{\parallel} = 2,192$, $g_{\perp} = 2,085$, $A_{\parallel} = 124 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$. O desdobramento hiperfino que surge no espectro do complexo (**6**) sugere a localização do elétron sobre cada centro metálico. Portanto, a técnica de RPE em conjunto com a espectroscopia eletrônica mostram indícios da presença de um ligante ponte adicional, muito provavelmente oxigênio na forma de íon peróxido, no complexo intermediário $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})(\text{O}_2)]\text{ClO}_4$, que é estável por cerca de 2 horas, mesmo a temperatura ambiente, resultando depois num complexo binuclear de cobre(II) ($[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})\text{OH}](\text{ClO}_4)_2$ (**6**)) não acoplado.

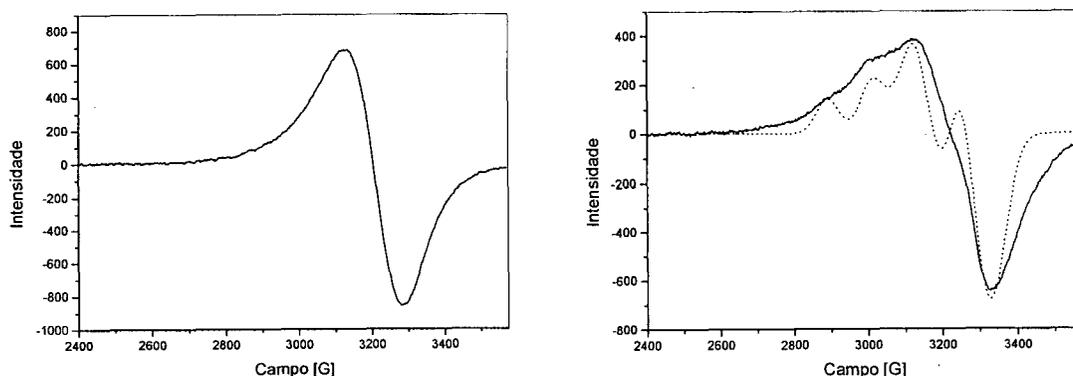


FIGURA 2.4.2 – Espectro de RPE em solução de acetonitrila a 77K dos complexos

$[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})(\text{O}_2)]\text{ClO}_4$ (esquerda) e $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})\text{OH}](\text{ClO}_4)_2$ (**6**) (direita) [— espectro experimental e espectro simulado].

2.4.2 – OXIDAÇÃO DO SUBSTRATO 3,5-DI-*terc*-BUTILCATECOL POR COMPLEXOS BINUCLEARES DE COBRE(II)

A oxidação do 3,5-di-*terc*-butilcatecol tem sido estudada como uma reação modelo para testar a atividade de complexos metálicos frente as reações catalisadas pelas metaloenzimas tirosinase e catecol oxidase. Os estudos cinéticos da reação de oxidação do 3,5-DfBC foram realizados pelo método das velocidades iniciais monitorando-se o aumento da banda em 400 nm característica da *o*-quinona produzida na reação. Num primeiro momento foi observado que sob condições anaeróbias pouco produto era formado e assim, o solvente foi saturado com O₂ previamente a cada experimento. O oxigênio deve participar diretamente no ciclo catalítico da reação de oxidação promovendo a reoxidação das espécies de Cu(I) geradas de volta às espécies cataliticamente ativas de Cu(II).

2.4.2.1 – EFEITO DO pH NA REAÇÃO DE OXIDAÇÃO

A dependência da reação de oxidação catalisada pelos complexos (1), (4) e (5) com o pH foi estudada pela adição de uma pequena quantidade de solução aquosa de tampão à solução metanólica saturada com O₂. Soluções idênticas sem a adição de catalisador foram usadas como referência interna para descontar a reação espontânea que também é dependente do pH, na determinação das velocidades de reação.

Para o complexo [Cu₂(H₂BBPPNOL)(μ-CH₃COO)(H₂O)₂]Cl₂.2H₂O (1) a velocidade da reação calculada foi bastante baixa e constante até que o valor de pH 7,0 foi atingido e aumentou subitamente para valores de pH maiores que 7,5 conforme pode ser visto na Figura 2.4.3, à esquerda. Os dados foram ajustados usando-se o modelo de Boltzman, resultando num valor de pKa de 7,8 ± 0,1. Os valores de pKa para as moléculas de água coordenadas aos centros de cobre no complexo (1) foram determinadas por titulação potenciométrica como sendo

5,70 e 7,42 (seção 1.4.9). Portanto, o valor de pKa determinado pelos experimentos cinéticos está em concordância com o segundo pKa do complexo, indicando que a espécie mais ativa na reação de oxidação é a forma totalmente desprotonada do complexo (1).

A dependência das velocidades de reação com o pH para os complexos $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (4) e $[\text{Cu}_2(\text{TPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (5) apresentaram comportamento similar ao complexo (1). Os valores de pKa's determinados pelos experimentos cinéticos de $8,1 \pm 0,1$ e $8,2 \pm 0,1$, respectivamente, estão em concordância com o segundo pKa determinado por titulação potenciométrica para os complexos (seção 1.4.9), indicando que a espécie mais ativa na reação de oxidação também para os complexos (4) e (5) é a forma totalmente desprotonada dos complexos.

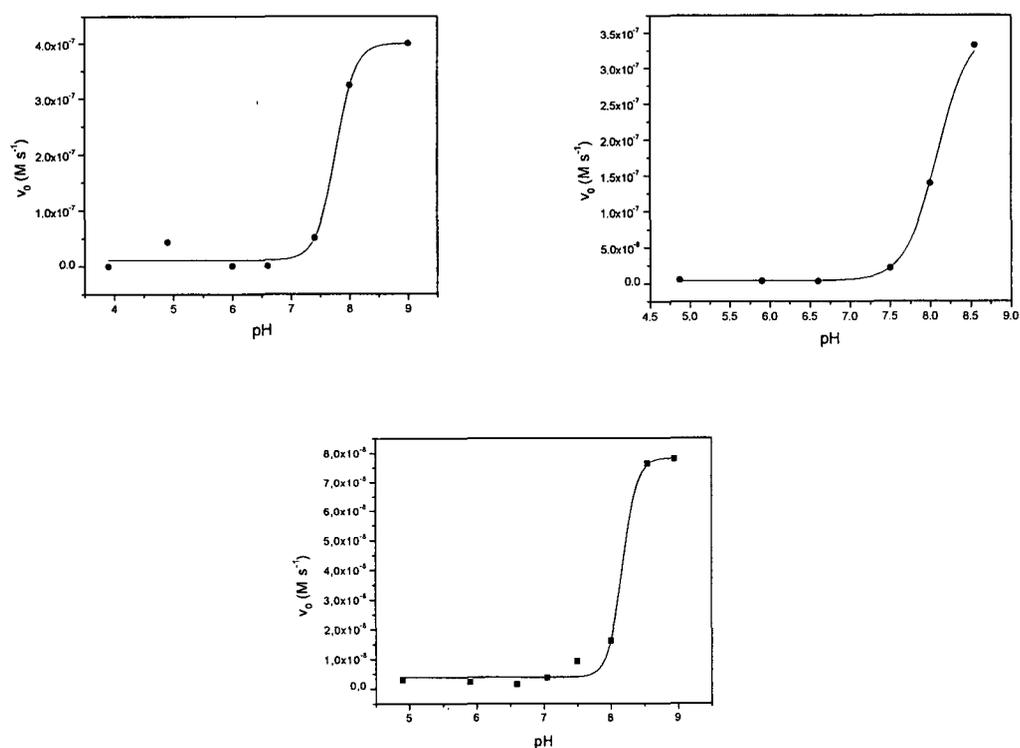


FIGURA 2.4.3 - Dependência da taxa de reação com o pH para a reação de oxidação do 3,5-DfBC catalisada pelo complexo (1) (esquerda), complexo (4) (direita) e complexo (5) (inferior).

O substrato 3,5-DfBC livre não deve estar dissociado na condição de pH utilizada, pois os valores de pKa de 10,354 e 14,7 foram reportados.⁴¹ Portanto, a dependência da velocidade de reação com o pH deve ser uma consequência da desprotonação das moléculas de água coordenadas aos centros de cobre(II). A forma dihidróxido dos complexos devem interagir mais facilmente com o catecol, provavelmente ajudando na sua desprotonação para a coordenação aos íons metálicos.

2.4.2.2 – EFEITO DA CONCENTRAÇÃO DE SUBSTRATO NA REAÇÃO DE OXIDAÇÃO

Uma vez que a reação de oxidação do 3,5-DfBC mostrou-se dependente do pH, estudos cinéticos completos foram realizados numa faixa de pH onde as velocidades de reação são elevadas. Os complexos $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{BBPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1), $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{BBPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\mu\text{-ClO}_4)]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{EtOAc}$ (2) e $[\text{Cu}_2(\text{HBBPPNOL})(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ (3) e $[\text{Cu}_2(\text{HBTTPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (4) e $[\text{Cu}_2(\text{TPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (5) foram testados a pH 8 e mostraram atividade catalítica frente a oxidação do 3,5- DfBC.

O gráfico de velocidade de reação v_0 (M s^{-1}) em função da concentração de substrato segue uma curva de saturação para todos os complexos (FIG 2.4.4). Os dados cinéticos foram tratados de acordo com o modelo de Michaelis-Menten. A linearização das curvas de v_0 versus [3,5-DfBC] foi realizada através da construção dos gráficos de $1/v_0$ versus $1/[3,5\text{-DfBC}]$ para cada complexo, obtendo-se os valores de $V_{\text{máx}}$, K_M e k_{cat} . Os resultados são apresentados na Tabela 2.4.1.

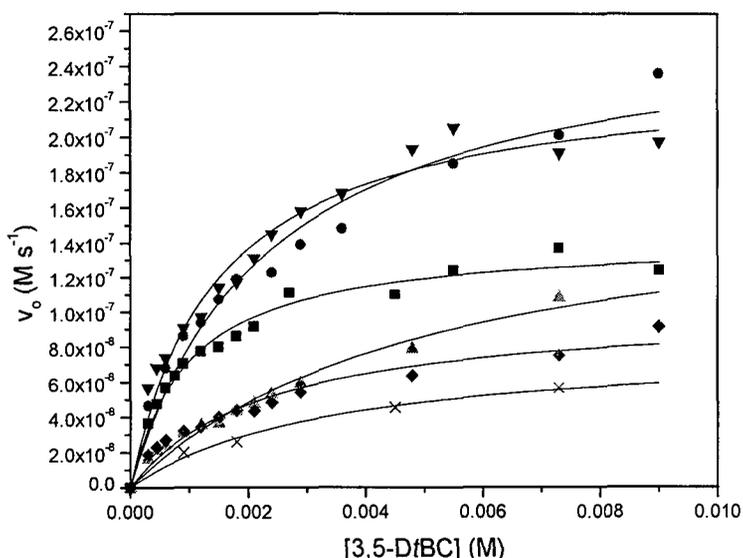


FIGURA 2.4.4 - Dependência da velocidade de reação com a concentração de 3,5-DfBC para as reação de oxidação catalisadas pelos complexos binucleares de cobre(II): (▼) 1, (■) 2, (▲) 3, (●) 4, (◆) 5 e (x) branco . As reação foram realizadas em metanol saturado com O₂ / tampão aquoso TRIS pH 8,0 (30:1), [c] = 2,4 x 10⁻⁵ M, [3,5-DfBC] = 3,0 x 10⁻⁴ a 9,0 x 10⁻³ M a 25°C.

Tabela 2.4.1 – Parâmetros cinéticos para a oxidação do 3,5-DfBC catalisada por complexos binucleares de cobre(II).

Complexo	V _{máx} (M s ⁻¹)	K _m (M)	K _{ass} (=1/K _m)(M ⁻¹)	k _{cat} (s ⁻¹)	k _{cat} /K _M (M ⁻¹ s ⁻¹)
(1)	1,9 x 10 ⁻⁷	7,9 x 10 ⁻⁴	1,3 x 10 ³	0,0079	10
(2)	1,4 x 10 ⁻⁷	8,4 x 10 ⁻⁴	1,2 x 10 ³	0,0057	6,7
(3)	4,4 x 10 ⁻⁸	3,9 x 10 ⁻⁴	2,6 x 10 ³	0,0018	4,7
(4)	1,9 x 10 ⁻⁷	9,5 x 10 ⁻⁴	1,0 x 10 ³	0,0078	8,1
(5)	6,7 x 10 ⁻⁸	8,6 x 10 ⁻⁴	1,2 x 10 ³	0,0028	3,3

Condições: metanol saturado com O₂ / tampão aquoso TRIS pH 8,0 (30:1), [c] = 2,4 x 10⁻⁵ M, [3,5-DfBC] = 3,0 x 10⁻³ a 9,0 x 10⁻³ M a 25°C.

A constante de ligação catalisador-substrato (K_{ass}) calculada através da razão $1/K_M$ atingiu maiores valores para o complexo $[Cu_2(HBBPPNOL)(H_2O)_4](ClO_4)_2 \cdot 2CH_3OH$ (**3**) ($K_{ass} = 2,6 \times 10^3 M^{-1}$). Isso está de acordo com a proposta deste complexo apresentar maior número de ligantes lábeis (moléculas de solvente), o que facilita a coordenação do substrato. Apesar do maior valor de K_{ass} , o complexo (**3**) apresentou a menor atividade catalítica da série, evidenciado pelo baixo valor de $k_{cat}(=0,0018 s^{-1})$. Portanto, este complexo foi o mais efetivo na ligação do substrato, porém o menos efetivo na conversão do complexo catalisador-substrato. Os complexos $[Cu_2(H_2BBPPNOL)(\mu-CH_3COO)(H_2O)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ (**1**) e $[Cu_2(HBTPPNOL)(\mu-CH_3COO)](ClO_4)_2$ (**4**) apresentaram as maiores atividades catalíticas da série como resultado de uma alta constante catalítica ($k_{cat}=0,0079$ e $0,0078 s^{-1}$, respectivamente) combinada com uma constante de ligação catalisador-substrato moderada ($K_{ass} = 1,3 \times 10^3$ e $1,0 \times 10^3 M^{-1}$, respectivamente). Estes complexos foram menos efetivos na ligação do substrato, mas foram os mais efetivos na conversão do complexo catalisador-substrato. O complexo (**5**) apresentou baixa atividade como resultado de uma baixa constante catalítica ($k_{cat} = 0,0028 s^{-1}$) combinada com uma constante de ligação catalisador-substrato moderada. Em parte, a baixa atividade do complexo (**5**) deve-se ao fato de que em pH 8 ainda não foi atingido o patamar superior na curva de velocidade de reação em função do pH (FIG.2.4.3) e desta forma não está no seu máximo de atividade.

De um modo geral, a atividade catalítica depende de vários fatores, tais como: afinidade de ligação e modo de ligação do substrato, facilidade de redução e oxidação dos centros metálicos, ligação do oxigênio à espécie reduzida, reatividade do aducto resultante frente ao catecol. Sendo a reação de oxidação do 3,5-DiBC uma reação de transferência de dois elétrons, os dados eletroquímicos devem ser parâmetros muito importantes ao se comparar a reatividade dos complexos. A facilidade de redução dos centros de cobre e a subsequente oxidação pelo

oxigênio molecular garantem o processo catalítico. Uma boa correlação linear foi encontrada entre o parâmetro eletroquímico $(\Delta E)_{1,2}$ ($= E(\text{red})1 - E(\text{red})2$) e o parâmetro cinético k_2 ($=k_{\text{cat}}/K_M$) (Figura 2.4.5). Como foram observados dois processos de redução de 1 elétron para cada complexo, o valor de $(\Delta E)_{1,2}$ representa quão facilmente os centros metálicos aceitam os dois elétrons do substrato na reação de oxidação. Este parâmetro eletroquímico também apresentou uma correlação linear com um parâmetro estrutural, a distância média de ligação Cu-ligante axial, que representa uma medida da densidade eletrônica sobre os centros de cobre (Figura 2.4.5). Outros autores tentaram estabelecer algum tipo de correlação potencial redox - atividade e não tiveram sucesso.¹³

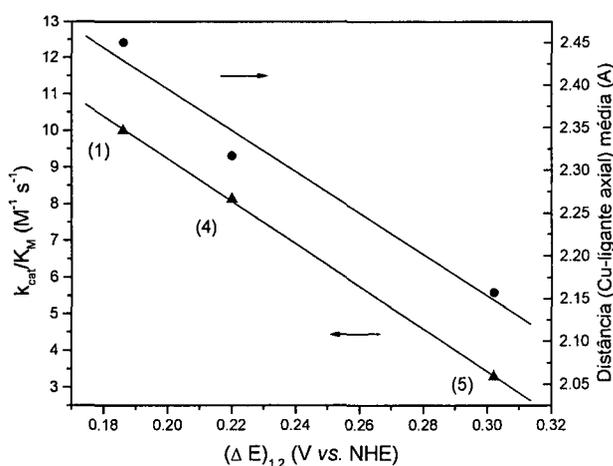


FIGURA 2.4.5 – Correlação entre parâmetros cinético, eletroquímico e estrutural para os complexos (1), (4) e (5).

Outro fator importante estudado nas reações de oxidação foi a formação ou acúmulo de peróxido de hidrogênio. Empregando-se o método de iodometria,³⁴ não foi observado o acúmulo de H_2O_2 , quando comparado com experimentos sem a presença de catalisador. Portanto, a reação deve seguir a estequiometria $3,5\text{-DfBC} + \frac{1}{2} \text{O}_2 \rightarrow 3,5\text{-DfBQ} + \text{H}_2\text{O}$ e não $3,5\text{-DfBC} + \text{O}_2 \rightarrow 3,5\text{-DfBQ} + \text{H}_2\text{O}_2$.

2.4.2.3 – PROPOSTA DE MECANISMO PARA A REAÇÃO DE OXIDAÇÃO

Os dados cinéticos permitiram a postulação do mecanismo para a reação de oxidação conforme apresentado na Figura 2.4.6.

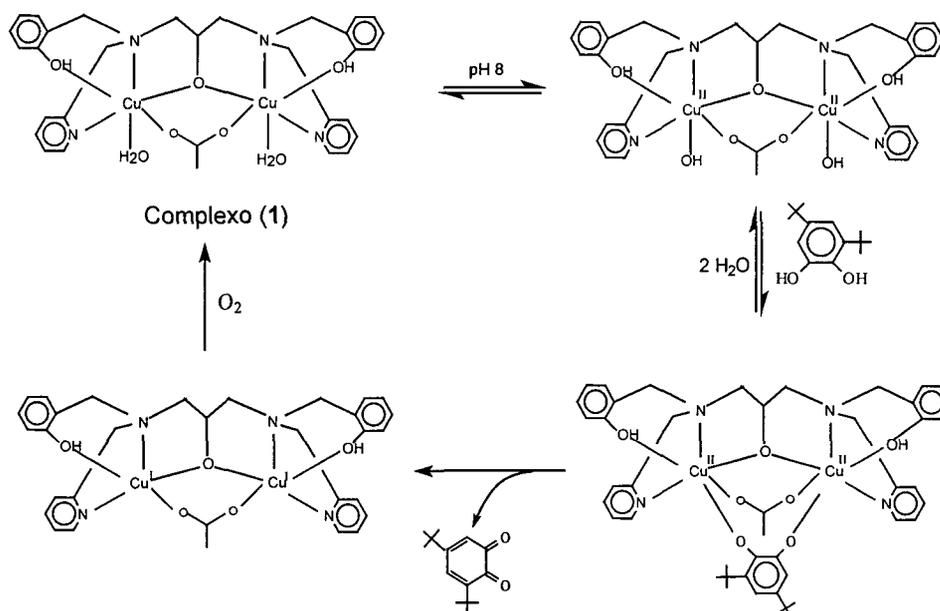


FIGURA 2.4.6 - Mecanismo proposto para a reação de oxidação do 3,5-DfBC baseado na estrutura do complexo (1).

Com base na dependência da velocidade de reação com o pH, propõe-se em pré-equilíbrio entre o complexo di-áquo e a forma desprotonada di-hidróxido. Analisando a dependência da velocidade de reação com a concentração de substrato, que segue um mecanismo de Michaelis-Menten, podemos inferir que a coordenação do difenol aos centros metálicos deve ocorrer previamente à reação de transferência de elétrons intramolecular, formando o assim chamado complexo enzima-substrato. A reação de transferência de elétrons é a etapa determinante e resulta na oxidação do substrato catecol à correspondente o-quinona graças à redução dos centros de cobre(II) para cobre(I). O complexo Cu(I)-Cu(I) formado, em presença de oxigênio, é imediatamente reoxidado completando o ciclo catalítico.

2.5 – CONCLUSÕES

- O ligante H₂BTPPNOL mostrou-se eficiente para a síntese de um complexo binuclear de cobre(I) e ao interagir com oxigênio é capaz de coordená-lo, muito provavelmente na forma de íon peróxido, servindo como modelo para as formas deoxi e oxi das metaloenzimas de cobre do tipo III;
- O complexo Cu-O₂-Cu é um dos raros exemplos de complexo binuclear de cobre(II) contendo uma provável ponte peróxido, estável por um certo período de tempo mesmo à temperatura ambiente;
- Os complexos binucleares de cobre(II) [Cu₂(H₂BBPPNOL)(μ-CH₃COO)(H₂O)₂]Cl₂·2H₂O (1), [Cu₂(H₂BBPPNOL)(μ-CH₃COO)(μ-ClO₄)]ClO₄·H₂O·EtOAc (2), [Cu₂(HBBPPNOL)(H₂O)₄] (ClO₄)₂·2CH₃OH (3), [Cu₂(HBTPPNOL)(μ-CH₃COO)](ClO₄)₂ (4) e [Cu₂(TPPNOL)(μ-CH₃COO)](ClO₄)₂ (5) mostraram atividade catalítica na oxidação do 3,5-DfBC servindo como modelos funcionais para a atividade de catecolase das metaloenzimas tirosinase e catecol oxidase;
- O estudo da dependência da velocidade de reação com o pH permitiu estabelecer a espécie cataliticamente ativa na reação de oxidação como sendo as espécies di-hidróxido dos complexos;
- As velocidades de reação em função da concentração de substrato, para todos os complexos estudados, seguem curvas de saturação e os dados cinéticos puderam ser tratados pelo modelo de Michaelis-Menten;
- Os complexos [Cu₂(H₂BBPPNOL)(μ-CH₃COO)(H₂O)₂]Cl₂·2H₂O (1) e [Cu₂(HBTPPNOL)(μ-CH₃COO)](ClO₄)₂ (4) apresentaram as maiores constantes catalíticas, *k_{cat}*, da série;

-
- Uma correlação linear entre um parâmetro eletroquímico ($(\Delta E)_{1,2}$) e um parâmetro cinético (k_{cat}/K_M) foi encontrada, sendo que o parâmetro eletroquímico ($(\Delta E)_{1,2}$) também se correlaciona linearmente com um parâmetro estrutural (média das distâncias Cu-ligante axial);
 - Um mecanismo para a reação de oxidação foi proposto considerando coordenação do substrato aos íons metálicos seguida da transferência de elétrons intramolecular que resulta na oxidação do catecol e redução dos centros metálicos. A espécie reduzida dos complexos é facilmente reoxidada em presença de oxigênio dando continuidade ao ciclo catalítico.

2.6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 KITAJIMA, N., MORO-OKA, Y. Copper-dioxygen complexes. Inorganic and bioinorganic perspectives. Chemical Reviews, v. 94, p. 737-757, 1994 e referências citadas.
- 2 BLACKBURN, N. J., STRANGE, R. W., FAROOQ, A. et al. X-ray absorption studies of three-coordinated dicopper(I) complexes and their dioxygen adducts. Journal of the American Chemical Society, v. 110, p. 4263-4272, 1988.
- 3 JACOBSON, R. R., TYEKLAR, Z., FAROOQ, A. et al. A Cu-O₂ complex. Crystal structure and characterization of a reversible dioxygen binding system. Journal of the American Chemical Society, v. 110, p. 3690-3692, 1988.
- 4 KARLIN, K. D., LEE, D.-H., KADERLI, S. Copper dioxygen complexes stable at ambient temperature: optimization of ligand design and solvent. Journal of the Chemistry Society, Chemical Communications, p. 475-476, 1997.
- 5 THAN, R., FELDMANN, A., KREBS, B. Structural and functional studies on model compounds of purple acid phosphatases and catechol oxidases. Coordination Chemistry Reviews, v. 182, p. 211 – 241, 1999 e referências citadas.
- 6 MEYER, F., PRITZKOW, H. μ_4 -Peroxo versus bis(μ_2 -hydroxido) cores in structurally analogous tetracopper(II) complexes. Angewandte Chemie International Edition in English, v. 39, p. 2112-2115, 2000.
- 7 MASON, H. S., FOWLKS, W. B., PETERSON, E. Oxygen transfer and electron transport by the phenolase complex. Journal of the American Chemical Society, v. 77, p. 2914 - 2915, 1955.
- 8 KARLIN, K. D., HAYES, J. C., GULTNEH, Y. et al. Copper-mediated hydroxylation of an arene. Model system for the action of copper monooxygenases. Structure of a binuclear Cu(I) complex and its oxygenated product. Journal of the American Chemical Society, v. 106, p.2121-2128, 1984.
- 9 CASELLA, L., MONZANI, E., GULLOTTI, M. et al. Functional modeling of tyrosinase. Mechanism of phenol *ortho*-hydroxylation by dinuclear copper complexes. Inorganic Chemistry, v. 35, p. 7516-7525, 1996.
- 10 FLAIG, W., PLOETZ, T., KULLMER, A. Uber ultraviolettsprekren einiger benzochinone. Zeitschrift fur Naturforschung, Teil B, v. 10, p. 668-676, 1955.
- 11 TSURUYA, S., KUWAHARA, H., MASAI, M. Homogeneous copper(II) chelates and heterogeneous Cu(II)-poly(vinylpyridine) complexes as catalysts for 3,5-di-tert-butylcatechol oxidation. Journal of Catalysis, v. 108, 369-382, 1987.
- 12 MALACHOWSKI, M. R., DAVIDSON, M. G., HOFFMAN, J. N. Synthesis, characterization and catecholase activity of a series of novel mononuclear Cu(II) complexes derived from a tripodal ligand. Inorganica Chimica Acta, v. 157, p. 91-94, 1989.
- 13 MALACHOWSKI, M. R., HUYNH, H. B., TOMLINSON, L. J. et al. Comparative study of the catalytic oxidation of catechols by copper(II) complexes of tripodal ligands. Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions, p. 31-36, 1995.
- 14 MALACHOWSKI, M. R., DORSEY, B., SACKETT, J. G. et al. Effect of ligand donors on the catalytic properties of metal complexes. Copper(II) complexes as catalysts for

- the oxidation of 3,5-di-*tert*-butylcatechol. Inorganica Chimica Acta, v. 249, p. 85-92, 1996.
- 15 MALACHOWSKI, M. R., CARDEN, J., DAVIDSON, M. G. et al. The preparation and catalytic properties of copper(II) complexes derived from a pyrazole containing ligand. X-ray crystal structure of [Cu(pzmp)(BF₄)](BF₄). Inorganica Chimica Acta, v. 257, p. 59-67, 1997.
- 16 MANZUR, J., GARCIA, A. M., RIVAS, V. et al. Oxidation of 3,5-ditert-butylcatechol catalyzed by copper(II) complexes. A kinetic study. Polyhedron, v.16, n.13, p.2299-2305, 1997.
- 17 OISHI, N., NISHIDA, Y., IDA, K. et al. Reaction between various copper(II) complexes and ascorbic acid or 3,5-di-*t*-butylcatechol. Bulletin of the Chemical Society of Japan, v. 53, p. 2847-2850, 1980.
- 18 CASELLATO, S., TAMBURINI, S., VIGATO, P. A. et al. Inorganica Chimica Acta, v. 69, p. 45, 1983.
- 19 MALACHOWSKI, M. R., DAVIDSON, M. G. Novel mono- and binuclear Cu(II) complexes: synthesis, characterization and catecholase activity. Inorganica Chimica Acta, v. 162, p. 199-204, 1989.
- 20 RÉGLIER, M., JORAND, C., WAEGELL, B. Binuclear copper complex model of tyrosinase. Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, p. 1752-1755, 1990.
- 21 SRINIVAS, B., ARULSAM, N., ZACHARIAS, P. S. Catalytic and magnetic properties of new series of binuclear copper(II) complexes. Polyhedron, v.10, n.7, p. 731-736, 1991.
- 22 ROCKCLIFFE, D. A., MARTELL, A. E. Stoichiometric and catalytic oxidations by dinuclear copper(I) and copper(II) complexes of a Schiff base ligand derived from the 2:2 condensation of pyridine 2,6-dicarboxyaldehyde and 1,5,9-triazanonane. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, v. 106, p. 211-221, 1996.
- 23 ZIPPEL, F., AHLERS, F., WERNER, R. et al. Structural and functional models for the dinuclear copper active site in catechol oxidase: syntheses, X-ray crystal structures, magnetic and spectral properties, and X-ray absorption spectroscopic studies in solid state and in solution. Inorganic Chemistry, v. 35, p. 3409-3419, 1996.
- 24 CHUNG, Y., WEI, H., LIU, Y. et al. Magnetostructural correlations and catecholase-like activities of μ -alkoxo-bridged dinuclear copper(II) complexes with 1-diethylaminopropan-2-ol, N³⁻, NCO⁻ and NO₂⁻ ligands. Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions, p. 2825-2829, 1997.
- 25 REIM, J., KREBS, B. Synthesis, structure and catecholase activity study of dinuclear copper(II) complexes. Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions, p. 3793-3804, 1997.
- 26 MONZANI, E., QUINTI, L., PEROTTI, A. et al. Tyrosinase models. Synthesis, structure, catechol oxidase activity, and phenol monooxygenase activity of a dinuclear copper complex derived from triamino pentabenzimidazole ligand. Inorganic Chemistry, v. 37, p.553-562, 1998.
- 27 MALACHOWSKI, M. R., DORSEY, B. T., PARKER, M. J. et al. Probing the catalytic properties of copper(II) complexes of appended cyclans: correlations between catalysis and stability constants or electrochemical properties. Polyhedron, v.17, p. 1289-1294, 1998.

- 28 MANZUR, J., GARCÍA, A. M., VEJA, A. et al. Synthesis, structure and oxidation studies of a dinuclear copper(I)-copper(II) complex: $[\text{Cu}_2(\text{bdpdz})_2](\text{ClO}_4)_3$. Polyhedron, v.18, p. 2399 - 2404, 1999.
- 29 GENTSCHEV, P., MÖLLER, N., KREBS, B. New functional models for catechol oxidases. Inorganica Chimica Acta, v. 300-302, p. 442-452, 2000.
- 30 PISZKIEWICZ, D. Kinetics of chemical and enzyme-catalized reactions. New York: Oxford University Press, 1977, cap.5, p. 81-116.
- 31 KUBAS, G.J. Tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate. Inorganic Synthesis, v. 19, p. 90-93, 1979.
- 32 MORITA, Y., ASSOMPÇÃO, R. M. V. Manual de Soluções, Reagentes e Solventes, 2ª. Edição, São Paulo: Edgard Blücher Ltda, 1995, p. 278.
- 33 MURTHY, N. N., KARLIN, K. D., BERTINI, I. et al. NMR and electronic relaxation in paramagnetic dicopper(II) compounds. Journal of the American Chemical Society, v. 119, p. 2156 - 2162, 1997.
- 34 VOGEL, A. I. Textbook of Quantitative Inorganic Analysis 3rd Ed. Londres: Longmans, Green and Co. Ltd., 1961, p. 366.
- 35 MAHROOF-TAHIR, M., MURTHY, N. N., KARLIN, K. D. et al. New thermally stable hydroperoxo and peroxo- copper complexes. Inorganic Chemistry, v. 31, p. 3001-3003, 1992.
- 36 LYNCH, W. E., KURTZ, D. M., WANG, S. et al. Structural and functional models for the dicopper site in hemocyanin. Dioxygen binding by copper complexes of tris(1-R-4-R'-imidazolyl-kN)phosphines. Journal of the American Chemical Society, v. 116, p. 11030 - 11038, 1994.
- 37 SORRELL, T. N., ALLEN, W. E., WHITE, P. S. Sterically hindered [Tris(imidazolyl)phosphine] copper complexes – formation and reactivity of a peroxo-dicopper(II) adduct and structure of a dinuclear carbonate-bridged complex. Inorganic Chemistry, v. 34, p. 952 – 960, 1995.
- 38 BOL, J. E., DRIESSEN, W. L., HO, R. Y. N. et al. Dioxygen binding at ambient temperature: Formation of a novel peroxo-dicopper(II) complex with an azole macrocyclic ligand. Angewandte Chemie International Edition in English, v. 36, p. 998 - 1000, 1997.
- 39 GEBBINK, R. J. M. K., MARTENS, C. F., FEITERS, M. C. et al. Novel molecular receptors capable of forming $\text{Cu}_2\text{-O}_2$ complexes. Effect of preorganization on O_2 binding. Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, p. 389 - 390, 1997.
- 40 KODERA, M., KATAYAMA, K., TACHI, Y. et al. Crystal structure and reversible O_2 -binding of a room temperature stable $\mu\text{-}\eta^2\ \eta^2\text{-}$ peroxodicopper(II) complex of a sterically hindered hexapyridine dinucleating ligand. Journal of the American Chemical Society, v. 121, p. 11006 - 11007, 1999.
- 41 TYSON, C. A., MARTELL, A. E. Equilibria of metal ions with pyrocatechol and 3,5-di-*t*-butylpyrocatechol. Journal of the American Chemical Society, v. 90, p. 3379 - 3386, 1968.

CAPÍTULO 3

COMPLEXOS BINUCLEARES COMO MODELOS FUNCIONAIS PARA HIDROLASES

3.1 – INTRODUÇÃO

As estratégias para a síntese de complexos metálicos como potenciais hidrolases sintéticas podem ser obtidas do estudo dos sistemas naturais. Algumas enzimas que hidrolisam ligações de fosfodiésteres ou fosfomonoésteres empregam a ação cooperativa de dois íons metálicos. Entretanto, a identidade dos íons metálicos usados, o ambiente de coordenação e o papel mecanístico são difíceis de discernir.¹ Os metais mais frequentemente encontrados são Mg^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+} e Fe^{2+} . A maioria das informações a respeito do papel dos íons metálicos no mecanismo das reações catalisadas vem da análise de estruturas cristalinas, efeito de pH e identidade do íon metálico na atividade enzimática. Uma das metalofosfohidrolases mais estudada é a fosfatase ácida púrpura (PAP), que catalisa a retirada de um grupo fosfato de fosfomonoésteres.^{1,2} A importância fisiológica desta enzima não é totalmente esclarecida, mas são conhecidas informações estruturais e mecanísticas importantes.² As fosfatases ácidas púrpuras empregam sítios catalíticos bimetálicos onde um íon Fe^{3+} e um segundo íon metálico divalente, Zn^{2+} ou Fe^{2+} , atuam de forma cooperativa para promover a hidrólise de fosfomonoésteres.² A estrutura cristalina da fosfatase ácida púrpura de Fe-Zn foi resolvida por difratometria de raios X (FIG 3.1.1).³

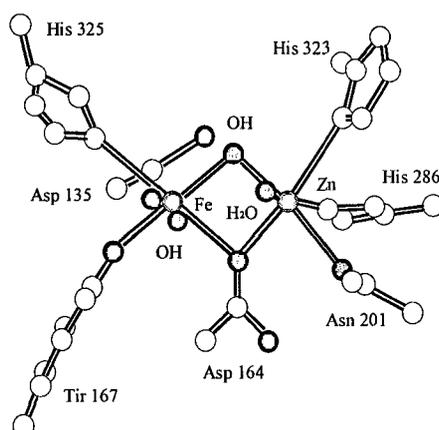


FIGURA 3.1.1 – Estrutura cristalina da fosfatase ácida púrpura de Fe(III)Zn(II).³

Os dois íons metálicos estão separados de 3,26 Å sendo ligados entre si por um átomo de oxigênio de um resíduo de aspartato e por um íon hidróxido, que foi inferido por estudos espectroscópicos. O átomo de Fe(III) está coordenado por mais três resíduos dos aminoácidos histidina, tirosina e asparagina, e o átomo de Zn(II) está coordenado por dois resíduos de histidina e mais um resíduo de aspartato. Cada íon metálico apresenta um sítio de coordenação aberto ou livre que é presumivelmente ocupado por uma molécula de água. O pH ótimo de 4,5 para esta enzima é atribuído à desprotonação de uma molécula de água coordenada ao metal, formando o nucleófilo catalítico. Os modelos de mecanismos propostos para as PAP's incluem a ligação do éster de fosfato ao sítio mais lábil no íon Zn(II) e ataque pelo ligante hidróxido do íon Fe(III) (FIG. 3.1.2).^{2,4}

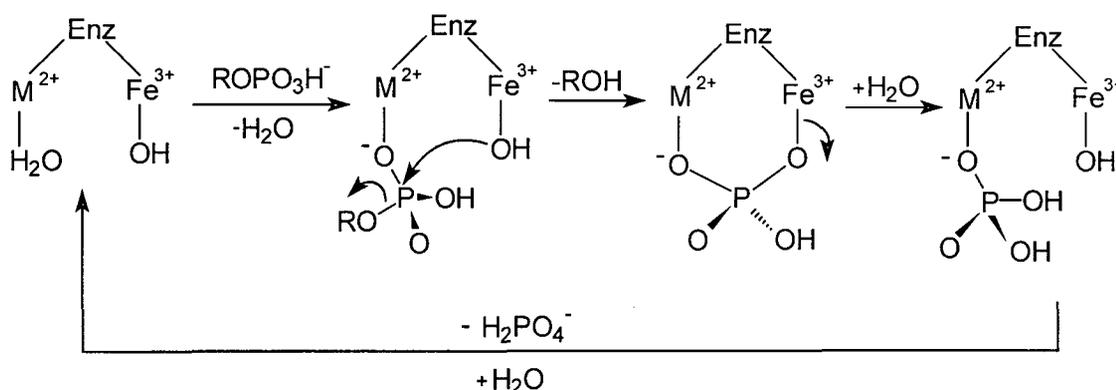


FIGURA 3.1.2 – Mecanismo proposto para a PAP.⁴

Um mecanismo envolvendo dois íons metálicos também tem sido proposto para enzimas que catalisam a hidrólise de ligações de fosfodiésteres; por exemplo, a P1 nuclease, DNA polimerase I, fosfolipase C.¹ Estas metaloproteínas chamadas de nucleases são enzimas hidrolíticas que clivam os biopolímeros constituídos de ácidos nucleicos (DNA, RNA). O papel biológico destas enzimas inclui a degradação ou digestão de biopolímeros, modificação dos ácidos nucleicos, reparação do DNA e defesa viral (enzimas restritivas). Para muitas nucleases

os íons metálicos são cofatores essenciais e estão diretamente envolvidos na hidrólise dos fosfodiésteres. O desenvolvimento de modelos funcionais para metaloenzimas hidrolíticas capazes de reconhecer e clivar estruturas ou seqüências específicas de ácidos nucleicos é de grande interesse devido à estabilidade da cadeia de diésteres de fosfato e sua resistência à clivagem. A estabilidade excepcional dos diésteres de fosfato tem sido sugerida como uma das razões dos ácidos nucleicos conterem o material genético.⁵ O tempo de meia-vida para a clivagem hidrolítica das ligações de fosfodiésteres no DNA foi estimada na ordem de 200 milhões de anos (pH 7,0; a 25°C).⁶ Entretanto, algumas DNAses hidrolisam o DNA em segundos. O principal papel sugerido para os íons metálicos na promoção da hidrólise de ésteres de fosfato é a entrega intramolecular do nucleófilo através da redução do pKa de moléculas de água coordenadas, produzindo bons nucleófilos a pH neutro.^{7,8} O mecanismo pelo qual um complexo metálico é capaz de promover a reação de hidrólise foi sugerido por Sargeson e colaboradores⁹ e Chin e colaboradores¹⁰ como sendo: (i) desprotonação da água coordenada; (ii) coordenação do éster de fosfato ao íon metálico; (iii) ataque intramolecular do íon hidróxido (coordenado) ao centro de fósforo do éster ligado ao metal e (iv) a quebra da ligação P-O.

Portanto, para que complexos metálicos sejam potenciais hidrolases sintéticas devem ser capazes de: (i) fornecer dois sítios de coordenação lábeis em orientação *cis* para coordenação do éster de fosfato e uma molécula de água em orientação adequada para o ataque intramolecular; (ii) reduzir o pKa da molécula de água coordenada e assim fornecer um nucleófilo (íon hidróxido) a pH perto da neutralidade; (iii) ativar o substrato frente ao ataque nucleofílico e/ou estabilizar o estado de transição; (iv) gerar produto a uma taxa razoável.

Os complexos $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{BBPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ (**1**), $[\text{Cu}_2(\text{HBTTPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (**4**) e $[\text{Cu}_2(\text{TPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (**5**) que contém moléculas de água

com baixos valores de pKa parecem muito interessantes para o estudo de interação com ésteres de fosfato sendo prováveis modelos para metaloenzimas hidrolíticas.

3.1.1 - MODELOS FUNCIONAIS RELEVANTES PARA HIDROLASES

Na última década, a promoção ou catálise de reações de hidrólise de ésteres de fosfato foi investigada utilizando-se uma grande variedade de complexos metálicos mononucleares e binucleares contendo moléculas de água ou átomos de cloro coordenados. Estes grupos servem como sítios lábeis para coordenação do substrato e fornecimento de nucleófilo. Foram estudados complexos contendo os íons Co(III), Ln(III), Fe(III), Cu(II) , Zn (II) principalmente. Modelos mononucleares para metaloenzimas hidrolíticas surgiram em grande número na literatura. Vale destacar o trabalho realizado por Burstyn e colaboradores com complexos mononucleares de cobre(II) empregando principalmente o ligante 1,4,7-triazaciclononano.¹¹ Modelos binucleares para metaloenzimas hidrolíticas são mais escassos.¹² Em se tratando de modelos envolvendo íons cobre(II) vale destacar o trabalho de Molenveld e colaboradores¹³ com um ligante derivado de calix[4]areno, o trabalho de Hamilton e colaboradores¹⁴ e o trabalho de Chin e colaboradores¹⁵.

3.3- SEÇÃO EXPERIMENTAL

3.3.1 – MATERIAIS

O substrato bis(2,4-dinitrofenil)fosfato foi preparado de acordo com método descrito por Bunton e colaboradores.¹⁶ Os tampões biológicos MES (ácido 2-[N-morfolino]jetanosulfônico), TRIS (tris(hidroximetil)aminometano) e BIS-TRIS Propano (1,3-bis[tris(hidroximetil)metilamino]propano) foram adquiridos da Sigma e tiveram os valores de pH ajustados pelo emprego de soluções aquosas de NaOH e HCl. O tampão acetato foi preparado pela mistura de quantidades adequadas de soluções de ácido acético e acetato de sódio, de acordo com procedimento descrito na literatura.¹⁷ O 4-nitrofenil fosfato de sódio foi adquirido da Aldrich Co. e utilizado sem prévia purificação. Os complexos $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{BBPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1), $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (4) e $[\text{Cu}_2(\text{TPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (5) foram sintetizados conforme descrito no Capítulo 1 (seção 1.3.4). Nos experimentos cinéticos foram empregados solventes de grau espectroscópico e água destilada e deionizada.

3.3.2 – EXPERIMENTOS CINÉTICOS

A reação de hidrólise do bis(2,4-dinitrofenil)fosfato foi monitorada espectrofotometricamente num espectrômetro HP-8452A diode array pelo aparecimento da banda característica do 2,4-dinitrofenolato a 400 nm com o tempo a 50°C.

3.3.2.1- Efeito do pH

Na primeira série de experimentos buscou-se verificar o efeito do pH na reação de hidrólise. Num experimento típico, 1 mL de uma solução do complexo (4×10^{-3} M) foi adicionada

a uma cubeta fechada de caminho ótico igual a 1 cm contendo 3 mL de uma solução aquosa (50 mM) do tampão (Acetato pH 4 a 5; MES pH 5,5 a 6,7; TRIS pH 7,5 a 9 ou BIS-TRIS Propano pH 7 a 9), com a força iônica mantida pela adição de KCl ou LiClO₄ (0,1M) e termostatizada a 50°C. A reação foi iniciada pela adição de 100 μL de uma solução metanólica do bis(2,4-dinitrofenil)fosfato (4×10^{-3} M) e o aumento da absorbância a 400 nm, devido a formação do 2,4-dinitrofenolato, foi monitorada por aproximadamente 15-20 horas, até atingir a saturação. As concentrações finais utilizadas foram 1×10^{-3} M de complexo e 1×10^{-4} M de substrato. As constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem (em s⁻¹) foram obtidas pela regressão linear dos gráficos de $\ln(A_{\infty} - A_t)$ versus tempo para cada valor de pH. Os valores de v em s⁻¹ foram corrigidos usando-se o valor de $\epsilon=19100 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ para a 2,4-dinitrofenolato¹⁸ obtendo-se v_0 em M s⁻¹ para cada valor de pH.

3.3.2.2- Efeito da concentração de complexo

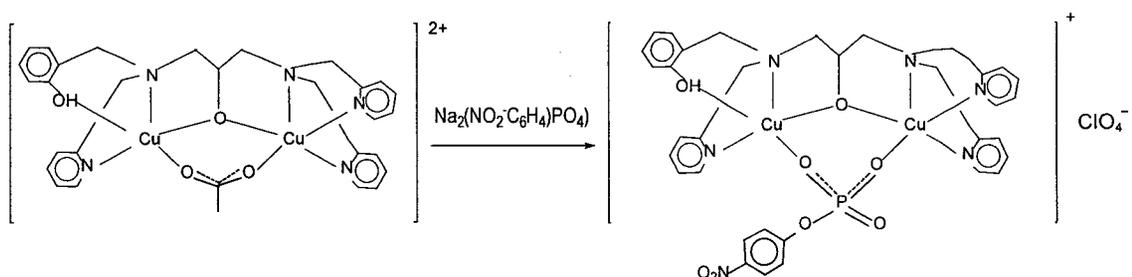
Estando definido o valor de pH ótimo da reação para cada complexo, a cinética foi conduzida de acordo com a seguinte metodologia. Num experimento típico, 4 mL de uma solução do complexo ($2,5 \times 10^{-4}$ a 5×10^{-3}) dissolvido em tampão aquoso (50 mM) ajustado no pH desejado com força iônica mantida pela adição de KCl ou LiClO₄ (0,1 M) foram adicionados a uma cubeta fechada de caminho ótico igual a 1 cm e termostatizada a 50°C. A reação foi iniciada pela adição de 100 μL de uma solução metanólica do bis(2,4-dinitrofenil)fosfato (2×10^{-3} M) e o aumento da absorbância a 400 nm, devido a formação do 2,4-dinitrofenolato, foi monitorada por aproximadamente 15-20 horas, até atingir a saturação. A concentração final de substrato é 5×10^{-5} M e, considerando o valor de $\epsilon=19100 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$,¹⁸ a absorbância máxima esperada é 0,95. As constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem v (em s⁻¹) foram obtidas pela regressão linear do gráfico de $\ln(A_{\infty} - A_t)$ versus tempo. Os valores de v em s⁻¹

foram corrigidos usando-se o valor de $\epsilon=19100 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ para a 2,4-dinitrofenolato¹⁸ obtendo-se v_0 em M s^{-1} . O valor de v_0 pode também ser convertido em k_{obs} (s^{-1}) dividindo-se o mesmo pela concentração do reagente limitante.

3.3.2.3- Efeito da concentração de substrato

Num experimento típico, 50 μL de uma solução metanólica do complexo ($4 \times 10^{-3} \text{ M}$) foram adicionados a uma cubeta de caminho ótico igual a 1 cm termostatizada a 50°C e contendo 3 mL de uma solução aquosa do tampão (50 mM) ajustado no pH desejado com a força iônica mantida pela adição de KCl ou LiClO_4 (0,1M). A reação foi iniciada pela adição de 1 mL de soluções em diferentes concentrações do bis(2,4-dinitrofenil)fosfato e o aumento da absorbância a 400 nm, devido a formação do 2,4-dinitrofenolato, foi monitorada por 1 - 3 horas. Uma segunda cubeta nas mesmas condições porém sem a adição do complexo também foi monitorada em cada experimento. As constantes de velocidade foram obtidas pelo método das velocidades iniciais, sendo a reação não-catalisada por complexo descontada. Os valores de v (s^{-1}) foram corrigidos usando-se o valor de $\epsilon=19100 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ para o 2,4-dinitrofenolato¹⁸ obtendo-se os valores de v_0 em M s^{-1} para cada concentração de substrato empregado.

3.3.3 – SÍNTESE DO COMPLEXO $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})(\mu\text{-}(\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4)\text{PO}_4)](\text{ClO}_4)$ (7)



A uma solução metanólica (10 mL) do complexo $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{BTPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (4) (0,213 g, 0,25 mmol) foi adicionado 4-nitrofenil fosfato de sódio (0,093 g, 0,25 mmol) dissolvido

numa mistura de solventes água/acetonitrila (20 mL), mantendo-se a agitação e aquecimento por meia hora. A solução foi deixada sob repouso até serem isolados monocristais adequados para a resolução da estrutura por difratometria de raios X. Rendimento: 90%. Análise elementar de CHN calculada para $\text{Cu}_2\text{C}_{34}\text{N}_6\text{O}_{12}\text{H}_{34}\text{P}\text{Cl} \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$: C 39,60; H 4,01; N 8,15 %. Encontrada: C 40,20; H 4,07; N 8,26 %. Condutividade molar = $115 \Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$. Bandas no IV / cm^{-1} : $\nu(\text{O-H})$ 3412; $\nu(\text{C=N}, \text{C=C})$ 1606, 1510, 1454; $\delta(\text{O-H})$ 1380; $\nu(\text{P-O})$ 1344, 1262; $\nu(\text{C-O})$ 1262; $\nu(\text{ClO}_4^-)$ 1116, 1010; $\delta(\text{C-H Arom.})$ 762.

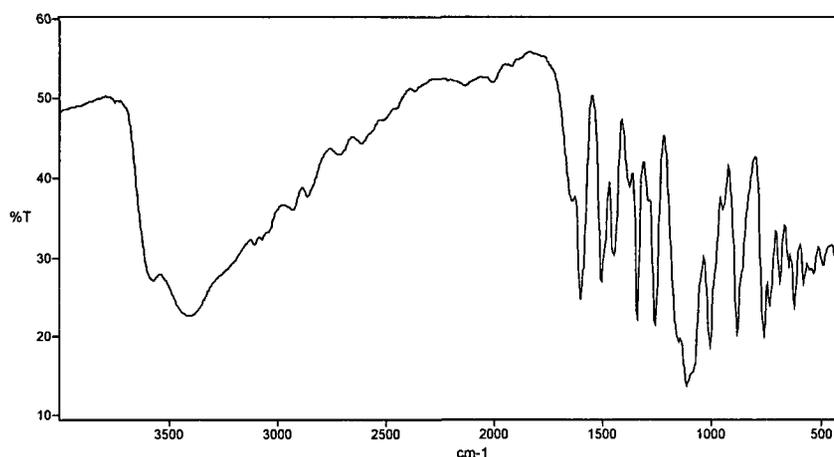


FIGURA 3.3.1 – Espectro no Infravermelho do complexo (7).

3.4-RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.4.1 - INTERAÇÃO DO COMPLEXO BINUCLEAR DE Cu(II) COM UM ÉSTER DE FOSFATO

É de grande interesse o estudo da hidrólise de ésteres de fosfato não somente contendo bons grupos de saída, mas também aqueles com grupos de saída pobres, já que ambos são encontrados em moléculas biologicamente importantes. Tais estudos aumentam nosso entendimento nos mecanismos de reações envolvidos na hidrólise dos ésteres de fosfato e permitem o futuro desenvolvimento de modelos e catalisadores sintéticos.

O complexo $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (**4**), em presença de 4-nitrofenilfosfato de sódio, perde o íon acetato e acomoda o íon 4-nitrofenil fosfato como elemento ponte, formando o complexo estável $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})(\mu\text{-(NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{)PO}_4)](\text{ClO}_4)$ (**7**).

O complexo (**7**) foi estruturalmente caracterizado por difratometria de raios X e a estrutura molecular do cátion complexo $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})(\mu\text{-(NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{)PO}_4)]^+$ em cristais de (**7**) é apresentada na Figura 3.4.1. Os dados cristalográficos são apresentados na Tabela 3.4.1 e as principais distâncias e ângulos de ligação são apresentados na Tabela 3.4.2. A estrutura cristalina do complexo (**7**) consiste de um cátion complexo $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})(\mu\text{-(NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{)PO}_4)]^+$ e um íon perclorato que serve como contraíon. O complexo é constituído por uma unidade do ligante coordenada a dois centros de cobre(II) ligados entre si pelo átomo de oxigênio da ponte endógena alcoóxido e por mais um ligante ponte exógeno 4-nitrofenilfosfato que substitui o ligante ponte acetato presente no complexo de origem (**4**). As geometrias de coordenação nos átomos Cu1 e Cu2 somente puderam ser estabelecidas através do cálculo de $\tau = (\beta - \alpha)/60$, onde β representa o maior ângulo e α o segundo maior ângulo na esfera de coordenação, conforme descrito por Addison e colaboradores.¹⁹ O centro Cu1 encontra-se

numa geometria piramidal de base quadrada distorcida ($\tau = 0,27$) e o centro Cu2 encontra-se numa geometria intermediária entre bipirâmide trigonal e piramidal de base quadrada ($\tau = 0,69$). A diferença de geometria entre os dois centros reproduz o comportamento observado no complexo (4) e a distribuição dos átomos em torno de cada centro metálico também. O ângulo Cu1-O1-Cu2 = $136,6(2)^\circ$ e a distância Cu1-Cu2=3,5618(13)Å são maiores que os valores encontrados para o complexo (4).

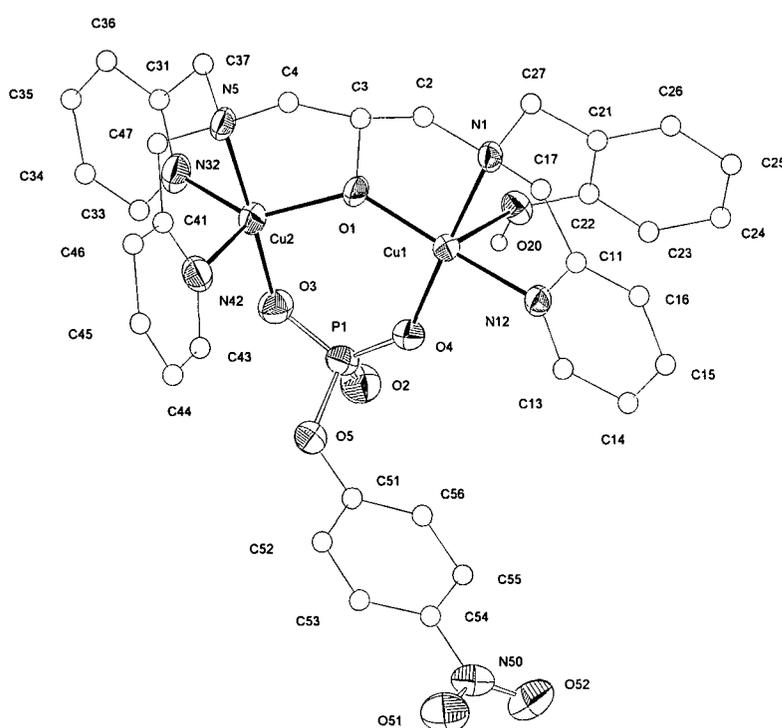


FIGURA 3.4.1 - Desenho ZORTEP do cátion $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})(\mu\text{-(NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{)PO}_4)]^+$ em cristais do complexo (7), com 50% de probabilidade.

O complexo $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})(\mu\text{-(NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{)PO}_4)](\text{ClO}_4)$ (7), mesmo em presença de solução tampão TRIS pH 9,0 a 50°C , não promove a hidrólise do monoéster de fosfato que está coordenado de forma bidentada aos centros metálicos.

Tabela 3.4.1 - Dados cristalográficos e do refinamento da estrutura para o complexo (7).

Código de identificação	(7)
Fórmula Empírica	C _{34,60} H _{40,20} Cl Cu ₂ N _{6,30} O _{14,05} P
Peso Molecular	962,63
Temperatura	293(2) K
Comprimento de Onda	0,71073 Å
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial,	P 21/c
Dimensões da cela unitária	a = 12,082(2) Å α = 90° b = 30,141(6) Å β = 114,99(3)° c = 13,442(3) Å γ = 90°
Volume	4436,8(15) Å ³
Z, Densidade calculada	4, 1,441 g/cm ³
Coefficiente de Absorção	1,123 mm ⁻¹
F(000)	1977
Tamanho do cristal	0,50 x 0,50 x 0,20 mm
Intervalo de θ	2,30 a 23,50°
Intervalo dos índices h, k, l	-13 ≤ h ≤ 12, 0 ≤ k ≤ 33, 0 ≤ l ≤ 15
Reflexões coletadas / únicas	6871 / 6556 [R(int) = 0,0320]
Correção de absorção	Psi scans
Max. e min. de transmissão	0,98428 e 0,87882
Método de Refinamento	Mínimos quadrados de matriz completa em F ²
Dados / restrições / parâmetros	6556 / 191 / 615
GOOF	0,978
Índice final de R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0588, wR2 = 0,1679
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,1405, wR2 = 0,1895
Parâmetro da estrutura absoluta	0,0004(4)
Densidade Eletrônica Residual	0,570 e -0,440 e.Å ⁻³

Tabela 3.4.2 - Principais comprimento de ligações [Å] e ângulos[°] para o complexo (7).

Cu(1)-O(1)	1,901(4)	Cu(2)-O(3)	1,916(5)
Cu(1)-O(4)	1,907(4)	Cu(2)-O(1)	1,989(4)
Cu(1)-N(12)	1,985(5)	Cu(2)-N(32)	2,028(6)
Cu(1)-N(1)	2,034(5)	Cu(2)-N(5)	2,032(5)
Cu(1)-O(20)	2,479(4)	Cu(2)-N(42)	2,150(6)
O(1)-Cu(1)-O(4)	95,63(19)	O(3)-Cu(2)-O(1)	98,08(19)
O(1)-Cu(1)-N(12)	162,2(2)	O(3)-Cu(2)-N(32)	95,8(2)
O(4)-Cu(1)-N(12)	95,0(2)	O(1)-Cu(2)-N(32)	135,4(2)
O(1)-Cu(1)-N(1)	86,14(19)	O(3)-Cu(2)-N(5)	176,6(2)
O(4)-Cu(1)-N(1)	178,2(2)	O(1)-Cu(2)-N(5)	84,77(19)
N(12)-Cu(1)-N(1)	83,4(2)	N(32)-Cu(2)-N(5)	80,8(2)
O(1)-Cu(1)-O(20)	106,66(18)	O(3)-Cu(2)-N(42)	100,0(2)
O(4)-Cu(1)-O(20)	90,12(18)	O(1)-Cu(2)-N(42)	108,6(2)
N(12)-Cu(1)-O(20)	87,52(18)	N(32)-Cu(2)-N(42)	110,4(2)
N(1)-Cu(1)-O(20)	89,08(18)	N(5)-Cu(2)-N(42)	80,9(2)
Cu(1)-Cu(2)	3,5618(13)	Cu(1)-O(1)-Cu(2)	132,6(2)

3.4.2- HIDRÓLISE DO BIS(2,4-DINITROFENIL)FOSFATO PROMOVIDA POR COMPLEXOS BINUCLEARES DE Cu(II)

Experimentos cinéticos foram realizados para investigar se os complexos $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{BBPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ (**1**), $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (**4**) e $[\text{Cu}_2(\text{TPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (**5**) são capazes de promover a hidrólise de um diéster de fosfato ativado, o bis(2,4-dinitrofenil) fosfato (2,4-BDNPP).

Considerando o mecanismo de hidrólise proposto na literatura, o qual requer uma molécula de água que permita a coordenação do éster de fosfato e um nucleófilo (íon hidróxido) presente em um sítio adjacente, a espécie ativa para promover a hidrólise do diéster de fosfato deve ser a forma monohidróxido dos complexos. Os estudos de equilíbrio químico dos complexos foram apresentados na seção 1.4.9 e através das curvas de distribuição foram determinadas as espécies presentes em solução em cada valores de pH. Neste sentido, foi realizado o estudo do efeito do pH na reação de hidrólise para cada complexo com o intuito de comparar com o estudo de equilíbrio químico em solução.

3.4.2.1- EFEITO DO pH NA REAÇÃO DE HIDRÓLISE

A atividade dos complexos frente a hidrólise do 2,4-BDNPP mostrou-se fortemente influenciada pelo pH. Os gráficos de pH versus taxa de reação de hidrólise são apresentados na Figura 3.4.2. Para todos os complexos foram observadas duas regiões onde a reação é independente do pH e uma faixa intermediária onde a taxa de reação é dependente do pH. Os dados foram ajustados pelo modelo de Boltzman resultando em valores de pKa de $5,9 \pm 0,1$ para o complexo (**1**), $6,0 \pm 0,1$ para o complexo (**4**) e $6,8 \pm 0,3$ para o complexo (**5**). Estes valores estão em concordância com os valores dos primeiros pKa's determinados através de titulação potenciométrica de 5,70; 6,32 e 6,82 para os complexos (**1**), (**4**) e (**5**), respectivamente

e atribuídos à desprotonação de uma das moléculas de água coordenadas aos centros de cobre(II) nos complexos (Tabela 1.4.10).

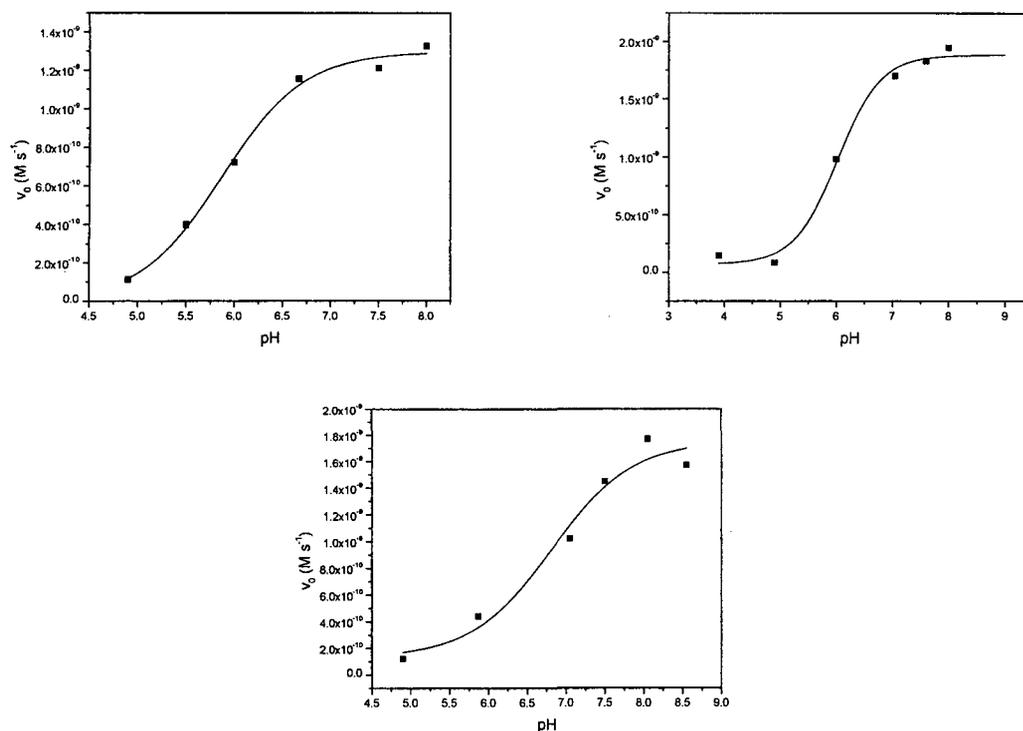
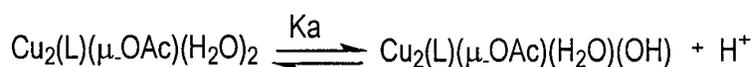


FIGURA 3.4.2 - Dependência da velocidade de reação de hidrólise do 2,4-BDNPP promovida pelo complexo (1) (esquerda), complexo (4) (direita) e complexo (5) (inferior) com o pH.

Portanto, fica confirmado que a desprotonação de uma das moléculas de água nos complexos deve ocorrer para formar a espécie ativa para a reação de hidrólise, ou seja, a espécie aquo-hidróxido de acordo com a equação:

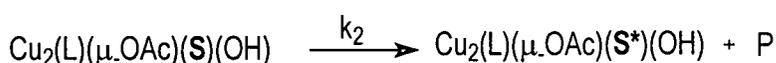
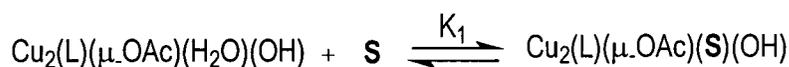


3.4.2.2- EFEITO DA CONCENTRAÇÃO DE COMPLEXO NA REAÇÃO DE HIDRÓLISE

Estudos cinéticos da dependência da velocidade de reação de hidrólise do 2,4-BDNPP com a concentração de complexo foram realizados no valor de pH ótimo para cada complexo, onde a maior parte do complexo está na forma aquo-hidróxido. As Figuras 3.4.3, 3.4.4 e 3.4.5

apresentam os gráficos de velocidade de reação *versus* concentração de complexo e mostra que a dependência da velocidade de reação com a concentração do complexo é não-linear. Problemas de solubilidade foram encontrados nas concentrações mais elevadas, principalmente para os complexos (4) e (5), não permitindo atingir a saturação.

Considerando as reações:



onde **S** refere-se ao substrato (2,4-BDNPP), **S*** refere-se ao monoéster de fosfato correspondente e P refere-se ao 2,4-dinitrofenolato, pode-se deduzir a seguinte lei de velocidade, para condição de excesso de complexo:²⁰

$$\frac{1}{k} = \frac{1}{k_2 K_1 [C]} + \frac{1}{k_2}$$

onde [C] = concentração de $\text{Cu}_2(\text{L})(\mu\text{-OAc})(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})$.

A curva cinética do efeito da concentração de complexo na taxa de reação de hidrólise para o complexo (1) atingiu um patamar onde a velocidade é independente da concentração do complexo. Os dados foram linearizados através do gráfico $1/k_{\text{obs}}$ *versus* $1/[C]$ e de acordo com a lei de velocidade foi possível obter os valores da constante de primeira-ordem $k_2 = 5,4 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ e de $K_1 = 835 \text{ M}^{-1}$ (FIG. 3.4.3). A constante de primeira ordem calculada corresponde a um ^{ou incrementos} aumento de aproximadamente 26 vezes na taxa da reação de hidrólise quando comparado com a reação não-catalisada por complexo ($k = 2,1 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$).¹⁶ Para os complexos (4) e (5) foi empregado o mesmo tratamento para os dados cinéticos apesar de não ter sido atingido o patamar de velocidade independente da concentração.

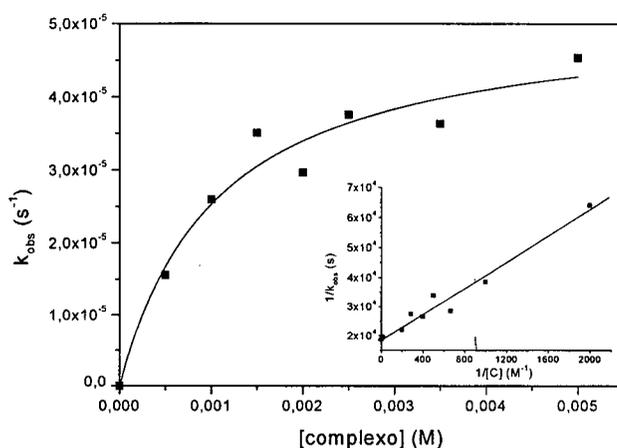


FIGURA 3.4.3 - Dependência da velocidade da reação de hidrólise do 2,4-BDNPP com a concentração de complexo (1). Condições: [2,4-BDNPP]= 5×10^{-5} M, [complexo]= 5×10^{-4} a 5×10^{-3} M. Tampão MES (pH 6,6); $I=0,1$ M(KCl), $T=50$ °C, solvente água/metanol (2,5%).

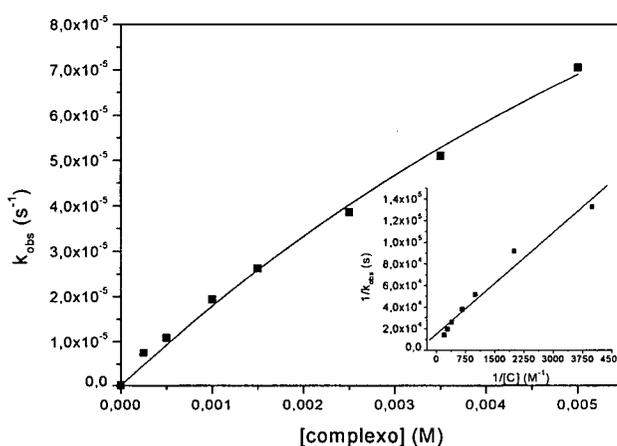


FIGURA 3.4.4 - Dependência da velocidade da reação de hidrólise do 2,4-BDNPP com a concentração de complexo (4). Condições: [2,4-BDNPP]= 5×10^{-5} M, [complexo]= 5×10^{-4} a 5×10^{-3} M, $T = 50^{\circ}C$, tampão BIS-TRIS Propano (pH 7,1); $I=0,1$ M(KCl), solvente água/ CH_3CN (5%).

Os dados foram linearizados através dos gráficos $1/k_{obs}$ versus $1/[C]$ e de acordo com a lei de velocidade foi possível obter os valores da constante de primeira-ordem $k_2 = 1,6 \times 10^{-4} s^{-1}$

e de $K_1 = 130 \text{ M}^{-1}$ (FIG. 3.4.4) para o complexo (4) e $k_2 = 5,7 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ e de $K_1 = 575 \text{ M}^{-1}$ (FIG. 3.4.5) para o complexo (5). As constantes de primeira ordem calculadas correspondem a um aumento de aproximadamente 76 e 27 vezes na taxa da reação de hidrólise, para os complexos (4) e (5) respectivamente, quando comparado com a reação não-catalisada por complexo ($k = 2,1 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$).¹⁶

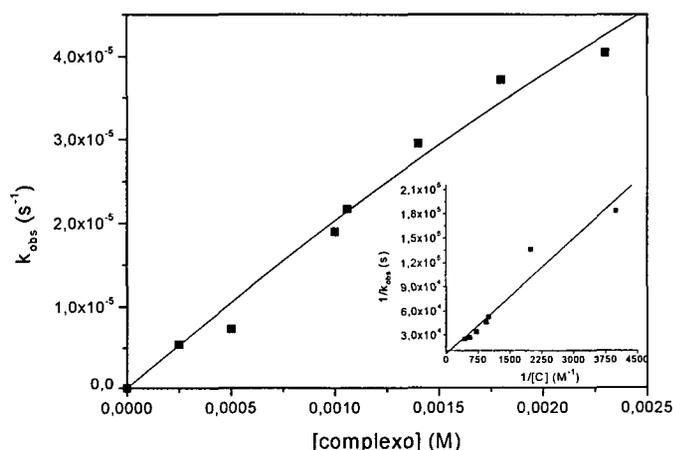


FIGURA 3.4.5 - Dependência da velocidade da reação de hidrólise do 2,4-BDNPP com a concentração de complexo (5). Condições: [2,4-BDNPP] = $5 \times 10^{-5} \text{ M}$, [complexo] = 5×10^{-4} a $2,5 \times 10^{-3} \text{ M}$, $T = 50^\circ\text{C}$, tampão TRIS (pH 8); $I = 0,1 \text{ M}(\text{LiClO}_4)$, solvente água/ CH_3CN (1,5%).

Os dados cinéticos até aqui obtidos (Tabela 3.4.3) mostram que o complexo (4) é o mais efetivo na conversão do intermediário $\text{Cu}_2(\text{L})(\mu\text{-OAc})(\text{S}^*)(\text{OH})$ em produtos, a uma taxa 76 vezes mais elevada que a reação não-catalisada por complexo, apesar de não ter uma constante de formação do intermediário $\text{Cu}_2(\text{L})(\mu\text{-OAc})(\text{S}^*)(\text{OH})$ elevada ($K_1 = 130 \text{ M}^{-1}$). Já os complexos (1) e (5) apesar de serem os mais efetivos na formação do intermediário com valores de K_1 bem mais elevados, apresentam taxas de conversão do intermediário em produtos (k_2) menores que o complexo (4).

3.4.2.3- EFEITO DA CONCENTRAÇÃO DE SUBSTRATO NA REAÇÃO DE HIDRÓLISE

O estudo da dependência da velocidade de reação com a concentração do substrato na hidrólise do 2,4-BDNPP promovida pelos complexos está apresentado nas Figuras 3.4.6 e 3.4.7. Os complexos (1) e (4) mostram curvas de saturação para a velocidade de reação em função da concentração de substrato (FIG. 3.4.6) e os dados experimentais foram ajustados de acordo com o modelo de Michaelis-Menten (seção 2.1.3.1), resultando numa constante $K_M = 1,13$ mM e uma constante de velocidade de primeira-ordem $k_{cat} = 3,4 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ para o complexo (1) e $K_M = 9,68$ mM e $k_{cat} = 1,8 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ para o complexo (4) (Tabela 3.4.3). Os valores das constantes de primeira-ordem calculados concordam com os valores calculados através da dependência da velocidade de reação com a concentração de complexo (seção 3.4.2.2) e representam um aumento de 16 e 88 vezes, respectivamente, na velocidade de reação quando comparado com a reação não-catalisada por complexo ($k = 2,1 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$).¹⁶ A constante de Michaelis-Menten, K_M , pode ser aproximada para a constante de dissociação do intermediário $\text{Cu}_2(\text{L})(\mu\text{-OAc})(\text{S}^*)(\text{OH})$ e seu recíproco representar a constante de associação ($K_{ass} = 1/K_M$). Os valores de $K_{ass} = 885 \text{ M}^{-1}$ para o complexo (1) e 103 M^{-1} para o complexo (4) são comparáveis aos valores de K_1 calculados na seção 3.4.2.2.

Tabela 3.4.3 – Dados cinéticos para a reação de hidrólise do 2,4-BDNPP promovida pelos complexos (1), (4) e (5).

Complexo	$k_2 \text{ (s}^{-1}\text{)}$	$K_1 \text{ (M}^{-1}\text{)}$	$k \text{ (M}^{-1} \text{ s}^{-1}\text{)}$	$k_{cat} \text{ (s}^{-1}\text{)}$	$K_M \text{ (mM)}$	$K_{ass} \text{ (M}^{-1}\text{)}$	$k \text{ (M}^{-1} \text{ s}^{-1}\text{)}$
(1)	$5,4 \times 10^{-5}$	835	0,045	$3,4 \times 10^{-5}$	1,13	885	0,030
(4)	$1,6 \times 10^{-4}$	130	0,021	$1,8 \times 10^{-4}$	9,68	103	0,018
(5)	$5,7 \times 10^{-5}$	575	0,033	-	-	-	0,0084

Complexo (1): pH 6,6; Complexo (4): pH 7,1; Complexo (5): pH 8

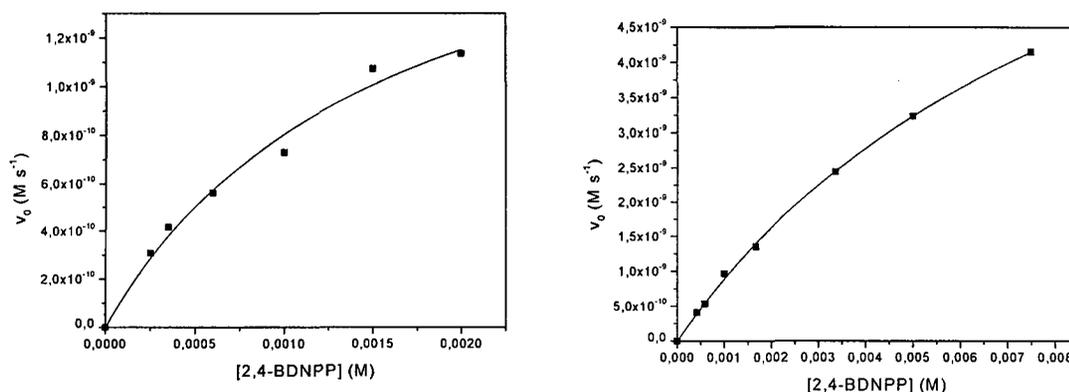


FIGURA 3.4.6 - Dependência da velocidade de reação de hidrólise do 2,4-BDNPP promovida pelo complexo (1) (esquerda) e complexo (4) (direita) com a concentração de substrato. Condições: [2,4-BDNPP]= $2,5 \times 10^{-4}$ a 7×10^{-3} M, [complexo]= 5×10^{-5} M, T=50 °C. Para o complexo (1): tampão MES (pH 6,6); I=0,1 M(KCl), solvente água/metanol (25%). Para o complexo (4): tampão BIS-TRIS Propano (pH 7,1); I=0,1 M(KCl), solvente água/CH₃CN (2,5%).

O complexo (5) apresenta uma dependência linear da velocidade de reação com a concentração de substrato (FIG. 3.4.7), o que permite calcular apenas a constante de segunda-ordem através da regressão linear da reta ($k = 8,4 \times 10^{-3} M^{-1} s^{-1}$). Problemas de solubilidade não permitiram atingir a saturação.

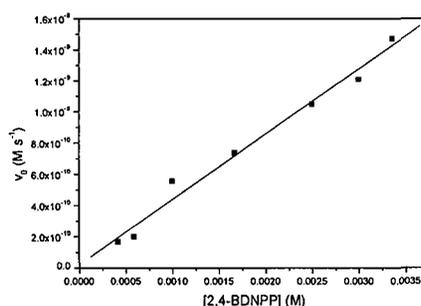


FIGURA 3.4.7 - Dependência da velocidade de reação de hidrólise do 2,4-BDNPP promovida pelo complexo (5) com a concentração de substrato. Condições: [2,4-BDNPP]= $2,5 \times 10^{-4}$ a $3,5 \times$

10^{-3} M, [complexo] = 5×10^{-5} M, tampão TRIS (pH 8); I = 0,1 M(LiClO₄), solvente água/CH₃CN (2,5%), T = 50 °C.

Poucos estudos cinéticos de hidrólise de fosfodiésteres empregando o substrato bis(2,4-dinitrofenil) fosfato são encontrados na literatura.^{10,18,21} Um complexo binuclear de ferro(III)¹⁸ quando estudado frente a este substrato apresentou um aumento de 100 vezes na taxa de reação em comparação com a reação não catalisada.

3.4.2.4- MECANISMO PROPOSTO PARA A REAÇÃO DE HIDRÓLISE

Os resultados cinéticos permitiram a proposta de um mecanismo para a reação de hidrólise promovida pelos complexos, conforme apresentado na Figura 3.4.8. Com o estudo da dependência da velocidade de reação com o pH foi possível determinar valores de pKa's cinéticos que concordam com o primeiro pKa determinado por titulação potenciométrica para cada complexo e, assim, estabelecer que a espécie ativa na reação de hidrólise é a forma aquo-hidróxido dos complexos, formada com a desprotonação de uma das moléculas de água coordenadas aos centros metálicos. Portanto, propõe-se um pré-equilíbrio entre a espécie diaquo e aquo-hidróxido dos complexos. A espécie ativa apresenta um ligante lábil (H₂O) que permite a ligação de uma molécula de substrato e um nucleófilo (OH⁻) coordenado ao outro metal disponível para o ataque intramolecular a pH próximo da neutralidade. Assim, propõe-se a coordenação do diéster de fosfato de forma monodentada no lugar da molécula de água coordenada ao metal, seguido do ataque nucleofílico intramolecular do íon hidróxido ao átomo de fósforo pentacoordenado que resulta na quebra da ligação P-O e coordenação do monoéster de fosfato como um grupamento ponte entre os dois centros metálicos. A etapa determinante no mecanismo de hidrólise é representada por k_2 . Mesmo em condições de excesso de substrato a

reação leva à formação de um equivalente de 2,4-dinitrofenolato em relação a quantidade de complexo empregado, o que sugere a formação de um complexo $\text{Cu}_2(\mu\text{-fosfato})$ estável. Em reação em bancada foi possível isolar uma espécie $\mu\text{-fosfato}$ empregando um substrato menos reativo, a qual foi caracterizada estruturalmente por difratometria de raios X conforme apresentado no seção 3.4.1.

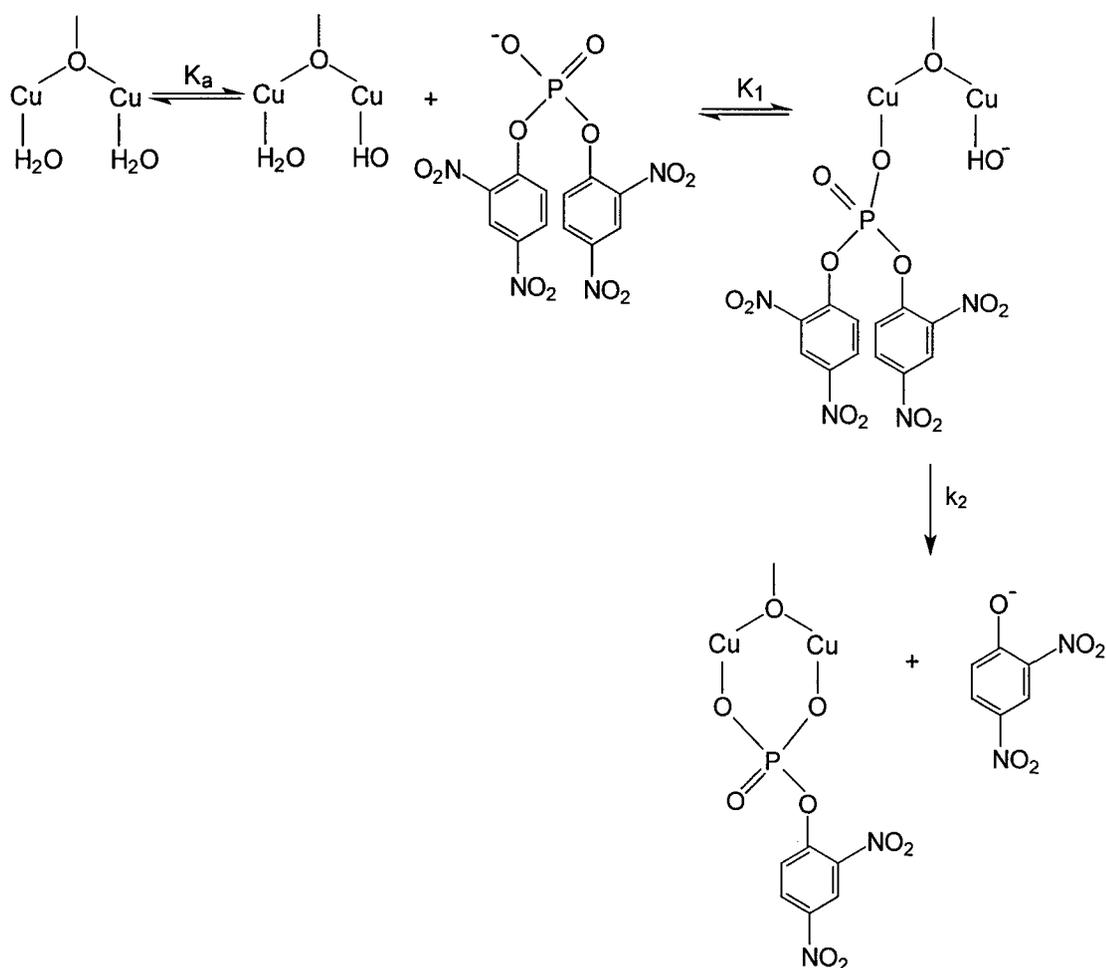


FIGURA 3.4.8 - Mecanismo proposto para a reação de hidrólise do 2,4-BDNPP promovida pelos complexos binucleares de cobre(II).

3.5- CONCLUSÕES

- O complexo $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (**4**) foi capaz de coordenar o diéster 4-nitrofenil fosfato como ligante ponte formando o complexo estável $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})(\mu\text{-}(\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4)\text{PO}_4)](\text{ClO}_4)$ (**7**), o qual não sofre hidrólise mesmo em $\text{pH} = 9,0$ mas serve de modelo estrutural para o intermediário enzima-substrato para fosfohidrolases;
- Os complexos $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{BBPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ (**1**), $[\text{Cu}_2(\text{HBTPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (**4**) e $[\text{Cu}_2(\text{TPPNOL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (**5**) mostraram-se capazes de promover a hidrólise do fosfodiéster bis(2,4-dinitrofenil) fosfato nas condições empregadas;
- A dependência da velocidade de reação com o pH para os complexos (**1**), (**4**) e (**5**) mostrou que a dissociação de uma das moléculas de água formando a espécie aquo-hidróxido foi necessária para formar a espécie ativa para hidrólise do diéster de fosfato;
- Os complexos mostraram-se capazes de promover a hidrólise de fosfodiesteres em pH levemente ácido, neutro ou levemente básico e aparentemente através de um ataque nucleofílico intramolecular seguido da quebra da ligação P-O. Portanto, servem como modelos funcionais para fosfohidrolases, em especial as fosfatases ácidas púrpuras;
- O complexo (**4**) é o mais eficiente na reação de hidrólise com $k = 1,6 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ que representa um aumento de 76 vezes na velocidade de reação quando comparado com a reação espontânea, seguido do complexo (**5**) com $k = 5,7 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ e do complexo (**1**) com $k = 5,4 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$. Apesar dos complexos (**1**) e (**5**) serem os mais efetivos na formação do intermediário complexo-substrato com valores de K_1 ($= 835$ e 575 M^{-1} , respectivamente) bem mais elevados que o valor de $K_1 = 130 \text{ M}^{-1}$ do complexo (**4**).

3.6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 STRÄTER, N., LIPSCOMB, W. N., KLABUNDE, T. et al. Two-metal ion catalysis in enzymatic acyl- and phosphoryl- transfer reactions. Angewandte Chemie International Edition in English, v. 35, p. 2024 – 2055, 1996.
- 2 WILCOX, D. E. Binuclear metallohydrolases. Chemical Reviews, v. 96, p. 2435 – 2458, 1996.
- 3 STRÄTER, N., KLABUNDE, T., TUCKER, P. et al. Crystal –structure of a purple acid-phosphatase containing a dinuclear Fe(III)-Zn(II) active-site. Science, v. 268, p. 1489 – 1492, 1995.
- 4 GANI, D., WILKIE, J. Metal ions in the mechanism of enzyme-catalysed phosphate monoester hydrolyses. Structure and Bonding, V. 89p. 133 – 175, 1997
- 5 WESTHEIMER, F. H. Why nature chose phosphate. Science, v. 235, p. 1173 – 1178, 1987.
- 6 CHIN, J. Developing artificial hydrolytic metalloenzymes by a unified mechanistic approach. Accounts on Chemical Research, v. 24, p. 145 – 152, 1991.
- 7 HENDRY, P., SARGESON, A. M. Metal ion promoted reactions of phosphate derivatives. In LIPPARD, S. J. (Ed). Progress in Inorganic Chemistry: Bioinorganic Chemistry. John Wiley & Sons, Inc. c1990, v. 38, p. 201 – 258.
- 8 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.
- 9 HENDRY, P., SARGESON, A. M. Metal ion promoted phosphate ester hydrolysis. Intramolecular attack of coordinated hydroxide ion. Journal of the American Chemical Society, v. 111, p. 2521 – 2527, 1989.
- 10 CHIN, J., ZOU, X. Cobalt(III) complex promoted hydrolysis of phosphate diesters: Change in rate-determining step with change in phosphate diester reactivity. Journal of the American Chemical Society, v. 110, p. 223 – 225, 1988.
- 11 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.
- 12 MOLENVEND, P., ENGBERSEN, J. F. J., REINHOUDT, D. N. Dinuclear metallo-phosphodiesterase models: application of calix[4]arenes as molecular scaffolds. Chemical Society Reviews, v. 29, p. 75 – 86, 2000.
- 13 MOLENVEND, P., ENGBERSEN, J. F. J., KOOIJMAN, H. et al. Efficient catalytic phosphate diester cleavage by the synergetic action of two Cu(II) centers in a dinuclear cis-diaqua Cu(II) calix[4]arene enzyme model. Journal of the American Chemical Society, v. 120, p. 6726 – 6737, 1998.
- 14 LIU, S., LUO, Z., HAMILTON, A. D. Rapid and highly selective cleavage of ribonucleoside 2', 3'-cyclic monophosphates by dinuclear Cu(II) complexes. Angewandte Chemie International Edition in English, v. 36, p. 2678 – 2680, 1997.
- 15 YOUNG, M. J., CHIN, J. Dinuclear copper(II) complex that hydrolyzes RNA. Journal of the American Chemical Society, v. 117, p. 10577 – 10578, 1995.
- 16 BUNTON, C. A., FARBER, S. J. The hydrolysis of bis(2,4-dinitrophenyl)phosphate. The Journal of Organic Chemistry, v. 34, p. 767 – 772, 1969.

- 17 MORITA, Y., ASSOMPÇÃO, R. M. V. Manual de Soluções, Reagentes e Solventes, 2ª. Edição, São Paulo: Edgard Blücher Ltda, 1995, p. 278.
- 18 DUBOC-TÓIA, C., MÉNAGE, S., VINCENT, J.-M. et al. Structure of a (μ -oxo)(dihydroxo)diiron(III) complex and its reactivity toward phosphodiester. Inorganic Chemistry, v. 36, p. 6148 – 6149, 1997.
- 19 ADDISON, A. W., RAO, T. N., REEDIJK, J. et al. Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen-sulfur donor ligands; the crystal and molecular structure of aqua[1,7-bis(N-methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane]copper(II) perchlorate. Journal Chemical Society, Dalton Transactions, p. 1349 – 1356, 1984.
- 20 WILKINS, R. G. Kinetics and Mechanism of reactions of transition metal complexes, 2nd Edition, Weinheim: VCH, 1991c, p.24.
- 21 YOUNG, M. J., WAHNON, D., HYNES, R. C. et al. 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.

Este trabalho foi desenvolvido dentro do contexto de modelagem biomimética através da síntese e modificação sistemática de ligantes e síntese de novos complexos metálicos com base nas informações disponíveis a respeito dos íons metálicos contidos nos sistemas naturais.

A primeira informação tomada foi a presença de centros binucleares de cobre no sítio ativo das enzimas de cobre tipo III. Como estratégia para manter os centros metálicos próximos escolheu-se empregar ligantes com a unidade central 1,3-diamina-2-propanol que atua, em complexos metálicos, como uma ponte endógena alcoóxido. A forma met da hemocianina e da tirosinase e a forma oxidada da catecol oxidase apresentam um ligante ponte hidróxido nos seus sítios ativos. Na síntese de compostos modelo para tais sistemas pode-se utilizar como estratégia o emprego de ligantes que, em compostos de coordenação, originem uma ponte endógena alcoóxido, pois este pode mimetizar as propriedades do ligante ponte hidróxido.

Outra informação importante surgiu do fato da enzima tirosinase criar um ambiente de coordenação distinto entre os dois centros de cobre ao coordenar o substrato fenólico durante a atividade de monooxigenase. Neste sentido, ligantes não-simétricos têm sido desenvolvidos em estudos de modelagem biomimética para tal metaloenzima. Um dos ligantes desenvolvidos neste trabalho apresenta uma estrutura não-simétrica, que contém além da unidade 1,3-diamina-2-hidroxiopropano, três braços com ligantes nitrogenados (piridina) e um braço com ligante oxigenado (fenol), e, portanto, o complexo sintetizado a partir deste mimetiza as características de assimetria do sítio ativo da tirosinase quando esta coordena o substrato fenólico ao desempenhar a atividade de monooxigenase.

Além da síntese e caracterização de um série de complexos como modelos estruturais para metaloenzimas de cobre, o estudo da reatividade dos complexos obtidos foi de grande importância para estabelecer se os mesmos poderiam ser considerados modelos funcionais

para as metaloenzimas em estudo. Neste sentido, os complexos foram testados frente ao substrato 3,5-di-*terc*-butil catecol e bis-(2,4-dinitrofenil) fosfato, obtendo-se bons resultados. Os complexos apresentados ainda podem ser testados frente a outros substratos que requerem a ação cooperativa de dois centros metálicos.

Com base nos bons resultados obtidos com relação a atividade dos complexos frente a hidrólise de diésteres de fosfato, foi iniciado um trabalho de investigação da interação deste com o DNA. Até o momento foram realizados apenas experimentos preliminares, mas que já demonstraram que os complexos (1) e (4) são capazes de promover a cisão do DNA. Outras técnicas serão aplicadas para a obtenção de maiores informações sobre a forma como ocorre tal interação.

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

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Cu(1)	3056(1)	3795(1)	7929(2)	44(1)
Cu(2)	759(1)	3782(1)	7431(1)	41(1)
O(1)	3489(7)	3407(5)	9871(9)	57(3)
O(2)	364(6)	3362(4)	9177(8)	48(2)
O(3)	2668(7)	4527(4)	8576(10)	63(3)
O(4)	1157(7)	4490(5)	8311(9)	59(3)
O(5)	1914(6)	3426(4)	7539(8)	40(2)
N(1)	3533(7)	3016(5)	7422(10)	40(3)
N(2)	275(7)	3009(5)	6629(10)	42(3)
N(31)	4323(8)	4075(5)	8012(10)	46(3)
N(41)	-511(8)	4065(5)	6933(10)	44(3)
C(1)	3789(10)	2566(7)	8347(13)	51(4)
C(2)	-1(9)	2550(7)	7391(13)	46(4)
C(3)	4355(10)	3188(7)	6900(13)	53(4)
C(4)	-515(10)	3196(7)	5756(12)	49(4)
C(5)	2744(9)	2790(7)	6505(12)	46(4)
C(6)	1894(9)	2860(7)	7037(12)	47(4)
C(7)	1042(9)	2801(7)	6097(12)	50(4)
C(8)	1897(11)	4701(6)	8706(13)	48(4)
C(9)	1897(14)	5256(9)	9420(2)	112(9)
C(11)	4327(9)	3172(6)	10053(13)	46(4)
C(12)	4523(9)	2754(7)	9313(13)	47(4)
C(13)	5343(13)	2511(8)	9497(15)	69(5)
C(14)	5996(11)	2645(10)	10406(18)	75(6)
C(15)	5829(13)	3084(10)	11153(17)	78(6)
C(16)	4994(12)	3349(9)	10997(15)	70(5)
C(21)	-480(9)	3144(6)	8948(12)	39(3)
C(22)	-713(9)	2752(7)	8046(13)	45(4)
C(23)	-1576(10)	2518(7)	7793(14)	56(4)
C(24)	-2231(11)	2703(9)	8381(16)	68(5)
C(25)	-2037(11)	3117(9)	9259(17)	71(5)
C(26)	-1150(10)	3345(6)	9568(13)	49(4)
C(32)	4819(9)	3707(7)	7486(13)	50(4)
C(33)	5732(10)	3824(8)	7511(15)	65(5)
C(34)	6087(13)	4337(10)	8062(18)	89(7)
C(35)	5590(13)	4703(9)	8561(16)	76(6)
C(36)	4682(10)	4557(7)	8534(14)	53(4)
C(42)	-1013(10)	3705(7)	6127(13)	50(4)
C(43)	-1910(9)	3845(8)	5685(12)	55(4)
C(44)	-2287(11)	4332(8)	6078(15)	65(5)
C(45)	-1764(10)	4696(7)	6881(15)	58(4)
C(46)	-888(10)	4551(7)	7305(14)	52(4)
O(1W)	2847(10)	4338(8)	5866(16)	130(6)
O(2W)	965(12)	4470(11)	5556(16)	162(9)
O(3W)	2930(6)	4040(4)	1746(8)	44(2)
O(4W)	800(6)	3998(4)	1339(8)	50(3)
Cl(1)	3886(19)	4094(10)	3987(19)	319(13)
Cl(2)	-213(15)	4123(9)	3398(15)	300(13)
Cl(3)	1927(13)	3544(8)	3793(15)	217(7)

Tabela 2 – Comprimentos [Å] e ângulos [°] de ligação para o complexo (1).

Cu(1)-O(5)	1,885(8)	C(43)-C(44)	1,35(2)
Cu(1)-O(3)	1,947(10)	C(44)-C(45)	1,38(2)
Cu(1)-N(31)	1,993(11)	C(45)-C(46)	1,360(19)
Cu(1)-N(1)	2,024(11)	O(1W)-Cl(3)	3,14(3)
Cu(1)-O(1)	2,433(10)	O(2W)-Cl(3)	3,45(3)
Cu(1)-O(1W)	2,695(17)	O(3W)-Cl(3)	3,28(2)
Cu(2)-O(5)	1,896(9)	O(4W)-Cl(3)	3,25(2)
Cu(2)-O(4)	1,934(10)	O(5)-Cu(1)-O(3)	98,1(4)
Cu(2)-N(41)	1,998(12)	O(5)-Cu(1)-N(31)	166,1(4)
Cu(2)-N(2)	2,045(11)	O(3)-Cu(1)-N(31)	93,9(5)
Cu(2)-O(2)	2,445(9)	O(5)-Cu(1)-N(1)	84,6(4)
Cu(2)-O(2W)	2,769(16)	O(3)-Cu(1)-N(1)	174,0(5)
O(1)-C(11)	1,347(16)	N(31)-Cu(1)-N(1)	84,1(5)
O(2)-C(21)	1,340(15)	O(5)-Cu(1)-O(1)	98,4(4)
O(3)-C(8)	1,260(17)	O(3)-Cu(1)-O(1)	88,7(4)
O(4)-C(8)	1,220(16)	N(31)-Cu(1)-O(1)	88,8(4)
O(5)-C(6)	1,401(16)	N(1)-Cu(1)-O(1)	85,6(4)
N(1)-C(1)	1,486(17)	O(5)-Cu(1)-O(1W)	91,7(4)
N(1)-C(3)	1,532(17)	O(3)-Cu(1)-O(1W)	89,0(5)
N(1)-C(5)	1,539(17)	N(31)-Cu(1)-O(1W)	81,5(5)
N(2)-C(4)	1,483(17)	N(1)-Cu(1)-O(1W)	96,3(5)
N(2)-C(7)	1,490(17)	O(1)-Cu(1)-O(1W)	169,9(4)
N(2)-C(2)	1,480(18)	O(5)-Cu(2)-O(4)	97,0(4)
N(31)-C(36)	1,311(18)	O(5)-Cu(2)-N(41)	165,8(4)
N(31)-C(32)	1,343(18)	O(4)-Cu(2)-N(41)	94,6(5)
N(41)-C(46)	1,340(18)	O(5)-Cu(2)-N(2)	85,3(4)
N(41)-C(42)	1,366(17)	O(4)-Cu(2)-N(2)	174,4(5)
C(1)-C(12)	1,50(2)	N(41)-Cu(2)-N(2)	83,9(5)
C(2)-C(22)	1,505(19)	O(5)-Cu(2)-O(2)	98,4(4)
C(3)-C(32)	1,46(2)	O(4)-Cu(2)-O(2)	87,8(4)
C(4)-C(42)	1,478(19)	N(41)-Cu(2)-O(2)	90,1(4)
C(5)-C(6)	1,535(19)	N(2)-Cu(2)-O(2)	86,8(4)
C(6)-C(7)	1,541(19)	O(5)-Cu(2)-O(2W)	92,9(5)
C(8)-C(9)	1,51(2)	O(4)-Cu(2)-O(2W)	84,5(6)
C(11)-C(12)	1,35(2)	N(41)-Cu(2)-O(2W)	80,1(5)
C(11)-C(16)	1,41(2)	N(2)-Cu(2)-O(2W)	100,6(6)
C(12)-C(13)	1,33(2)	O(2)-Cu(2)-O(2W)	167,0(5)
C(13)-C(14)	1,35(2)	C(11)-O(1)-Cu(1)	111,8(8)
C(14)-C(15)	1,38(3)	C(21)-O(2)-Cu(2)	109,8(7)
C(15)-C(16)	1,37(2)	C(8)-O(3)-Cu(1)	131,3(9)
C(21)-C(22)	1,379(19)	C(8)-O(4)-Cu(2)	134,0(10)
C(21)-C(26)	1,426(19)	C(6)-O(5)-Cu(1)	116,7(8)
C(22)-C(23)	1,381(19)	C(6)-O(5)-Cu(2)	114,0(8)
C(23)-C(24)	1,37(2)	Cu(1)-O(5)-Cu(2)	127,9(5)
C(24)-C(25)	1,38(2)	C(1)-N(1)-C(3)	110,5(11)
C(25)-C(26)	1,41(2)	C(1)-N(1)-C(5)	110,9(11)
C(32)-C(33)	1,393(19)	C(3)-N(1)-C(5)	112,0(11)
C(33)-C(34)	1,38(2)	C(1)-N(1)-Cu(1)	115,2(8)
C(34)-C(35)	1,32(3)	C(3)-N(1)-Cu(1)	105,0(8)
C(35)-C(36)	1,40(2)	C(5)-N(1)-Cu(1)	102,9(8)
C(42)-C(43)	1,390(19)	C(4)-N(2)-C(7)	112,1(11)

Continuação da Tabela 2 – Comprimentos [Å] e ângulos [°] de ligação para o complexo (1).

C(4)-N(2)-C(2)	110,1(11)	N(41)-C(42)-C(4)	114,9(13)
C(7)-N(2)-C(2)	111,5(11)	C(43)-C(42)-C(4)	124,9(13)
C(4)-N(2)-Cu(2)	104,7(8)	C(44)-C(43)-C(42)	119,4(15)
C(7)-N(2)-Cu(2)	103,0(8)	C(43)-C(44)-C(45)	119,5(15)
C(2)-N(2)-Cu(2)	115,1(9)	C(46)-C(45)-C(44)	120,0(16)
C(36)-N(31)-C(32)	120,6(13)	N(41)-C(46)-C(45)	120,9(15)
C(36)-N(31)-Cu(1)	126,2(11)	Cu(1)-O(1W)-Cl(3)	114,4(7)
C(32)-N(31)-Cu(1)	113,2(10)	Cu(2)-O(2W)-Cl(3)	105,8(8)
C(46)-N(41)-C(42)	119,9(13)	O(1W)-Cl(3)-O(4W)	127,1(7)
C(46)-N(41)-Cu(2)	127,0(10)	O(1W)-Cl(3)-O(3W)	100,9(6)
C(42)-N(41)-Cu(2)	113,1(9)	O(4W)-Cl(3)-O(3W)	57,8(4)
C(12)-C(1)-N(1)	115,2(12)	O(1W)-Cl(3)-O(2W)	50,1(5)
N(2)-C(2)-C(22)	114,3(12)	O(4W)-Cl(3)-O(2W)	98,3(6)
C(32)-C(3)-N(1)	111,1(12)	O(3W)-Cl(3)-O(2W)	123,1(6)
C(42)-C(4)-N(2)	113,3(12)		
N(1)-C(5)-C(6)	105,6(11)		
O(5)-C(6)-C(7)	109,5(12)		
O(5)-C(6)-C(5)	108,3(11)		
C(7)-C(6)-C(5)	109,8(12)		
N(2)-C(7)-C(6)	105,9(11)		
O(4)-C(8)-O(3)	128,9(12)		
O(4)-C(8)-C(9)	116,1(15)		
O(3)-C(8)-C(9)	115,0(14)		
C(12)-C(11)-O(1)	118,5(14)		
C(12)-C(11)-C(16)	120,0(14)		
O(1)-C(11)-C(16)	121,5(15)		
C(13)-C(12)-C(11)	119,0(15)		
C(13)-C(12)-C(1)	122,7(16)		
C(11)-C(12)-C(1)	118,2(13)		
C(12)-C(13)-C(14)	123,7(19)		
C(13)-C(14)-C(15)	118,6(18)		
C(14)-C(15)-C(16)	119,7(18)		
C(15)-C(16)-C(11)	118,8(19)		
O(2)-C(21)-C(22)	119,1(12)		
O(2)-C(21)-C(26)	121,0(13)		
C(22)-C(21)-C(26)	119,8(13)		
C(21)-C(22)-C(23)	120,3(14)		
C(21)-C(22)-C(2)	119,3(12)		
C(23)-C(22)-C(2)	120,3(14)		
C(22)-C(23)-C(24)	120,7(15)		
C(23)-C(24)-C(25)	120,8(15)		
C(24)-C(25)-C(26)	119,7(15)		
C(25)-C(26)-C(21)	118,5(15)		
N(31)-C(32)-C(33)	120,4(14)		
N(31)-C(32)-C(3)	116,8(12)		
C(33)-C(32)-C(3)	122,8(15)		
C(34)-C(33)-C(32)	117,5(17)		
C(35)-C(34)-C(33)	121,8(17)		
C(34)-C(35)-C(36)	118,3(17)		
N(31)-C(36)-C(35)	121,3(16)		
N(41)-C(42)-C(43)	120,2(13)		

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

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cu(1)	40(1)	41(1)	53(1)	-6(1)	10(1)	-1(1)
Cu(2)	39(1)	36(1)	48(1)	-9(1)	5(1)	1(1)
O(1)	53(6)	67(7)	53(6)	2(6)	15(5)	16(5)
O(2)	41(6)	56(6)	44(6)	-4(5)	4(4)	-18(5)
O(3)	47(6)	39(6)	99(9)	-26(6)	3(6)	7(5)
O(4)	52(7)	50(7)	74(8)	-32(6)	7(6)	-5(5)
O(5)	38(5)	34(5)	50(6)	-14(5)	11(4)	-5(4)
N(1)	38(6)	38(6)	44(7)	-5(5)	11(5)	0(5)
N(2)	48(7)	37(7)	42(7)	1(5)	7(5)	4(5)
N(31)	41(7)	43(7)	53(8)	0(6)	7(6)	-8(6)
N(41)	56(8)	34(7)	45(7)	5(6)	14(6)	3(6)
C(1)	58(10)	43(9)	56(10)	8(7)	23(8)	17(7)
C(2)	37(8)	48(9)	54(10)	-2(7)	8(7)	4(7)
C(3)	47(9)	60(11)	54(10)	-3(8)	15(8)	12(8)
C(4)	53(9)	51(10)	43(9)	0(7)	7(7)	-6(7)
C(5)	48(8)	47(9)	43(9)	-12(7)	5(7)	3(7)
C(6)	46(9)	49(9)	48(9)	-14(7)	15(7)	-2(7)
C(7)	49(9)	53(10)	48(9)	-18(8)	6(7)	-3(7)
C(8)	64(10)	25(7)	48(9)	-26(7)	-6(8)	1(7)
C(9)	83(15)	88(16)	150(2)	-63(16)	-9(14)	23(12)
C(11)	43(8)	42(9)	58(10)	26(8)	18(7)	6(7)
C(12)	35(8)	54(10)	50(9)	17(8)	1(7)	6(7)
C(13)	79(13)	72(12)	61(12)	10(10)	28(10)	4(10)
C(14)	38(10)	102(16)	86(14)	28(13)	17(10)	4(10)
C(15)	63(12)	102(17)	64(12)	32(12)	-1(10)	-19(11)
C(16)	60(11)	82(13)	60(12)	11(10)	-9(9)	-12(10)
C(21)	42(8)	39(8)	39(8)	11(7)	14(6)	6(6)
C(22)	38(8)	44(9)	53(9)	3(7)	7(7)	1(6)
C(23)	49(9)	54(10)	62(11)	-4(8)	6(8)	-8(8)
C(24)	49(10)	85(14)	66(12)	2(11)	3(9)	-16(9)
C(25)	46(10)	86(14)	90(14)	27(11)	36(9)	12(9)
C(26)	67(10)	30(8)	49(9)	17(7)	13(8)	12(7)
C(32)	49(9)	52(10)	46(8)	8(7)	5(7)	1(8)
C(33)	36(8)	81(12)	82(12)	-9(11)	26(8)	-16(9)
C(34)	60(12)	114(18)	91(15)	-25(14)	12(11)	-42(12)
C(35)	73(13)	82(14)	77(13)	-23(11)	23(11)	-29(11)
C(36)	44(9)	57(10)	59(10)	4(8)	11(8)	-11(8)
C(42)	53(9)	48(9)	49(9)	-19(8)	8(7)	-1(7)
C(43)	45(8)	75(12)	39(8)	-7(8)	-9(7)	6(8)
C(44)	56(10)	68(12)	70(13)	18(10)	7(9)	12(9)
C(45)	41(9)	57(10)	77(12)	7(9)	11(8)	20(8)
C(46)	42(9)	48(9)	66(11)	-5(8)	10(8)	-3(7)
O(1W)	89(11)	126(14)	167(16)	41(12)	1(10)	13(10)
O(2W)	117(14)	260(3)	119(14)	75(16)	44(11)	-21(15)
O(3W)	40(5)	34(5)	64(6)	-16(5)	19(5)	5(4)
O(4W)	46(6)	41(6)	61(7)	-24(5)	4(5)	-19(4)
Cl(1)	460(4)	230(2)	230(2)	12(17)	-40(2)	50(2)
Cl(2)	350(3)	320(2)	184(15)	134(16)	-65(15)	-190(2)
Cl(3)	290(2)	183(15)	183(15)	25(12)	49(14)	-10(15)

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

	x	y	z	U(eq)
H(1O)	3332	3644	10625	86
H(2O)	465	3709	9883	71
H(1A)	3256	2468	8661	76
H(1B)	3982	2207	8008	76
H(2A)	528	2423	7936	70
H(2B)	-228	2206	6929	70
H(3A)	4772	2855	6964	79
H(3B)	4160	3278	6091	79
H(4A)	-308	3304	5055	74
H(4B)	-925	2862	5583	74
H(5A)	2834	2376	6322	70
H(5B)	2691	3024	5807	70
H(6)	1889	2554	7625	70
H(7A)	1095	3045	5437	76
H(7B)	952	2390	5849	76
H(9A)	2507	5393	9668	168
H(9B)	1636	5168	10086	168
H(9C)	1547	5560	8975	168
H(9D)	1287	5355	9485	168
H(9E)	2157	5579	9067	168
H(9F)	2246	5187	10177	168
H(13)	5475	2234	8969	82
H(14)	6547	2445	10526	90
H(15)	6280	3201	11760	94
H(16)	4869	3641	11503	84
H(23)	-1715	2233	7218	67
H(24)	-2813	2548	8188	81
H(25)	-2488	3244	9643	86
H(26)	-1006	3619	10162	58
H(33)	6088	3566	7171	78
H(34)	6693	4427	8082	106
H(35)	5837	5050	8921	91
H(36)	4326	4806	8893	64
H(43)	-2248	3605	5123	66
H(44)	-2893	4421	5811	78
H(45)	-2011	5040	7131	70
H(46)	-545	4792	7860	62

Tabela 5 - Ligações de hidrogênio para o complexo (1) [\AA e $^\circ$].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)
O(1)-H(1O)...O(3W)#1	1,10	1,79	2,891(13)	172,5
O(2)-H(2O)...O(4W)#1	1,13	1,82	2,899(12)	156,7

Operação de simetria usada para gerar os átomos equivalente #1: x,y,z+1

APÊNDICE 2

TABELAS CRISTALOGRÁFICAS SUPLEMENTARES DO COMPLEXO

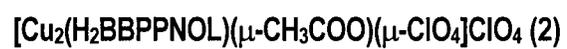


Tabela 1 – Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo (2). $U(\text{eq})$ é definido como 1/3 do traço do tensor U_{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Cu(1)	4551(1)	1759(1)	8833(1)	26(1)
Cu(2)	2468(1)	2209(1)	9913(1)	26(1)
O(1W)	841(4)	3750(2)	8628(3)	61(2)
Cl(2)	5159(1)	3422(1)	6332(1)	34(1)
Cl(1)	9567(1)	125(1)	1732(1)	44(1)
O(4P)	9438(5)	-453(3)	2135(4)	83(2)
O(3P)	10592(6)	119(3)	1430(6)	135(4)
O(2P)	9567(5)	643(3)	2297(4)	86(2)
O(1P)	8748(6)	215(3)	1051(5)	112(3)
O(5P)	4169(3)	3051(2)	6358(3)	48(1)
O(6P)	6023(4)	3158(2)	6913(3)	46(1)
O(7P)	5458(4)	3406(2)	5475(3)	57(1)
O(8P)	4933(4)	4055(2)	6559(3)	52(1)
C(61)	1147(8)	-443(4)	3920(5)	80(3)
C(62)	1524(6)	-146(5)	4752(5)	48(2)
O(63)	1898(4)	-581(2)	5331(3)	48(1)
O(64)	1520(6)	396(3)	4898(4)	97(3)
C(65)	2280(7)	-365(4)	6176(5)	56(2)
C(66)	2717(6)	-920(4)	6681(5)	59(2)
N(1)	4546(4)	835(2)	8669(3)	28(1)
C(2)	3849(5)	589(3)	9318(4)	26(2)
C(3)	2843(4)	1003(3)	9332(4)	21(2)
O(4)	3135(3)	1630(2)	9214(2)	22(1)
C(5)	2386(5)	924(3)	10195(4)	22(2)
N(6)	1665(4)	1467(2)	10338(3)	23(1)
O(20)	4185(4)	1864(3)	7220(3)	31(1)
O(30)	680(3)	2558(2)	9156(3)	34(1)
O(52)	3076(3)	2956(2)	9465(3)	35(1)
O(51)	4538(3)	2653(2)	8834(3)	35(1)
C(53)	3843(5)	3057(3)	9015(4)	25(2)
C(54)	3919(6)	3703(3)	8672(5)	44(2)
C(10)	5708(5)	609(3)	8834(4)	30(2)
C(11)	6461(5)	1098(4)	8535(4)	29(2)
N(12)	6098(4)	1686(3)	8562(3)	24(1)
C(13)	6720(5)	2158(3)	8328(4)	34(2)
C(14)	7732(5)	2052(4)	8042(4)	41(2)
C(15)	8104(6)	1443(4)	8017(5)	47(2)
C(16)	7466(5)	958(4)	8264(4)	39(2)
C(20)	4019(5)	637(3)	7798(4)	29(2)
C(21)	4654(5)	807(3)	7071(4)	27(2)
C(22)	4705(5)	1422(3)	6784(4)	27(2)
C(23)	5262(5)	1563(3)	6083(4)	38(2)
C(24)	5759(5)	1096(4)	5677(4)	40(2)
C(25)	5718(6)	483(4)	5936(5)	43(2)
C(26)	5178(5)	348(3)	6647(4)	35(2)
C(30)	533(5)	1366(3)	9862(4)	31(2)
C(31)	-260(5)	1873(3)	10005(4)	30(2)
C(32)	-166(5)	2462(4)	9653(4)	30(2)
C(33)	-871(5)	2950(4)	9812(5)	42(2)
C(34)	-1722(6)	2819(4)	10307(5)	52(2)
C(35)	-1866(6)	2245(4)	10629(5)	54(2)

Continuação Tabela 1 - Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo (2).

	x	y	z	U(eq)
C(36)	-1130(5)	1778(3)	10481(5)	43(2)
C(40)	1585(5)	1581(3)	11260(4)	27(2)
C(41)	1522(5)	2264(3)	11437(4)	27(2)
N(42)	1940(4)	2648(3)	10889(3)	21(1)
C(43)	1908(5)	3262(4)	11005(4)	28(2)
C(44)	1466(5)	3525(3)	11688(4)	35(2)
C(45)	1062(5)	3133(4)	12263(5)	43(2)
C(46)	1074(5)	2499(4)	12136(4)	37(2)

Tabela 2 – Comprimentos [Å] e ângulos [$^\circ$] de ligação para o complexo (2).

Cu(1)-O(4)	1,913(4)	O(52)-C(53)	1,256(7)
Cu(1)-O(51)	1,913(5)	O(51)-C(53)	1,267(7)
Cu(1)-N(12)	1,988(5)	C(53)-C(54)	1,493(9)
Cu(1)-N(1)	1,995(5)	C(10)-C(11)	1,503(9)
Cu(1)-O(20)	2,547(5)	C(11)-N(12)	1,337(8)
Cu(1)-O(7P)#1	2,727(5)	C(11)-C(16)	1,378(9)
Cu(2)-O(4)	1,903(4)	N(12)-C(13)	1,340(8)
Cu(2)-O(52)	1,931(4)	C(13)-C(14)	1,381(9)
Cu(2)-N(42)	1,973(5)	C(14)-C(15)	1,382(10)
Cu(2)-N(6)	2,021(5)	C(15)-C(16)	1,380(10)
Cu(2)-O(30)	2,484(4)	C(20)-C(21)	1,500(8)
Cu(2)-O(5P)#1	2,963(5)	C(21)-C(26)	1,385(9)
Cl(2)-O(6P)	1,435(4)	C(21)-C(22)	1,395(9)
Cl(2)-O(8P)	1,437(5)	C(22)-C(23)	1,395(9)
Cl(2)-O(7P)	1,440(5)	C(23)-C(24)	1,366(9)
Cl(2)-O(5P)	1,451(5)	C(24)-C(25)	1,378(10)
Cl(1)-O(3P)	1,388(6)	C(25)-C(26)	1,392(9)
Cl(1)-O(1P)	1,397(6)	C(30)-C(31)	1,488(9)
Cl(1)-O(4P)	1,409(5)	C(31)-C(36)	1,384(9)
Cl(1)-O(2P)	1,424(6)	C(31)-C(32)	1,388(9)
O(5P)-H(20)	2,18(7)	C(32)-C(33)	1,394(9)
C(61)-C(62)	1,486(10)	C(33)-C(34)	1,396(10)
C(62)-O(64)	1,184(9)	C(34)-C(35)	1,349(10)
C(62)-O(63)	1,349(9)	C(35)-C(36)	1,382(10)
O(63)-C(65)	1,441(8)	C(40)-C(41)	1,491(9)
C(65)-C(66)	1,496(10)	C(41)-N(42)	1,337(8)
N(1)-C(10)	1,495(7)	C(41)-C(46)	1,381(9)
N(1)-C(2)	1,499(7)	N(42)-C(43)	1,327(8)
N(1)-C(20)	1,513(7)	C(43)-C(44)	1,379(9)
C(2)-C(3)	1,517(8)	C(44)-C(45)	1,367(9)
C(3)-O(4)	1,408(7)	C(45)-C(46)	1,373(9)
C(3)-C(5)	1,539(8)		
C(5)-N(6)	1,491(7)	O(4)-Cu(1)-O(51)	97,81(18)
N(6)-C(40)	1,491(7)	O(4)-Cu(1)-N(12)	165,9(2)
N(6)-C(30)	1,513(7)	O(51)-Cu(1)-N(12)	95,0(2)
O(20)-H(20)	0,71(7)	O(4)-Cu(1)-N(1)	84,71(19)
O(20)-C(22)	1,368(8)	O(51)-Cu(1)-N(1)	172,6(2)
O(30)-C(32)	1,380(7)	N(12)-Cu(1)-N(1)	83,3(2)

Continuação da Tabela 2 – Comprimentos [Å] e ângulos [°] de ligação para o complexo (2).

O(4)-Cu(1)-O(20)	105,27(16)	C(3)-O(4)-Cu(1)	115,5(3)
O(51)-Cu(1)-O(20)	84,97(19)	Cu(2)-O(4)-Cu(1)	123,3(2)
N(12)-Cu(1)-O(20)	81,77(17)	N(6)-C(5)-C(3)	109,1(4)
N(1)-Cu(1)-O(20)	87,7(2)	C(40)-N(6)-C(5)	112,3(4)
O(4)-Cu(1)-O(7P)#1	88,12(16)	C(40)-N(6)-C(30)	110,7(4)
O(51)-Cu(1)-O(7P)#1	97,57(18)	C(5)-N(6)-C(30)	109,6(4)
N(12)-Cu(1)-O(7P)#1	84,25(18)	C(40)-N(6)-Cu(2)	106,4(4)
N(1)-Cu(1)-O(7P)#1	89,43(18)	C(5)-N(6)-Cu(2)	104,3(3)
O(20)-Cu(1)-O(7P)#1	165,96(15)	C(30)-N(6)-Cu(2)	113,4(4)
O(4)-Cu(2)-O(52)	96,87(17)	H(20)-O(20)-C(22)	109(6)
O(4)-Cu(2)-N(42)	164,1(2)	H(20)-O(20)-Cu(1)	119(7)
O(52)-Cu(2)-N(42)	93,7(2)	C(22)-O(20)-Cu(1)	113,8(4)
O(4)-Cu(2)-N(6)	86,30(18)	C(32)-O(30)-Cu(2)	110,8(4)
O(52)-Cu(2)-N(6)	173,63(18)	C(53)-O(52)-Cu(2)	133,7(4)
N(42)-Cu(2)-N(6)	84,4(2)	C(53)-O(51)-Cu(1)	133,6(4)
O(4)-Cu(2)-O(30)	109,08(15)	O(52)-C(53)-O(51)	124,8(6)
O(52)-Cu(2)-O(30)	85,83(16)	O(52)-C(53)-C(54)	116,4(6)
N(42)-Cu(2)-O(30)	83,50(17)	O(51)-C(53)-C(54)	118,8(6)
N(6)-Cu(2)-O(30)	87,91(16)	N(1)-C(10)-C(11)	108,7(5)
O(4)-Cu(2)-O(5P)#1	90,90(15)	N(12)-C(11)-C(16)	121,7(6)
O(52)-Cu(2)-O(5P)#1	100,01(16)	N(12)-C(11)-C(10)	115,4(5)
N(42)-Cu(2)-O(5P)#1	75,51(17)	C(16)-C(11)-C(10)	122,9(7)
N(6)-Cu(2)-O(5P)#1	85,42(16)	C(13)-N(12)-C(11)	120,0(5)
O(30)-Cu(2)-O(5P)#1	158,48(13)	C(13)-N(12)-Cu(1)	125,6(5)
O(6P)-Cl(2)-O(8P)	111,1(3)	C(11)-N(12)-Cu(1)	114,0(4)
O(6P)-Cl(2)-O(7P)	110,3(3)	N(12)-C(13)-C(14)	121,5(7)
O(8P)-Cl(2)-O(7P)	109,4(3)	C(13)-C(14)-C(15)	118,2(7)
O(6P)-Cl(2)-O(5P)	108,8(3)	C(16)-C(15)-C(14)	120,2(7)
O(8P)-Cl(2)-O(5P)	108,9(3)	C(11)-C(16)-C(15)	118,4(7)
O(7P)-Cl(2)-O(5P)	108,3(3)	C(21)-C(20)-N(1)	115,1(5)
O(3P)-Cl(1)-O(1P)	109,4(6)	C(26)-C(21)-C(22)	118,1(6)
O(3P)-Cl(1)-O(4P)	107,2(4)	C(26)-C(21)-C(20)	120,3(7)
O(1P)-Cl(1)-O(4P)	111,2(4)	C(22)-C(21)-C(20)	121,6(5)
O(3P)-Cl(1)-O(2P)	106,7(5)	O(20)-C(22)-C(23)	122,9(7)
O(1P)-Cl(1)-O(2P)	109,0(4)	O(20)-C(22)-C(21)	116,7(6)
O(4P)-Cl(1)-O(2P)	113,2(4)	C(23)-C(22)-C(21)	120,4(6)
Cl(2)-O(5P)-H(20)	120(2)	C(24)-C(23)-C(22)	119,6(7)
O(64)-C(62)-O(63)	123,6(8)	C(23)-C(24)-C(25)	121,7(7)
O(64)-C(62)-C(61)	125,7(8)	C(24)-C(25)-C(26)	118,2(6)
O(63)-C(62)-C(61)	110,7(8)	C(21)-C(26)-C(25)	121,9(7)
C(62)-O(63)-C(65)	117,2(6)	C(31)-C(30)-N(6)	113,2(5)
O(63)-C(65)-C(66)	107,4(6)	C(36)-C(31)-C(32)	117,0(6)
C(10)-N(1)-C(2)	111,5(5)	C(36)-C(31)-C(30)	121,8(7)
C(10)-N(1)-C(20)	111,5(4)	C(32)-C(31)-C(30)	121,2(6)
C(2)-N(1)-C(20)	107,9(4)	O(30)-C(32)-C(31)	117,6(6)
C(10)-N(1)-Cu(1)	108,0(4)	O(30)-C(32)-C(33)	120,5(6)
C(2)-N(1)-Cu(1)	104,7(4)	C(31)-C(32)-C(33)	121,9(6)
C(20)-N(1)-Cu(1)	113,1(4)	C(32)-C(33)-C(34)	117,6(7)
N(1)-C(2)-C(3)	109,0(5)	C(35)-C(34)-C(33)	122,1(7)
O(4)-C(3)-C(2)	109,8(5)	C(34)-C(35)-C(36)	118,7(7)
O(4)-C(3)-C(5)	110,1(5)	C(35)-C(36)-C(31)	122,6(7)
C(2)-C(3)-C(5)	108,8(5)	C(41)-C(40)-N(6)	110,8(5)
C(3)-O(4)-Cu(2)	114,4(3)	N(42)-C(41)-C(46)	120,5(7)

Continuação da Tabela 2 – Comprimentos [Å] e ângulos [°] de ligação para o complexo (2).

N(42)-C(41)-C(40)	116,7(6)
C(46)-C(41)-C(40)	122,7(6)
C(43)-N(42)-C(41)	120,0(6)
C(43)-N(42)-Cu(2)	126,6(4)
C(41)-N(42)-Cu(2)	113,2(5)
N(42)-C(43)-C(44)	122,2(6)
C(45)-C(44)-C(43)	118,1(7)
C(44)-C(45)-C(46)	119,9(7)
C(45)-C(46)-C(41)	119,2(6)

Operações de simetria usadas para gerar os átomos equivalentes #1: x,-y+1/2,z+1/2

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

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cu(1)	25(1)	26(1)	29(1)	0(1)	5(1)	0(1)
Cu(2)	28(1)	25(1)	25(1)	-1(1)	7(1)	-1(1)
O(1W)	94(4)	43(4)	44(4)	12(2)	-6(3)	-1(3)
Cl(2)	30(1)	37(2)	33(1)	4(1)	-3(1)	1(1)
Cl(1)	50(1)	41(2)	38(1)	1(1)	1(1)	-9(1)
O(4P)	113(5)	70(5)	58(5)	33(3)	-24(3)	-47(4)
O(3P)	110(6)	90(6)	226(10)	37(6)	109(6)	27(4)
O(2P)	121(5)	71(5)	65(5)	-31(3)	2(3)	-13(4)
O(1P)	159(7)	51(4)	106(6)	16(4)	-82(5)	-31(4)
O(5P)	31(3)	40(3)	70(4)	10(3)	2(2)	-3(2)
O(6P)	38(3)	59(4)	39(3)	10(2)	-11(2)	10(2)
O(7P)	50(3)	85(4)	35(4)	4(3)	4(2)	4(3)
O(8P)	61(3)	24(4)	68(4)	-7(3)	-7(2)	7(3)
C(61)	107(7)	75(7)	48(7)	-6(5)	-30(5)	2(6)
C(62)	46(5)	61(8)	36(6)	5(5)	0(3)	-1(5)
O(63)	53(3)	38(4)	48(4)	-5(3)	-8(2)	-6(3)
O(64)	173(8)	46(5)	62(5)	-4(4)	-25(4)	14(5)
C(65)	73(5)	55(6)	36(6)	-8(4)	-10(4)	-7(5)
C(66)	54(5)	69(7)	49(6)	5(4)	-15(4)	-1(4)
N(1)	22(3)	40(4)	23(3)	4(2)	0(2)	5(3)
C(2)	38(4)	15(4)	25(4)	-1(3)	5(3)	-7(3)
C(3)	24(3)	15(5)	23(4)	-4(3)	-4(2)	-2(3)
O(4)	25(2)	13(3)	27(3)	-3(2)	6(2)	-5(2)
C(5)	25(3)	12(5)	29(4)	8(3)	-3(2)	-6(3)
N(6)	26(3)	23(4)	19(3)	1(2)	0(2)	1(3)
O(20)	37(3)	26(4)	29(3)	5(3)	2(2)	3(3)
O(30)	35(2)	37(3)	29(3)	4(2)	4(2)	2(2)
O(52)	41(3)	22(3)	43(3)	-5(2)	15(2)	1(2)
O(51)	34(3)	24(4)	48(3)	-3(2)	14(2)	-2(2)
C(53)	35(4)	11(5)	31(4)	-4(3)	6(3)	-2(4)
C(54)	48(5)	23(6)	63(6)	8(4)	16(3)	4(4)
C(10)	28(4)	31(5)	31(4)	-2(3)	-1(3)	14(3)
C(11)	23(4)	31(6)	31(4)	1(3)	-8(3)	4(4)
N(12)	20(3)	28(5)	24(3)	2(2)	-3(2)	-6(3)
C(13)	32(4)	40(6)	27(4)	-7(3)	-2(3)	-1(4)
C(14)	27(4)	54(7)	41(5)	-2(4)	3(3)	-12(4)

Continuação da Tabela 3– Parâmetros térmicos de deslocamento anisotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o complexo (2).

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(15)	27(4)	68(7)	47(5)	-5(4)	5(3)	-3(5)
C(16)	30(4)	37(6)	49(5)	-4(4)	0(3)	5(4)
C(20)	27(4)	29(5)	29(4)	-1(3)	-2(2)	1(3)
C(21)	26(4)	24(6)	31(5)	-7(4)	3(3)	-3(3)
C(22)	25(4)	25(6)	28(4)	-7(4)	-2(3)	-5(3)
C(23)	45(4)	31(5)	35(5)	3(4)	1(3)	-14(4)
C(24)	51(5)	41(6)	31(5)	-5(4)	15(3)	-5(4)
C(25)	46(4)	37(7)	50(6)	-20(4)	21(3)	-4(4)
C(26)	35(4)	26(5)	44(5)	-7(3)	1(3)	-6(3)
C(30)	29(4)	37(5)	24(4)	-1(3)	-1(3)	-8(3)
C(31)	16(3)	30(5)	42(5)	1(4)	-2(3)	3(3)
C(32)	27(4)	27(5)	34(5)	-2(4)	-5(3)	-2(4)
C(33)	33(4)	28(5)	61(6)	-2(4)	-6(3)	7(4)
C(34)	32(5)	53(7)	71(7)	-14(5)	2(4)	11(4)
C(35)	24(4)	60(7)	78(7)	0(5)	13(4)	4(4)
C(36)	35(4)	42(6)	52(5)	-3(4)	6(3)	-11(4)
C(40)	32(4)	25(6)	25(4)	6(3)	6(3)	0(3)
C(41)	29(4)	31(6)	21(4)	4(3)	1(2)	0(3)
N(42)	24(3)	20(5)	20(3)	-5(2)	3(2)	-4(3)
C(43)	20(4)	24(6)	39(5)	0(3)	-3(3)	-1(3)
C(44)	32(4)	31(5)	42(5)	-14(3)	0(3)	8(3)
C(45)	42(4)	53(7)	35(5)	-8(4)	11(3)	-8(4)
C(46)	48(4)	35(6)	30(5)	0(3)	9(3)	-8(4)

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

	x	y	z	U(eq)
H(61A)	1237	-887	3967	119
H(61B)	1576	-286	3492	119
H(61C)	383	-346	3762	119
H(65A)	1678	-177	6438	67
H(65B)	2856	-56	6154	67
H(66A)	2975	-792	7251	88
H(66B)	3315	-1101	6419	88
H(66C)	2141	-1224	6698	88
H(2A)	4271	585	9876	31
H(2B)	3622	164	9174	31
H(3)	2280	877	8872	25
H(5A)	1966	539	10197	27
H(5B)	2989	901	10649	27
H(54A)	4533	3729	8343	66
H(54B)	4021	3995	9136	66
H(54C)	3252	3802	8316	66
H(10A)	5792	221	8531	36
H(10B)	5896	533	9438	36
H(13)	6465	2565	8358	40
H(14)	8153	2381	7871	49
H(15)	8787	1360	7832	57

Continuação da Tabela 4 - Coordenadas de hidrogênio ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o complexo (2).

	x	y	z	U(eq)
H(16)	7709	547	8248	47
H(20A)	3921	187	7799	35
H(20B)	3293	825	7699	35
H(23)	5294	1973	5893	45
H(24)	6134	1194	5214	48
H(25)	6041	167	5645	52
H(26)	5170	-61	6842	42
H(30A)	601	1337	9257	37
H(30B)	241	972	10041	37
H(33)	-777	3349	9597	50
H(34)	-2204	3138	10418	63
H(35)	-2450	2166	10945	64
H(36)	-1223	1384	10711	51
H(40A)	934	1375	11426	33
H(40B)	2225	1405	11596	33
H(43)	2192	3523	10612	34
H(44)	1443	3956	11756	42
H(45)	780	3297	12739	51
H(46)	783	2231	12517	45
H(20)	4250(6)	2160(4)	7030(5)	40(3)

Tabela 5 - Ligações de hidrogênio para o complexo (2) [\AA e $^\circ$].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)
O1W-H1WA...O2P ^a	0,84	2,20	2,896(9)	140,1
O1W-H1WA...O2P ^a	0,84	1,90	2,678(11)	154,3
O1W-H1WB...O64	0,96	1,88	2,816(7)	164,3
O20-H20...O5P ^b	0,75	2,17	2,901(5)	168,4
O30-H30...O1W ^c	0,78	1,91	2,691(5)	172,0

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

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Cu(1)	2745(2)	7130(1)	2544(1)	44(1)
Cu(1')	2227(2)	5026(1)	-2513(1)	46(1)
Cu(2)	2592(1)	4786(1)	2965(1)	43(1)
Cu(2')	2649(1)	7353(1)	-2052(1)	44(1)
O(1)	2875(9)	6083(7)	3165(5)	47(3)
O(1')	2150(9)	6047(8)	-1918(5)	51(3)
O(6)	2195(9)	6434(9)	1667(6)	54(3)
O(6')	2355(9)	5765(9)	-3333(6)	53(3)
O(7)	2156(10)	4886(10)	1960(6)	69(4)
O(7')	2289(9)	7287(10)	-3085(6)	55(3)
O(20)	4492(8)	6998(9)	2226(6)	65(3)
O(20')	402(8)	4729(8)	-3189(6)	60(3)
N(1)	3497(8)	7862(8)	3427(6)	41(3)
N(1')	1919(9)	4226(8)	-1694(6)	44(3)
N(5)	2948(10)	4624(11)	4062(6)	48(3)
N(5')	3005(10)	7429(9)	-978(7)	45(3)
N(12)	2366(9)	8381(9)	2131(6)	38(3)
N(12')	2466(9)	3778(10)	-2899(7)	45(3)
N(32)	4263(9)	4431(10)	3099(7)	50(4)
N(32')	1792(9)	8523(9)	-1965(7)	44(3)
N(42)	1718(9)	3631(9)	2999(7)	46(3)
N(42')	4237(9)	7486(9)	-1920(6)	45(3)
C(2)	3378(11)	7267(12)	4052(7)	51(4)
C(2')	2411(12)	4791(11)	-1038(7)	50(4)
C(3)	3515(12)	6239(12)	3883(7)	47(4)
C(3')	2185(12)	5825(10)	-1171(8)	43(4)
C(4)	3105(13)	5587(12)	4372(8)	47(4)
C(4')	3025(13)	6433(13)	-724(8)	54(5)
C(8)	2056(14)	5571(13)	1551(9)	51(5)
C(8')	2254(13)	6616(14)	-3526(9)	50(5)
C(9)	1718(14)	5335(14)	746(8)	64(5)
C(9')	2055(16)	6873(15)	-4298(8)	75(6)
C(11)	2494(9)	9074(14)	2600(9)	37(4)
C(11')	2509(11)	3036(16)	-2439(8)	45(5)
C(13')	2563(14)	3593(14)	-3589(9)	62(5)
C(13)	1925(11)	8593(12)	1443(8)	46(4)
C(14)	1675(13)	9487(12)	1223(10)	65(5)
C(14')	2659(13)	2677(13)	-3832(9)	61(5)
C(15)	1818(14)	10193(14)	1733(11)	73(5)
C(15')	2643(14)	1959(13)	-3344(12)	77(6)
C(16')	2588(12)	2113(14)	-2666(10)	54(4)
C(16)	2239(14)	9954(18)	2423(10)	67(5)
C(17)	2857(14)	8796(12)	3380(8)	50(4)
C(17')	2433(13)	3313(12)	-1693(9)	56(5)
C(21')	236(10)	3540(13)	-2367(9)	48(4)
C(21)	4794(12)	8487(12)	2770(9)	50(4)
C(22)	4700(13)	7960(13)	2163(9)	51(4)
C(22')	98(13)	3831(13)	-3064(10)	62(5)
C(23')	-282(12)	3180(13)	-3629(9)	59(5)

Continuação da Tabela 1 – Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo (4).

C(23)	4745(13)	8384(18)	1493(10)	80(6)
C(24)	-513(13)	2347(16)	-3455(12)	74(5)
C(24)	5031(19)	9350(2)	1508(14)	100(10)
C(25)	5068(16)	9827(18)	2066(16)	98(9)
C(25')	-485(12)	1996(13)	-2779(12)	72(6)
C(26)	5021(15)	9432(14)	2732(12)	75(6)
C(26')	-74(13)	2644(13)	-2232(10)	60(5)
C(27)	4649(13)	8017(13)	3454(9)	61(5)
C(27')	776(13)	4146(11)	-1760(8)	52(4)
C(31)	4688(12)	4245(11)	3777(8)	45(4)
C(31')	1683(12)	8708(12)	-1290(8)	48(4)
C(33)	4905(13)	4636(13)	2654(10)	54(4)
C(33')	1342(10)	9136(13)	-2505(9)	50(4)
C(34)	5954(15)	4617(15)	2846(9)	63(5)
C(34')	936(15)	9967(14)	-2378(9)	65(5)
C(35)	6386(13)	4383(15)	3522(13)	74(6)
C(35')	850(2)	10137(16)	-1688(13)	101(8)
C(36)	5751(15)	4234(15)	4025(9)	69(6)
C(36')	1216(18)	9592(14)	-1158(12)	87(7)
C(37)	3934(15)	4053(13)	4268(10)	69(5)
C(37')	2117(14)	7988(13)	-763(8)	62(5)
C(41)	1627(12)	3372(13)	3658(10)	58(5)
C(41')	4753(13)	7658(12)	-1232(9)	51(4)
C(43)	1258(13)	3091(12)	2468(10)	61(5)
C(43')	4864(12)	7312(13)	-2418(10)	58(5)
C(44)	674(14)	2336(13)	2543(13)	72(6)
C(44')	5910(12)	7356(16)	-2210(12)	73(6)
C(45)	609(16)	2032(18)	3229(14)	87(7)
C(45')	6398(14)	7531(17)	-1469(13)	85(7)
C(46)	1076(17)	2649(16)	3815(12)	80(7)
C(46')	5805(15)	7729(17)	-985(12)	77(6)
C(47)	2069(15)	4102(16)	4255(10)	73(6)
C(47')	3989(11)	7956(14)	-773(9)	58(5)
Cl(1)	637(4)	12338(5)	122(2)	83(2)
O(1P)	591(19)	12240(2)	832(9)	132(14)
O(1P')	960(5)	11760(3)	711(18)	230(4)
O(2P)	-265(14)	12747(18)	-241(14)	105(11)
O(2P')	-30(3)	13070(2)	180(3)	150(2)
O(3P)	1498(14)	12884(17)	76(12)	215(12)
O(4P)	760(2)	11459(16)	-165(18)	220(2)
O(4P')	430(3)	11860(3)	-532(16)	120(2)
Cl(2)	4597(5)	10755(4)	-750(3)	89(2)
O(5P)	4203(17)	11612(19)	-505(12)	163(8)
O(6P)	5526(12)	10918(12)	-1020(8)	106(5)
O(7P)	4908(18)	10140(2)	-188(13)	172(8)
O(8P)	3865(12)	10308(13)	-1290(9)	113(5)
Cl(3)	4261(4)	1350(3)	4335(2)	64(1)
O(9P)	3379(12)	1519(12)	3790(8)	100(5)
O(10P)	4115(12)	1703(12)	4996(9)	108(5)
O(11P)	4484(13)	346(14)	4390(10)	118(6)
O(12P)	5142(15)	1805(17)	4149(10)	145(7)

Continuação da Tabela 1 – Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo (4).

Ci(4)	9454(4)	5097(5)	4804(3)	93(2)
O(13P)	10376(11)	4938(12)	5313(8)	64(6)
O(13')	9840(3)	5380(3)	5513(11)	160(3)
O(14P)	9260(2)	6094(13)	4764(16)	310(2)
O(15P)	8600(16)	4700(2)	5056(16)	207(18)
O(15')	8880(4)	4250(2)	4670(2)	160(3)
O(16P)	9470(2)	4760(2)	4138(10)	222(19)
O(16')	9960(2)	5400(2)	4261(14)	62(13)

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

Cu(1)-O(1)	1,882(10)	N(5)-C(4)	1,48(2)
Cu(1)-O(6)	1,944(11)	N(5)-C(47)	1,48(2)
Cu(1)-N(12)	1,956(13)	N(5)-C(37)	1,50(2)
Cu(1)-N(1)	2,043(12)	N(5')-C(47')	1,469(18)
Cu(1)-O(20)	2,504(10)	N(5')-C(4')	1,49(2)
Cu(1)-Cu(2)	3,425(3)	N(5')-C(37')	1,536(19)
Cu(1')-O(1')	1,853(10)	N(12)-C(11)	1,31(2)
Cu(1')-O(6')	1,920(12)	N(12)-C(13)	1,352(17)
Cu(1')-N(12')	1,963(14)	N(12')-C(11')	1,36(2)
Cu(1')-N(1')	2,042(12)	N(12')-C(13')	1,38(2)
Cu(1')-O(20')	2,499(10)	N(32)-C(31)	1,321(19)
Cu(1')-Cu(2')	3,419(3)	N(32)-C(33)	1,35(2)
Cu(2)-O(7)	1,888(12)	N(32')-C(31')	1,355(19)
Cu(2)-O(1)	1,891(10)	N(32')-C(33')	1,380(19)
Cu(2)-N(42)	2,005(13)	N(42)-C(43)	1,31(2)
Cu(2)-N(5)	2,061(12)	N(42)-C(41)	1,34(2)
Cu(2)-N(32)	2,211(12)	N(42')-C(41')	1,36(2)
Cu(2')-O(7')	1,932(11)	N(42')-C(43')	1,408(19)
Cu(2')-O(1')	1,993(11)	C(2)-C(3)	1,51(2)
Cu(2')-N(5')	2,008(12)	C(2')-C(3')	1,50(2)
Cu(2')-N(32')	2,027(12)	C(3)-C(4)	1,49(2)
Cu(2')-N(42')	2,053(12)	C(3')-C(4')	1,51(2)
O(1)-C(3)	1,463(16)	C(8)-C(9)	1,54(2)
O(1')-C(3')	1,454(17)	C(8')-C(9')	1,49(2)
O(6)-C(8)	1,25(2)	C(11)-C(16)	1,31(3)
O(6')-C(8')	1,26(2)	C(11)-C(17)	1,52(2)
O(7)-C(8)	1,23(2)	C(11')-C(16')	1,39(3)
O(7')-C(8')	1,26(2)	C(11')-C(17')	1,50(2)
O(20)-C(22)	1,40(2)	C(13')-C(14')	1,39(2)
O(20')-C(22')	1,37(2)	C(13)-C(14)	1,35(2)
N(1)-C(2)	1,497(18)	C(14)-C(15)	1,38(3)
N(1)-C(27)	1,519(19)	C(14')-C(15')	1,38(3)
N(1)-C(17)	1,556(19)	C(15)-C(16)	1,36(2)
N(1')-C(17')	1,456(19)	C(15')-C(16')	1,33(3)
N(1')-C(27')	1,482(19)	C(21')-C(26')	1,37(2)
N(1')-C(2')	1,510(18)	C(21)-C(22)	1,37(2)
C(21')-C(27')	1,49(2)	C(21)-C(26)	1,37(3)
C(21)-C(22)	1,36(2)	C(21)-C(27)	1,52(2)

Continuação da Tabela 2 – Comprimentos [Å] e ângulos [°] de ligação para o complexo (4).

C(22)-C(23)	1,43(2)	Cl(4)-O(13P)	1,398(13)
C(22')-C(23')	1,42(2)	Cl(4)-O(15')	1,416(18)
C(23')-C(24')	1,28(3)	Cl(4)-O(16')	1,414(17)
C(23)-C(24)	1,42(3)	Cl(4)-O(15P)	1,426(17)
C(24')-C(25')	1,38(3)	Cl(4)-O(14P)	1,429(17)
C(24)-C(25)	1,25(3)	O(13P)-O(13')	1,08(3)
C(25)-C(26)	1,40(3)	O(13')-O(14P)	1,78(4)
C(25')-C(26')	1,41(2)	O(14P)-O(16')	1,76(4)
C(31)-C(36)	1,37(2)	O(15P)-O(15')	1,10(3)
C(31)-C(37)	1,53(2)	O(15')-O(16P)	1,58(3)
C(31')-C(36')	1,44(2)	O(16P)-O(16')	1,11(3)
C(31')-C(37')	1,46(2)		
C(33)-C(34)	1,35(2)	O(1)-Cu(1)-O(6)	96,4(5)
C(33')-C(34')	1,33(2)	O(1)-Cu(1)-N(12)	161,1(5)
C(34)-C(35)	1,34(3)	O(6)-Cu(1)-N(12)	95,4(5)
C(34')-C(35')	1,37(3)	O(1)-Cu(1)-N(1)	85,2(4)
C(35)-C(36)	1,42(3)	O(6)-Cu(1)-N(1)	172,9(5)
C(35')-C(36')	1,28(3)	N(12)-Cu(1)-N(1)	84,9(5)
C(41)-C(46)	1,32(3)	O(1)-Cu(1)-O(20)	97,6(5)
C(41)-C(47)	1,56(3)	O(6)-Cu(1)-O(20)	86,7(4)
C(41')-C(46')	1,36(2)	N(12)-Cu(1)-O(20)	97,8(4)
C(41')-C(47')	1,53(2)	N(1)-Cu(1)-O(20)	86,2(4)
C(43)-C(44)	1,34(2)	O(1)-Cu(1)-Cu(2)	24,9(3)
C(43')-C(44')	1,35(2)	O(6)-Cu(1)-Cu(2)	71,6(4)
C(44)-C(45)	1,40(3)	N(12)-Cu(1)-Cu(2)	161,1(4)
C(44')-C(45')	1,44(3)	N(1)-Cu(1)-Cu(2)	109,7(3)
C(45)-C(46)	1,45(3)	O(20)-Cu(1)-Cu(2)	95,1(3)
C(45')-C(46')	1,36(3)	O(1')-Cu(1')-O(6')	96,0(5)
Cl(1)-O(2P)	1,365(16)	O(1')-Cu(1')-N(12')	164,6(5)
Cl(1)-O(2P')	1,375(18)	O(6')-Cu(1')-N(12')	97,7(5)
Cl(1)-O(1P)	1,378(16)	O(1')-Cu(1')-N(1')	85,0(4)
Cl(1)-O(1P')	1,383(19)	O(6')-Cu(1')-N(1')	173,6(5)
Cl(1)-O(4P)	1,381(17)	N(12')-Cu(1')-N(1')	82,2(5)
Cl(1)-O(3P)	1,388(16)	O(1')-Cu(1')-O(20')	106,0(5)
Cl(1)-O(4P')	1,396(18)	O(6')-Cu(1')-O(20')	85,0(4)
O(1P)-O(1P')	0,90(4)	N(12')-Cu(1')-O(20')	82,4(4)
O(1P)-O(2P')	1,78(3)	N(1')-Cu(1')-O(20')	88,7(4)
O(1P')-O(4P)	1,69(4)	O(1')-Cu(1')-Cu(2')	28,4(3)
O(2P)-O(2P')	0,92(4)	O(6')-Cu(1')-Cu(2')	69,5(4)
O(2P)-O(4P')	1,71(3)	N(12')-Cu(1')-Cu(2')	158,6(4)
O(4P)-O(4P')	0,93(4)	N(1')-Cu(1')-Cu(2')	112,5(3)
Cl(2)-O(7P)	1,38(3)	O(20')-Cu(1')-Cu(2')	112,3(3)
Cl(2)-O(8P)	1,400(17)	O(7)-Cu(2)-O(1)	97,8(5)
Cl(2)-O(5P)	1,43(3)	O(7)-Cu(2)-N(42)	92,5(5)
Cl(2)-O(6P)	1,441(17)	O(1)-Cu(2)-N(42)	150,6(5)
Cl(3)-O(9P)	1,401(16)	O(7)-Cu(2)-N(5)	175,1(5)
Cl(3)-O(10P)	1,408(16)	O(1)-Cu(2)-N(5)	84,9(5)
Cl(3)-O(12P)	1,43(2)	N(42)-Cu(2)-N(5)	83,2(5)
Cl(3)-O(11P)	1,45(2)	O(7)-Cu(2)-N(32)	102,1(6)
Cl(4)-O(16P)	1,363(17)	O(1)-Cu(2)-N(32)	92,9(5)
Cl(4)-O(13')	1,398(18)	N(42)-Cu(2)-N(32)	111,8(5)

Continuação da Tabela 2 – Comprimentos [Å] e ângulos [°] de ligação para o complexo (4).

N(5)-Cu(2)-N(32)	81,7(5)	C(47')-N(5')-C(4')	116,2(14)
O(7)-Cu(2)-Cu(1)	73,1(4)	C(47')-N(5')-C(37')	110,1(13)
O(1)-Cu(2)-Cu(1)	24,8(3)	C(4')-N(5')-C(37')	111,1(13)
N(42)-Cu(2)-Cu(1)	149,1(4)	C(47')-N(5')-Cu(2')	107,2(9)
N(5)-Cu(2)-Cu(1)	109,6(4)	C(4')-N(5')-Cu(2')	105,4(9)
N(32)-Cu(2)-Cu(1)	98,1(4)	C(37')-N(5')-Cu(2')	106,2(9)
O(7')-Cu(2')-O(1')	94,1(5)	C(11)-N(12)-C(13)	117,6(15)
O(7')-Cu(2')-N(5')	179,2(5)	C(11)-N(12)-Cu(1)	114,5(11)
O(1')-Cu(2')-N(5')	86,0(5)	C(13)-N(12)-Cu(1)	127,7(11)
O(7')-Cu(2')-N(32')	96,0(5)	C(11')-N(12')-C(13')	118,2(15)
O(1')-Cu(2')-N(32')	122,8(5)	C(11')-N(12')-Cu(1')	115,9(11)
N(5')-Cu(2')-N(32')	83,3(5)	C(13')-N(12')-Cu(1')	125,8(12)
O(7')-Cu(2')-N(42')	98,5(5)	C(31)-N(32)-C(33)	118,2(14)
O(1')-Cu(2')-N(42')	115,0(5)	C(31)-N(32)-Cu(2)	110,9(10)
N(5')-Cu(2')-N(42')	82,2(5)	C(33)-N(32)-Cu(2)	128,0(11)
N(32')-Cu(2')-N(42')	118,8(5)	C(31')-N(32')-C(33')	118,4(14)
O(7')-Cu(2')-Cu(1')	72,5(4)	C(31')-N(32')-Cu(2')	114,2(11)
O(1')-Cu(2')-Cu(1')	26,2(3)	C(33')-N(32')-Cu(2')	127,3(11)
N(5')-Cu(2')-Cu(1')	107,8(4)	C(43)-N(42)-C(41)	116,7(15)
N(32')-Cu(2')-Cu(1')	138,1(4)	C(43)-N(42)-Cu(2)	128,4(11)
N(42')-Cu(2')-Cu(1')	102,9(4)	C(41)-N(42)-Cu(2)	114,9(11)
C(3)-O(1)-Cu(1)	115,4(9)	C(41')-N(42')-C(43')	116,1(13)
C(3)-O(1)-Cu(2)	112,5(9)	C(41')-N(42')-Cu(2')	114,5(10)
Cu(1)-O(1)-Cu(2)	130,4(5)	C(43')-N(42')-Cu(2')	128,8(10)
C(3')-O(1')-Cu(1')	116,2(9)	N(1)-C(2)-C(3)	109,3(11)
C(3')-O(1')-Cu(2')	112,5(8)	C(3')-C(2')-N(1')	109,9(12)
Cu(1')-O(1')-Cu(2')	125,4(5)	O(1)-C(3)-C(4)	106,5(13)
C(8)-O(6)-Cu(1)	131,4(12)	O(1)-C(3)-C(2)	106,1(12)
C(8')-O(6')-Cu(1')	137,5(11)	C(4)-C(3)-C(2)	112,6(13)
C(8)-O(7)-Cu(2)	132,2(12)	O(1')-C(3')-C(2')	109,8(12)
C(8')-O(7')-Cu(2')	133,1(12)	O(1')-C(3')-C(4')	107,3(12)
C(22)-O(20)-Cu(1)	98,9(9)	C(2')-C(3')-C(4')	111,4(13)
C(22')-O(20')-Cu(1')	110,4(9)	N(5)-C(4)-C(3)	110,8(12)
C(2)-N(1)-C(27)	109,2(11)	N(5')-C(4')-C(3')	113,3(13)
C(2)-N(1)-C(17)	112,0(11)	O(7)-C(8)-O(6)	131,6(17)
C(27)-N(1)-C(17)	113,6(12)	O(7)-C(8)-C(9)	115,6(16)
C(2)-N(1)-Cu(1)	105,1(9)	O(6)-C(8)-C(9)	112,9(15)
C(27)-N(1)-Cu(1)	113,6(8)	O(6')-C(8')-O(7')	122,5(15)
C(17)-N(1)-Cu(1)	102,9(8)	O(6')-C(8')-C(9')	120,6(17)
C(17')-N(1')-C(27')	113,1(12)	O(7')-C(8')-C(9')	116,9(18)
C(17')-N(1')-C(2')	110,6(12)	C(16)-C(11)-N(12)	122,8(16)
C(27')-N(1')-C(2')	110,8(11)	C(16)-C(11)-C(17)	120,6(16)
C(17')-N(1')-Cu(1')	108,9(10)	N(12)-C(11)-C(17)	116,4(16)
C(27')-N(1')-Cu(1')	110,0(9)	N(12')-C(11')-C(16')	121,2(14)
C(2)-N(1')-Cu(1')	103,0(9)	N(12')-C(11')-C(17')	114,2(16)
C(4)-N(5)-C(47)	114,0(13)	C(16')-C(11')-C(17')	124,6(17)
C(4)-N(5)-C(37)	110,6(13)	N(12')-C(13')-C(14')	122,0(17)
C(47)-N(5)-C(37)	109,9(15)	C(14)-C(13)-N(12)	122,4(16)
C(4)-N(5)-Cu(2)	106,6(9)	C(13)-C(14)-C(15)	118,0(17)
C(47)-N(5)-Cu(2)	106,9(10)	C(15')-C(14')-C(13')	116,3(16)
C(37)-N(5)-Cu(2)	108,6(10)	C(16)-C(15)-C(14)	118,1(19)

Continuação da Tabela 2 – Comprimentos [Å] e ângulos [°] de ligação para o complexo (4).

C(16')-C(15')-C(14')	123,3(18)	C(43)-C(44)-C(45)	120(2)
C(15')-C(16')-C(11')	118,8(18)	C(43')-C(44')-C(45')	120,3(18)
C(11)-C(16)-C(15)	121(2)	C(44)-C(45)-C(46)	116(2)
C(11)-C(17)-N(1)	109,2(12)	C(46')-C(45')-C(44')	120,3(17)
N(1')-C(17')-C(11')	110,8(14)	C(41)-C(46)-C(45)	116,9(19)
C(26')-C(21')-C(22')	118,6(17)	C(45')-C(46')-C(41')	116(2)
C(26')-C(21')-C(27')	119,6(16)	N(5)-C(47)-C(41)	109,5(13)
C(22')-C(21')-C(27')	121,7(16)	N(5')-C(47')-C(41')	110,9(13)
C(22)-C(21)-C(26)	117,9(18)	O(2P)-Cl(1)-O(2P')	39,1(17)
C(22)-C(21)-C(27)	119,4(16)	O(2P)-Cl(1)-O(1P)	109,0(10)
C(26)-C(21)-C(27)	122,7(17)	O(2P')-Cl(1)-O(1P)	80,5(17)
C(21)-C(22)-O(20)	116,2(15)	O(2P)-Cl(1)-O(1P')	138(3)
C(21)-C(22)-C(23)	121,4(19)	O(2P')-Cl(1)-O(1P')	118,2(16)
O(20)-C(22)-C(23)	122,3(17)	O(1P)-Cl(1)-O(1P')	37,9(17)
O(20')-C(22')-C(21')	117,9(17)	O(2P)-Cl(1)-O(4P)	109,9(10)
O(20')-C(22')-C(23')	122,3(17)	O(2P')-Cl(1)-O(4P)	147(2)
C(21')-C(22')-C(23')	119,7(18)	O(1P)-Cl(1)-O(4P)	109,5(11)
C(24')-C(23')-C(22')	117,5(19)	O(1P')-Cl(1)-O(4P)	75,5(18)
C(24)-C(23)-C(22)	117(2)	O(2P)-Cl(1)-O(3P)	111,2(11)
C(23')-C(24')-C(25')	128(2)	O(2P')-Cl(1)-O(3P)	97(2)
C(25)-C(24)-C(23)	119,8(19)	O(1P)-Cl(1)-O(3P)	109,2(10)
C(24)-C(25)-C(26)	124(2)	O(1P')-Cl(1)-O(3P)	105(3)
C(24')-C(25')-C(26')	113,0(18)	O(4P)-Cl(1)-O(3P)	108,1(11)
C(21)-C(26)-C(25)	119(2)	O(2P)-Cl(1)-O(4P')	76,7(16)
C(21')-C(26')-C(25')	122,9(18)	O(2P')-Cl(1)-O(4P')	115,5(13)
C(21)-C(27)-N(1)	110,1(13)	O(1P)-Cl(1)-O(4P')	142(2)
N(1')-C(27')-C(21')	114,3(12)	O(1P')-Cl(1)-O(4P')	114,2(16)
N(32)-C(31)-C(36)	121,5(16)	O(4P)-Cl(1)-O(4P')	39,2(16)
N(32)-C(31)-C(37)	116,5(14)	O(3P)-Cl(1)-O(4P')	102(2)
C(36)-C(31)-C(37)	122,0(16)	O(1P')-O(1P)-Cl(1)	71,4(14)
N(32')-C(31')-C(36')	118,1(16)	O(1P')-O(1P)-O(2P')	120,8(16)
N(32')-C(31')-C(37')	114,6(14)	Cl(1)-O(1P)-O(2P')	49,7(10)
C(36')-C(31')-C(37')	127,1(15)	O(1P)-O(1P')-Cl(1)	70,8(14)
C(34)-C(33)-N(32)	124,3(17)	O(1P)-O(1P')-O(4P)	118(2)
C(34')-C(33')-N(32')	122,6(16)	Cl(1)-O(1P')-O(4P)	52,2(10)
C(35)-C(34)-C(33)	117,6(18)	O(2P')-O(2P)-Cl(1)	71,1(14)
C(33')-C(34')-C(35')	116,8(19)	O(2P')-O(2P)-O(4P')	123,2(17)
C(34)-C(35)-C(36)	120,3(16)	Cl(1)-O(2P)-O(4P')	52,5(10)
C(36')-C(35')-C(34')	124(2)	O(2P)-O(2P')-Cl(1)	69,9(14)
C(31)-C(36)-C(35)	117,8(16)	O(2P)-O(2P')-O(1P)	108(2)
C(35')-C(36')-C(31')	119(2)	Cl(1)-O(2P')-O(1P)	49,8(9)
N(5)-C(37)-C(31)	112,2(14)	O(4P')-O(4P)-Cl(1)	71,2(14)
C(31')-C(37')-N(5')	112,3(12)	O(4P')-O(4P)-O(1P')	122,8(15)
C(46)-C(41)-N(42)	125,9(19)	Cl(1)-O(4P)-O(1P')	52,3(11)
C(46)-C(41)-C(47)	118,8(18)	O(4P)-O(4P')-Cl(1)	69,6(14)
N(42)-C(41)-C(47)	114,4(15)	O(4P)-O(4P')-O(2P)	113(2)
C(46')-C(41')-N(42')	127,1(16)	Cl(1)-O(4P')-O(2P)	50,8(9)
C(46')-C(41')-C(47')	121,5(16)	O(7P)-Cl(2)-O(8P)	109,2(14)
N(42')-C(41')-C(47')	110,5(13)	O(7P)-Cl(2)-O(5P)	110,5(14)
N(42)-C(43)-C(44)	124,0(18)	O(8P)-Cl(2)-O(5P)	112,5(13)
C(44')-C(43')-N(42')	120,0(17)	O(7P)-Cl(2)-O(6P)	104,5(13)

Continuação da Tabela 2 – Comprimentos [Å] e ângulos [°] de ligação para o complexo (4).

O(8P)-Cl(2)-O(6P)	107,9(10)
O(5P)-Cl(2)-O(6P)	112,0(12)
O(9P)-Cl(3)-O(10P)	110,9(10)
O(9P)-Cl(3)-O(12P)	108,6(11)
O(10P)-Cl(3)-O(12P)	109,7(11)
O(9P)-Cl(3)-O(11P)	110,0(10)
O(10P)-Cl(3)-O(11P)	110,3(11)
O(12P)-Cl(3)-O(11P)	107,2(12)
O(16P)-Cl(4)-O(13')	159(2)
O(16P)-Cl(4)-O(13P)	114,2(11)
O(13')-Cl(4)-O(13P)	45,3(15)
O(16P)-Cl(4)-O(15')	69,1(16)
O(13')-Cl(4)-O(15')	119,1(13)
O(13P)-Cl(4)-O(15')	110(2)
O(16P)-Cl(4)-O(16')	47,0(14)
O(13')-Cl(4)-O(16')	119,9(13)
O(13P)-Cl(4)-O(16')	94,9(14)
O(15')-Cl(4)-O(16')	116,1(10)
O(16P)-Cl(4)-O(15P)	110,4(11)
O(13')-Cl(4)-O(15P)	85,7(19)
O(13P)-Cl(4)-O(15P)	109,1(10)
O(15')-Cl(4)-O(15P)	45,7(14)
O(16')-Cl(4)-O(15P)	153,6(15)
O(16P)-Cl(4)-O(14P)	109,6(11)
O(13')-Cl(4)-O(14P)	78,0(16)
O(13P)-Cl(4)-O(14P)	108,1(10)
O(15')-Cl(4)-O(14P)	138(2)
O(16')-Cl(4)-O(14P)	76,6(18)
O(15P)-Cl(4)-O(14P)	105,1(11)
O(13')-O(13P)-Cl(4)	67,3(12)
O(13P)-O(13')-Cl(4)	67,4(12)
O(13P)-O(13')-O(14P)	103,8(19)
Cl(4)-O(13')-O(14P)	51,8(10)
Cl(4)-O(14P)-O(16')	51,3(10)
Cl(4)-O(14P)-O(13')	50,2(9)
O(16')-O(14P)-O(13')	86,8(15)
O(15')-O(15P)-Cl(4)	66,6(12)
O(15P)-O(15')-Cl(4)	67,6(12)
O(15P)-O(15')-O(16P)	116,3(19)
Cl(4)-O(15')-O(16P)	53,9(9)
O(16')-O(16P)-Cl(4)	68,9(12)
O(16')-O(16P)-O(15')	125,8(15)
Cl(4)-O(16P)-O(15')	57,0(10)
O(16P)-O(16')-Cl(4)	64,1(11)
O(16P)-O(16')-O(14P)	102,8(19)
Cl(4)-O(16')-O(14P)	52,1(10)

Tabela 3– Parâmetros térmicos de deslocamento anisotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o complexo (4). O fator exponencial do deslocamento anisotrópico tem a forma: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cu(1)	63(1)	33(1)	34(1)	-2(1)	7(1)	-3(1)
Cu(1')	67(1)	36(1)	37(1)	-2(1)	15(1)	-1(1)
Cu(2)	52(1)	39(1)	37(1)	2(1)	9(1)	-2(1)
Cu(2')	60(1)	38(1)	34(1)	-3(1)	13(1)	2(1)
O(1)	87(8)	30(6)	24(5)	-2(4)	15(5)	4(6)
O(1')	71(8)	48(7)	38(6)	-6(5)	19(5)	-8(6)
O(6)	68(8)	44(8)	40(7)	-5(6)	-8(5)	-6(6)
O(6')	79(8)	53(9)	31(6)	-7(6)	23(5)	-7(6)
O(7)	111(10)	45(10)	47(7)	-4(7)	5(7)	-35(8)
O(7')	96(9)	35(8)	38(6)	-9(6)	23(6)	5(7)
O(20)	66(7)	65(8)	76(8)	-11(7)	38(6)	-10(7)
O(20')	59(6)	33(6)	73(7)	9(6)	-17(5)	-5(5)
N(1)	31(6)	37(7)	51(7)	2(6)	1(5)	5(5)
N(1')	49(8)	28(7)	52(7)	-6(6)	7(6)	4(6)
N(5)	58(8)	57(9)	31(7)	6(7)	17(6)	-9(7)
N(5')	66(8)	26(7)	46(8)	1(6)	20(6)	-3(6)
N(12)	46(7)	28(7)	41(8)	0(6)	13(6)	-2(6)
N(12')	50(8)	44(9)	40(8)	2(7)	6(6)	-9(6)
N(32)	43(7)	47(9)	69(10)	0(7)	30(7)	4(6)
N(32')	51(8)	26(7)	55(9)	0(7)	13(6)	0(6)
N(42)	53(8)	40(8)	47(8)	5(7)	16(6)	1(6)
N(42')	66(8)	33(7)	35(7)	4(6)	8(6)	0(6)
C(2)	50(9)	74(12)	24(7)	1(8)	-1(6)	3(9)
C(2')	71(10)	47(9)	37(8)	-7(7)	20(7)	-11(9)
C(3)	41(9)	63(11)	32(7)	-2(8)	-3(6)	4(8)
C(3')	46(9)	36(8)	52(9)	6(7)	24(7)	2(7)
C(4)	58(10)	48(11)	36(9)	7(8)	12(7)	8(8)
C(4')	70(11)	63(12)	27(8)	3(8)	7(7)	-2(10)
C(8)	76(13)	36(11)	42(10)	2(8)	15(8)	-13(9)
C(8')	53(10)	64(14)	34(9)	-1(9)	14(7)	4(9)
C(9)	93(13)	56(12)	36(9)	2(9)	1(8)	-30(10)
C(9')	129(16)	58(13)	29(9)	5(9)	0(9)	-26(12)
C(11)	15(8)	31(11)	65(11)	-3(9)	5(7)	1(6)
C(11')	54(11)	41(13)	36(10)	-13(8)	5(8)	-7(7)
C(13')	77(13)	56(12)	56(11)	8(9)	23(9)	4(10)
C(13)	41(9)	58(11)	34(8)	6(8)	1(7)	5(8)
C(14)	75(12)	52(11)	69(11)	44(10)	19(9)	28(9)
C(14')	61(11)	62(12)	59(11)	-25(10)	9(8)	19(9)
C(15)	66(12)	49(12)	97(16)	-10(11)	3(11)	11(10)
C(15')	83(13)	30(10)	109(17)	-13(11)	0(12)	2(9)
C(16')	78(12)	32(10)	50(9)	-3(9)	7(8)	7(9)
C(16)	70(11)	69(16)	58(12)	-11(11)	4(9)	-7(11)
C(17)	78(12)	39(10)	39(9)	-2(7)	24(8)	6(8)
C(17')	54(10)	32(10)	73(12)	6(9)	-5(9)	12(8)
C(21')	28(8)	41(9)	76(13)	-5(9)	12(8)	-3(7)
C(21)	39(9)	47(10)	64(11)	-2(9)	11(8)	3(8)
C(22)	69(11)	40(10)	48(10)	-7(8)	21(8)	-8(9)
C(22')	58(11)	52(12)	63(11)	6(10)	-17(9)	18(9)

Continuação da Tabela 3– Parâmetros térmicos de deslocamento anisotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o complexo (4).

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(23')	55(10)	51(11)	58(10)	5(9)	-18(8)	-3(9)
C(23)	54(11)	122(19)	60(12)	37(13)	4(9)	14(12)
C(24')	54(11)	70(14)	91(15)	2(12)	2(10)	-2(10)
C(24)	122(19)	100(2)	113(19)	69(16)	102(17)	45(15)
C(25)	83(14)	80(18)	150(2)	60(18)	63(16)	20(14)
C(25')	45(10)	35(10)	140(2)	-5(12)	35(11)	1(9)
C(26)	83(14)	47(13)	97(17)	-13(12)	26(12)	7(10)
C(26')	54(11)	50(11)	70(12)	4(9)	-3(9)	-15(8)
C(27)	77(12)	37(10)	60(11)	-26(9)	-4(9)	-6(9)
C(27')	66(11)	39(9)	53(9)	10(8)	17(8)	15(8)
C(31)	59(10)	24(8)	49(10)	11(7)	4(8)	5(7)
C(31')	66(11)	40(10)	43(9)	-10(8)	21(8)	-10(8)
C(33)	52(10)	52(11)	59(10)	-3(9)	10(8)	20(9)
C(33')	29(8)	62(12)	65(11)	11(10)	24(7)	-7(8)
C(34)	75(13)	60(13)	52(11)	-2(10)	12(9)	9(10)
C(34')	106(14)	48(12)	48(9)	-16(9)	32(9)	10(11)
C(35)	36(10)	64(13)	118(18)	-38(13)	12(11)	5(9)
C(35')	170(2)	39(13)	109(19)	8(14)	74(17)	30(15)
C(36)	82(14)	68(14)	46(10)	-6(10)	-9(10)	25(11)
C(36')	150(2)	29(11)	99(17)	18(11)	69(15)	26(12)
C(37)	114(16)	41(11)	58(12)	5(9)	29(11)	4(11)
C(37')	102(14)	56(12)	39(9)	-4(9)	43(9)	11(10)
C(41)	55(10)	45(11)	80(13)	5(10)	28(9)	-12(8)
C(41')	66(11)	41(10)	49(10)	6(8)	21(8)	-10(8)
C(43)	84(13)	26(9)	65(12)	10(9)	-2(10)	-7(9)
C(43')	58(11)	48(12)	75(12)	-1(10)	29(9)	-4(9)
C(44)	73(13)	30(11)	112(17)	-18(11)	17(11)	-20(10)
C(44')	37(10)	68(15)	119(18)	9(13)	28(10)	-12(10)
C(45)	80(14)	71(16)	120(2)	6(17)	51(14)	-5(13)
C(45')	42(11)	87(17)	117(18)	50(15)	-5(12)	-4(11)
C(46)	107(17)	55(14)	86(16)	29(12)	42(13)	-15(12)
C(46')	55(13)	85(16)	90(15)	14(12)	11(11)	10(11)
C(47)	85(13)	74(15)	68(13)	5(12)	31(10)	-10(11)
C(47')	43(9)	77(13)	50(10)	-28(9)	3(7)	-27(9)
Cl(1)	67(3)	121(5)	51(2)	-3(3)	-9(2)	20(3)
Cl(2)	133(5)	83(4)	47(3)	-2(3)	10(3)	-46(4)
Cl(3)	77(3)	49(3)	57(3)	-6(2)	-3(2)	5(2)
Cl(4)	98(4)	112(5)	60(3)	-9(3)	-6(3)	1(4)

Tabela 4 - Coordenadas de hidrogênio ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo (4).

	x	y	z	U(eq)
H(20)	4456	6736	1839	98
H(20')	283	4834	-3621	90
H(2A)	2692	7365	4153	61
H(2B)	3897	7449	4474	61
H(2'1)	2135	4582	-632	61
H(2'2)	3159	4688	-925	61
H(3)	4249	6100	3892	57
H(3')	1511	5979	-1057	52
H(4A)	3594	5560	4831	57
H(4B)	2447	5828	4451	57
H(4'1)	2942	6428	-232	64
H(4'2)	3700	6159	-731	64
H(9A)	1657	5910	472	95
H(9B)	1057	5017	656	95
H(9C)	2231	4932	608	95
H(9'1)	2010	7548	-4347	112
H(9'2)	1410	6593	-4544	112
H(9'3)	2615	6643	-4501	112
H(13')	2563	4096	-3902	74
H(13)	1790	8106	1109	55
H(14)	1413	9624	742	78
H(14')	2731	2555	-4297	74
H(15)	1632	10815	1608	87
H(15')	2673	1337	-3497	93
H(16')	2602	1610	-2351	65
H(16)	2349	10420	2774	81
H(17A)	2259	8705	3595	60
H(17B)	3287	9294	3639	60
H(17C)	2042	2836	-1497	67
H(17D)	3127	3347	-1389	67
H(23')	-359	3354	-4106	71
H(23)	4593	8043	1068	96
H(24')	-728	1926	-3831	88
H(24)	5190	9632	1105	120
H(25)	5131	10481	2038	118
H(25')	-713	1392	-2693	86
H(26)	5142	9805	3142	90
H(26')	-9	2457	-1758	72
H(27A)	4947	8414	3861	73
H(27B)	5011	7415	3513	73
H(27C)	474	4775	-1819	62
H(27D)	647	3888	-1317	62
H(33)	4601	4801	2185	65
H(33')	1320	8962	-2978	60
H(34)	6363	4761	2519	75
H(34')	725	10411	-2739	78
H(35)	7106	4317	3663	89
H(35')	493	10679	-1599	121
H(36)	6045	4132	4507	82

Tabela 1 – Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo (7). $U(\text{eq})$ é definido como 1/3 do traço do tensor U_{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Cu(1)	4903(1)	1793(1)	1635(1)	38(1)
Cu(2)	4827(1)	628(1)	2054(1)	46(1)
P(1)	7270(2)	1175(1)	2776(2)	48(1)
O(1)	4174(4)	1221(1)	1434(4)	44(1)
O(2)	8271(4)	1163(2)	2410(4)	68(2)
O(3)	6529(4)	755(2)	2532(4)	56(1)
O(4)	6535(4)	1592(2)	2460(4)	51(1)
O(5)	7893(5)	1175(2)	4127(4)	63(1)
O(20)	5361(4)	1929(2)	29(3)	47(1)
O(51)	9949(5)	2577(2)	7862(5)	83(2)
O(52)	10504(6)	2885(2)	6694(5)	87(2)
N(1)	3183(5)	2026(2)	752(4)	40(1)
N(5)	3043(5)	456(2)	1525(4)	45(1)
N(12)	5281(5)	2428(2)	2021(4)	43(1)
N(32)	4882(6)	22(2)	1421(5)	58(2)
N(42)	4751(6)	562(2)	3616(5)	54(2)
N(50)	10006(5)	2590(3)	6963(5)	64(2)
C(2)	2364(6)	1666(2)	858(6)	46(2)
C(3)	2892(6)	1219(2)	807(5)	45(2)
C(4)	2311(6)	879(2)	1271(6)	52(2)
C(11)	4294(7)	2690(2)	1766(5)	47(2)
C(13)	6404(7)	2601(2)	2500(5)	56(2)
C(14)	6592(9)	3052(3)	2756(6)	65(2)
C(15)	5599(10)	3310(3)	2505(7)	76(3)
C(16)	4460(9)	3134(3)	2047(7)	73(2)
C(17)	3095(6)	2451(2)	1278(6)	50(2)
C(21)	3735(6)	2437(2)	-585(5)	42(2)
C(22)	4963(6)	2351(2)	-334(5)	44(2)
C(23)	5715(7)	2675(2)	-399(5)	52(2)
C(24)	5264(8)	3104(3)	-736(6)	58(2)
C(25)	4072(8)	3196(2)	-1022(6)	57(2)
C(26)	3300(7)	2868(2)	-958(5)	55(2)
C(27)	2921(6)	2093(2)	-436(5)	47(2)
C(31)	3784(8)	-138(2)	732(6)	60(2)
C(33)	5863(9)	-236(3)	1641(7)	71(2)
C(34)	5774(11)	-656(3)	1189(8)	81(3)
C(35)	4669(13)	-800(3)	477(9)	97(4)
C(36)	3647(10)	-551(3)	249(7)	79(3)
C(37)	2738(7)	175(2)	541(6)	58(2)
C(41)	3675(7)	392(2)	3511(6)	55(2)
C(43)	5544(8)	702(2)	4597(6)	60(2)
C(44)	5310(9)	707(3)	5509(7)	74(2)
C(45)	4228(10)	547(3)	5396(7)	82(3)
C(46)	3342(8)	380(3)	4384(7)	73(2)
C(47)	2884(7)	210(2)	2421(6)	57(2)
C(51)	8445(6)	1526(2)	4790(5)	50(2)
C(52)	8525(7)	1513(3)	5839(6)	65(2)
C(53)	9028(7)	1852(3)	6563(6)	63(2)
C(54)	9464(6)	2216(3)	6206(6)	54(2)

Continuação da Tabela 1 – Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo (7). $U(\text{eq})$ é definido como 1/3 do traço do tensor U_{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(55)	9411(6)	2240(3)	5159(6)	55(2)
C(56)	8898(6)	1887(3)	4456(6)	56(2)
O(1W)	7718(5)	1759(2)	706(4)	72(2)
Cl(1)	-970(2)	962(1)	-1138(2)	70(1)
O(1P)	-1991(12)	921(7)	-2140(10)	112(6)
O(1P')	-2200(13)	896(9)	-1855(15)	114(10)
O(2P)	-791(16)	613(5)	-447(14)	131(8)
O(2P')	-460(2)	552(5)	-640(2)	110(9)
O(3P)	95(12)	977(6)	-1388(12)	140(7)
O(3P')	-222(17)	1137(8)	-1583(18)	160(13)
O(4P)	-893(15)	1383(4)	-646(13)	160(8)
O(4P')	-950(2)	1262(7)	-311(19)	210(15)
O(2W)	-490(2)	466(9)	2001(15)	113(9)
O(2W')	-370(6)	-120(3)	2700(5)	340(4)
O(3W)	1001(15)	3720(6)	-1775(19)	96(7)
O(4W)	1829(16)	-93(6)	5658(15)	76(6)
N(1S)	1819(19)	3574(10)	2310(3)	136(15)
C(2S)	1660(3)	3751(14)	1450(3)	139(16)
C(3S)	1490(3)	3960(12)	550(3)	108(13)

Tabela 2 – Comprimentos [Å] e ângulos [°] de ligação para o complexo (7).

Cu(1)-O(1)	1,901(4)	N(5)-C(4)	1,508(8)
Cu(1)-O(4)	1,907(4)	N(12)-C(13)	1,338(8)
Cu(1)-N(12)	1,985(5)	N(12)-C(11)	1,348(8)
Cu(1)-N(1)	2,034(5)	N(32)-C(33)	1,342(10)
Cu(1)-O(20)	2,479(4)	N(32)-C(31)	1,346(9)
Cu(1)-Cu(2)	3,5618(13)	N(42)-C(43)	1,329(9)
Cu(2)-O(3)	1,916(5)	N(42)-C(41)	1,348(9)
Cu(2)-O(1)	1,989(4)	N(50)-C(54)	1,472(10)
Cu(2)-N(32)	2,028(6)	C(2)-C(3)	1,506(9)
Cu(2)-N(5)	2,032(5)	C(3)-C(4)	1,516(9)
Cu(2)-N(42)	2,150(6)	C(11)-C(16)	1,382(10)
P(1)-O(2)	1,486(5)	C(11)-C(17)	1,498(9)
P(1)-O(4)	1,493(5)	C(13)-C(14)	1,395(10)
P(1)-O(3)	1,503(5)	C(14)-C(15)	1,348(12)
P(1)-O(5)	1,647(5)	C(15)-C(16)	1,356(12)
O(1)-C(3)	1,416(7)	C(21)-C(22)	1,401(9)
O(5)-C(51)	1,363(8)	C(21)-C(26)	1,410(9)
O(20)-C(22)	1,375(8)	C(21)-C(27)	1,500(9)
O(51)-N(50)	1,240(7)	C(22)-C(23)	1,361(9)
O(52)-N(50)	1,211(8)	C(23)-C(24)	1,402(10)
N(1)-C(17)	1,487(8)	C(24)-C(25)	1,353(10)
N(1)-C(27)	1,505(8)	C(25)-C(26)	1,387(10)
N(1)-C(2)	1,514(8)	C(31)-C(36)	1,382(11)
N(5)-C(37)	1,480(8)	C(31)-C(37)	1,508(11)
N(5)-C(47)	1,493(8)	C(33)-C(34)	1,387(11)

Continuação da Tabela 2 – Comprimentos [Å] e ângulos [°] de ligação para o complexo (7).

C(34)-C(35)	1,345(14)	O(2)-P(1)-O(5)	107,9(3)
C(35)-C(36)	1,365(14)	O(4)-P(1)-O(5)	104,7(3)
C(41)-C(46)	1,393(10)	O(3)-P(1)-O(5)	101,1(3)
C(41)-C(47)	1,476(10)	C(3)-O(1)-Cu(1)	114,4(4)
C(43)-C(44)	1,370(11)	C(3)-O(1)-Cu(2)	112,7(3)
C(44)-C(45)	1,340(12)	Cu(1)-O(1)-Cu(2)	132,6(2)
C(45)-C(46)	1,421(12)	P(1)-O(3)-Cu(2)	134,2(3)
C(51)-C(52)	1,373(10)	P(1)-O(4)-Cu(1)	141,0(3)
C(51)-C(56)	1,376(10)	C(51)-O(5)-P(1)	126,2(4)
C(52)-C(53)	1,364(11)	C(22)-O(20)-Cu(1)	106,8(3)
C(53)-C(54)	1,388(10)	C(17)-N(1)-C(27)	111,3(5)
C(54)-C(55)	1,384(10)	C(17)-N(1)-C(2)	113,0(5)
C(55)-C(56)	1,382(10)	C(27)-N(1)-C(2)	110,1(5)
Cl(1)-O(2P)	1,358(10)	C(17)-N(1)-Cu(1)	106,3(4)
Cl(1)-O(3P')	1,381(12)	C(27)-N(1)-Cu(1)	111,7(4)
Cl(1)-O(1P)	1,396(10)	C(2)-N(1)-Cu(1)	104,1(4)
Cl(1)-O(1P')	1,403(13)	C(37)-N(5)-C(47)	111,6(5)
Cl(1)-O(2P')	1,416(12)	C(37)-N(5)-C(4)	112,4(5)
Cl(1)-O(4P)	1,416(11)	C(47)-N(5)-C(4)	109,8(5)
Cl(1)-O(4P')	1,427(12)	C(37)-N(5)-Cu(2)	106,6(4)
Cl(1)-O(3P)	1,462(10)	C(47)-N(5)-Cu(2)	108,9(4)
O(1P)-O(1P')	0,55(3)	C(4)-N(5)-Cu(2)	107,2(4)
O(2P)-O(2P')	0,59(3)	C(13)-N(12)-C(11)	120,1(6)
O(3P)-O(3P')	0,60(3)	C(13)-N(12)-Cu(1)	125,3(5)
O(4P)-O(4P')	0,61(3)	C(11)-N(12)-Cu(1)	114,6(4)
N(1S)-C(2S)	1,21(2)	C(33)-N(32)-C(31)	117,8(7)
C(2S)-C(3S)	1,30(4)	C(33)-N(32)-Cu(2)	127,8(6)
		C(31)-N(32)-Cu(2)	114,4(5)
O(1)-Cu(1)-O(4)	95,63(19)	C(43)-N(42)-C(41)	118,9(7)
O(1)-Cu(1)-N(12)	162,2(2)	C(43)-N(42)-Cu(2)	129,0(6)
O(4)-Cu(1)-N(12)	95,0(2)	C(41)-N(42)-Cu(2)	111,7(5)
O(1)-Cu(1)-N(1)	86,14(19)	O(52)-N(50)-O(51)	123,6(7)
O(4)-Cu(1)-N(1)	178,2(2)	O(52)-N(50)-C(54)	119,1(7)
N(12)-Cu(1)-N(1)	83,4(2)	O(51)-N(50)-C(54)	117,3(7)
O(1)-Cu(1)-O(20)	106,66(18)	C(3)-C(2)-N(1)	109,3(5)
O(4)-Cu(1)-O(20)	90,12(18)	O(1)-C(3)-C(2)	110,3(5)
N(12)-Cu(1)-O(20)	87,52(18)	O(1)-C(3)-C(4)	109,8(5)
N(1)-Cu(1)-O(20)	89,08(18)	C(2)-C(3)-C(4)	107,9(6)
O(3)-Cu(2)-O(1)	98,08(19)	N(5)-C(4)-C(3)	109,6(5)
O(3)-Cu(2)-N(32)	95,8(2)	N(12)-C(11)-C(16)	119,1(7)
O(1)-Cu(2)-N(32)	135,4(2)	N(12)-C(11)-C(17)	114,7(6)
O(3)-Cu(2)-N(5)	176,6(2)	C(16)-C(11)-C(17)	125,9(7)
O(1)-Cu(2)-N(5)	84,77(19)	N(12)-C(13)-C(14)	121,8(8)
N(32)-Cu(2)-N(5)	80,8(2)	C(15)-C(14)-C(13)	117,7(8)
O(3)-Cu(2)-N(42)	100,0(2)	C(14)-C(15)-C(16)	120,8(8)
O(1)-Cu(2)-N(42)	108,6(2)	C(15)-C(16)-C(11)	120,4(8)
N(32)-Cu(2)-N(42)	110,4(2)	N(1)-C(17)-C(11)	111,8(5)
N(5)-Cu(2)-N(42)	80,9(2)	C(22)-C(21)-C(26)	117,0(6)
O(2)-P(1)-O(4)	113,3(3)	C(22)-C(21)-C(27)	121,8(6)
O(2)-P(1)-O(3)	113,7(3)	C(26)-C(21)-C(27)	121,1(6)
O(4)-P(1)-O(3)	114,7(3)	C(23)-C(22)-O(20)	122,9(6)

Continuação da Tabela 2 – Comprimentos [Å] e ângulos [°] de ligação para o complexo (7).

C(23)-C(22)-C(21)	121,3(6)	O(1P')-Cl(1)-O(4P')	106,8(9)
O(20)-C(22)-C(21)	115,7(6)	O(2P')-Cl(1)-O(4P')	108,9(9)
C(22)-C(23)-C(24)	120,2(7)	O(4P')-Cl(1)-O(4P')	24,6(11)
C(25)-C(24)-C(23)	120,2(7)	O(2P')-Cl(1)-O(3P)	106,3(7)
C(24)-C(25)-C(26)	119,9(7)	O(3P')-Cl(1)-O(3P)	24,2(11)
C(25)-C(26)-C(21)	121,3(7)	O(1P)-Cl(1)-O(3P)	106,6(8)
C(21)-C(27)-N(1)	112,3(5)	O(1P')-Cl(1)-O(3P)	128,8(12)
N(32)-C(31)-C(36)	122,2(9)	O(2P')-Cl(1)-O(3P)	83,7(11)
N(32)-C(31)-C(37)	113,9(6)	O(4P)-Cl(1)-O(3P)	101,0(8)
C(36)-C(31)-C(37)	123,9(8)	O(4P')-Cl(1)-O(3P)	115,8(12)
N(32)-C(33)-C(34)	122,3(9)	O(1P')-O(1P)-Cl(1)	79(2)
C(35)-C(34)-C(33)	118,5(10)	O(1P)-O(1P')-Cl(1)	78(2)
C(34)-C(35)-C(36)	120,8(9)	O(2P')-O(2P)-Cl(1)	83,4(19)
C(35)-C(36)-C(31)	118,3(9)	O(2P)-O(2P')-Cl(1)	72,3(17)
N(5)-C(37)-C(31)	109,3(6)	O(3P')-O(3P)-Cl(1)	70,3(16)
N(42)-C(41)-C(46)	122,0(7)	O(3P)-O(3P')-Cl(1)	85,5(17)
N(42)-C(41)-C(47)	115,9(6)	O(4P')-O(4P)-Cl(1)	78,8(17)
C(46)-C(41)-C(47)	122,0(8)	O(4P)-O(4P')-Cl(1)	76,6(17)
N(42)-C(43)-C(44)	123,8(8)	N(1S)-C(2S)-C(3S)	177(5)
C(45)-C(44)-C(43)	117,1(8)		
C(44)-C(45)-C(46)	122,6(8)		
C(41)-C(46)-C(45)	115,4(8)		
C(41)-C(47)-N(5)	111,5(6)		
O(5)-C(51)-C(52)	116,9(7)		
O(5)-C(51)-C(56)	123,6(6)		
C(52)-C(51)-C(56)	119,5(7)		
C(53)-C(52)-C(51)	121,9(7)		
C(52)-C(53)-C(54)	117,8(7)		
C(55)-C(54)-C(53)	122,0(7)		
C(55)-C(54)-N(50)	118,7(7)		
C(53)-C(54)-N(50)	119,3(7)		
C(56)-C(55)-C(54)	118,1(7)		
C(51)-C(56)-C(55)	120,7(7)		
O(2P)-Cl(1)-O(3P')	130,3(13)		
O(2P)-Cl(1)-O(1P)	114,4(9)		
O(3P')-Cl(1)-O(1P)	95,1(12)		
O(2P)-Cl(1)-O(1P')	100,2(15)		
O(3P')-Cl(1)-O(1P')	117,0(10)		
O(1P)-Cl(1)-O(1P')	22,5(11)		
O(2P)-Cl(1)-O(2P')	24,3(12)		
O(3P')-Cl(1)-O(2P')	107,9(8)		
O(1P)-Cl(1)-O(2P')	114,1(17)		
O(1P')-Cl(1)-O(2P')	108,8(10)		
O(2P)-Cl(1)-O(4P)	114,4(8)		
O(3P')-Cl(1)-O(4P)	86,3(12)		
O(1P)-Cl(1)-O(4P)	112,7(9)		
O(1P')-Cl(1)-O(4P)	106,8(15)		
O(2P')-Cl(1)-O(4P)	129,1(15)		
O(2P)-Cl(1)-O(4P')	90,7(14)		
O(3P')-Cl(1)-O(4P')	107,3(10)		
O(1P)-Cl(1)-O(4P')	121,6(16)		

Tabela 3– Parâmetros térmicos de deslocamento anisotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o complexo (7). O fator exponencial do deslocamento anisotrópico tem a forma: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cu(1)	42(1)	34(1)	35(1)	-2(1)	12(1)	-3(1)
Cu(2)	54(1)	34(1)	46(1)	-2(1)	18(1)	-3(1)
P(1)	42(1)	53(1)	42(1)	1(1)	11(1)	3(1)
O(1)	40(3)	26(2)	57(3)	1(2)	12(2)	-1(2)
O(2)	55(3)	74(4)	76(4)	-1(3)	28(3)	9(3)
O(3)	50(3)	52(3)	63(3)	-6(2)	20(2)	0(2)
O(4)	43(3)	49(3)	50(3)	0(2)	10(2)	-1(2)
O(5)	70(3)	59(3)	43(3)	8(2)	9(3)	-11(3)
O(20)	55(3)	47(3)	41(3)	3(2)	21(2)	10(2)
O(51)	94(4)	104(5)	53(4)	-23(3)	33(3)	-5(3)
O(52)	79(4)	92(5)	93(5)	-22(4)	38(4)	-32(4)
N(1)	53(3)	27(3)	37(3)	0(2)	17(3)	0(2)
N(5)	60(4)	28(3)	48(3)	-3(3)	24(3)	-8(3)
N(12)	59(4)	36(3)	31(3)	0(2)	17(3)	-7(3)
N(32)	81(5)	38(3)	59(4)	-2(3)	33(4)	-5(3)
N(42)	63(4)	48(4)	47(4)	8(3)	20(3)	5(3)
N(50)	47(4)	83(5)	53(4)	-12(4)	13(3)	2(4)
C(2)	38(4)	43(4)	56(5)	8(3)	20(3)	2(3)
C(3)	50(4)	45(4)	39(4)	-2(3)	18(3)	-10(3)
C(4)	50(4)	52(5)	51(4)	-1(3)	19(3)	-12(3)
C(11)	80(5)	23(4)	42(4)	1(3)	30(4)	-2(4)
C(13)	80(5)	43(4)	36(4)	-11(3)	18(4)	-20(4)
C(14)	82(6)	62(6)	47(5)	-8(4)	23(4)	-24(5)
C(15)	117(8)	48(5)	62(5)	-16(4)	38(6)	-31(6)
C(16)	109(7)	51(5)	67(6)	3(4)	46(5)	14(5)
C(17)	59(4)	40(4)	51(4)	4(3)	23(4)	14(3)
C(21)	58(4)	41(4)	23(3)	0(3)	13(3)	-2(3)
C(22)	59(5)	49(4)	24(3)	0(3)	19(3)	-1(4)
C(23)	58(4)	61(5)	43(4)	-9(4)	28(4)	-7(4)
C(24)	73(5)	54(5)	44(4)	-1(4)	24(4)	-16(4)
C(25)	86(6)	34(4)	46(4)	4(3)	23(4)	-3(4)
C(26)	56(4)	53(5)	39(4)	6(3)	5(3)	7(4)
C(27)	46(4)	47(4)	41(4)	-2(3)	14(3)	-1(3)
C(31)	96(6)	39(4)	57(5)	-6(4)	43(5)	-17(4)
C(33)	92(6)	59(6)	66(5)	-4(4)	39(5)	10(5)
C(34)	135(9)	36(5)	98(8)	0(5)	74(7)	11(5)
C(35)	185(12)	41(5)	99(8)	-11(5)	94(9)	-13(7)
C(36)	128(9)	43(5)	72(6)	-18(4)	49(6)	-23(5)
C(37)	78(5)	41(4)	51(4)	-7(4)	23(4)	-23(4)
C(41)	78(6)	40(4)	50(5)	8(3)	30(4)	3(4)
C(43)	81(6)	41(4)	52(5)	8(4)	21(4)	12(4)
C(44)	90(7)	74(6)	49(5)	2(4)	20(5)	-1(5)
C(45)	122(8)	85(7)	50(6)	16(5)	48(6)	20(6)
C(46)	85(6)	81(6)	70(6)	17(5)	49(5)	13(5)
C(47)	75(5)	35(4)	64(5)	2(4)	31(4)	-11(4)
C(51)	46(4)	55(5)	38(4)	6(4)	9(3)	0(3)
C(52)	74(5)	69(6)	42(5)	20(4)	15(4)	-14(4)
C(53)	67(5)	83(6)	36(4)	0(4)	19(4)	-13(5)

Continuação da Tabela 3– Parâmetros térmicos de deslocamento anisotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o complexo (7).

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(54)	36(4)	77(5)	47(4)	-5(4)	14(3)	1(4)
C(55)	46(4)	69(5)	42(4)	6(4)	12(3)	-7(4)
C(56)	55(4)	79(6)	33(4)	9(4)	17(3)	-10(4)
O(1W)	73(3)	74(4)	80(4)	24(3)	42(3)	13(3)
Cl(1)	70(1)	66(1)	61(1)	12(1)	15(1)	4(1)
O(1P)	111(11)	104(12)	62(7)	22(7)	-20(7)	-32(10)
O(1P')	61(11)	65(14)	150(2)	-14(15)	-14(12)	-5(10)
O(2P)	86(13)	141(15)	126(12)	88(11)	7(9)	-24(9)
O(2P')	41(10)	83(13)	160(2)	42(13)	-3(11)	14(9)
O(3P)	121(12)	209(17)	107(10)	75(11)	64(9)	76(11)
O(3P')	98(16)	190(2)	180(2)	132(18)	46(15)	-10(17)
O(4P)	134(13)	106(11)	136(14)	-14(10)	-43(10)	-9(10)
O(4P')	220(2)	250(3)	140(2)	-98(19)	56(17)	130(2)
O(2W)	127(18)	150(2)	72(14)	6(14)	47(13)	86(17)
O(2W')	350(6)	490(8)	300(6)	-160(6)	270(5)	-10(6)
O(3W)	55(12)	62(13)	140(2)	12(13)	14(12)	-9(9)
O(4W)	84(13)	64(12)	99(14)	40(11)	58(11)	28(10)
N(1S)	15(11)	110(2)	210(3)	100(2)	-31(15)	-20(12)
C(2S)	20(14)	90(3)	250(4)	20(3)	10(2)	-26(16)
C(3S)	90(2)	100(3)	120(3)	20(2)	30(2)	-70(2)

Tabela 4 - Coordenadas de hidrogênio ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o complexo (7).

	x	y	z	U(eq)
H(20)	6225	1791	211	57
H(2A)	2300	1698	1550	55
H(2B)	1552	1693	268	55
H(3)	2704	1145	42	54
H(4A)	2285	994	1934	62
H(4B)	1480	821	742	62
H(13)	7076	2417	2667	67
H(14)	7376	3169	3090	78
H(15)	5696	3613	2647	91
H(16)	3787	3313	1921	87
H(17A)	2825	2391	1849	60
H(17B)	2490	2640	735	60
H(23)	6530	2611	-220	62
H(24)	5785	3326	-763	69
H(25)	3771	3479	-1261	68
H(26)	2480	2933	-1165	65
H(27A)	3032	1814	-741	56
H(27B)	2076	2183	-838	56
H(33)	6628	-130	2113	85
H(34)	6463	-833	1375	98
H(35)	4601	-1074	135	116
H(36)	2879	-656	-220	94
H(37A)	2590	360	-92	70

Continuação da Tabela 4 - Coordenadas de hidrogênio ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o complexo (7).

	x	y	z	U(eq)
H(37B)	2002	6	397	70
H(43)	6301	803	4668	72
H(44)	5877	816	6178	89
H(45)	4050	546	6005	98
H(46)	2592	270	4310	88
H(47A)	2038	229	2308	69
H(47B)	3078	-100	2392	69
H(52)	8228	1266	6063	78
H(53)	9077	1840	7272	76
H(55)	9712	2485	4934	66
H(56)	8858	1894	3750	67
H(1WA)	7858	1500	902	87
H(1WB)	7927	1805	174	87
H(2WA)	-276	663	1822	136
H(3WA)	896	3505	-2196	115
H(3WB)	823	3918	-2219	115
H(4WA)	2294	-278	6159	91
H(4WB)	1231	22	5882	91
H(3S1)	2136	4169	694	162
H(3S2)	721	4114	282	162
H(3S3)	1478	3750	8	162

Tabela 5 - Ligações de hidrogênio para o complexo (7) [\AA e $^\circ$].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)
O(20)-H(20)...O(1W)	1,05	1,64	2,647(6)	158,5
O(1W)-H(1WA)...O(2)	0,82	2,13	2,762(7)	134,0
O(1W)-H(1WB)...O(4P)#1	0,86	2,49	3,159(18)	134,9
O(1W)-H(1WB)...O(4P)#1	0,86	2,38	2,924(16)	121,0
O(2W)-H(2WA)...O(3W)#2	0,73	2,63	3,08(3)	121,5
O(3W)-H(3WA)...O(52)#3	0,83	2,31	3,14(2)	175,4
O(3W)-H(3WB)...O(2W)#4	0,81	2,38	3,08(3)	145,5
O(4W)-H(4WA)...O(3)#5	0,87	2,25	3,124(17)	178,9

Operações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes: #1 $x+1,y,z$ #2 $x,-y+1/2,z+1/2$ #3 $x-1,y,z-1$; #4 $x,-y+1/2,z-1/2$ #5 $-x+1,-y,-z+1$

Nome: **LIANE MARCIA ROSSI**

Data de Nascimento: 20/07/1972

Local de Nascimento: Lajeado, RS – Brasil

FORMAÇÃO ACADÊMICA

- 1977 – 1985 1º Grau - Escola Estadual Érico Veríssimo, São José do Herval, RS e Escola Estadual Prof. Leopoldo Tietböhl, Porto Alegre, RS
- 1986 – 1988 2º Grau - Escola Estadual Florinda Tubino Sampaio, Porto Alegre, RS
- 1990 – 1994 Graduação em Engenharia Química – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS
- 1996 – 1997 Mestrado em Química – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, sob orientação do Prof. Dr. Ademir Neves (convertido em doutorado)
- 1997 - 2001 Doutorado em Química - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, sob orientação do Prof. Dr. Ademir Neves

EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL

- 1991 Iniciação Científica (FAPERGS) – orientadora Profª. Yeda Pinheiro Dick – Inibição da Ação Catalítica de Tiol-enzimas por Complexos Metálicos de Ação Carcinostática. UFRGS, Porto Alegre, RS
- 1992 Iniciação Científica (CNPq/PROPESP) - orientadora Profª. Yeda Pinheiro Dick – o mesmo. UFRGS, Porto Alegre, RS
- 1993 Estágio Curricular – Departamento de Produção, supervisão Eng. Químico Renato Morandi, SYNTEKO Produtos Químicos SA, Gravataí, RS
- 1994 Analista de Métodos e Processos – Departamento de Produção, SYNTEKO Produtos Químicos SA, Gravataí, RS
- Monitoria – Disciplinas Operações Unitárias de Engenharia Química III e IV, UFRGS, Porto Alegre, RS
- 1995 Engenheiro de Projetos - Departamento de Projetos, SYNTEKO Produtos Químicos SA, Gravataí, RS
- 1999 Estágio de Docência – Disciplina Química Básica I (QMC 5104) (99/1 e 99/2) – Departamento de Química, UFSC.
- 2000 Estágio na Technische Universität Darmstadt, Darmstadt, Alemanha (maio a setembro) no grupo do Prof. Dr. Wolfgang Haase.

Note

Crystal structure, spectral and magnetic properties of a new (μ -acetate) (μ -alkoxide) dicopper(II) complex as a model for tyrosinase

Ademir Neves^{a,*}, Liane M. Rossi^a, Ivo Vencato^a, Valderes Drago^b, Wolfgang Haase^c,
Rüdiger Werner^c

^a Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-900 Florianópolis SC, Brazil

^b Departamento de Física, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-900 Florianópolis SC, Brazil

^c Institut für Physikalische Chemie, Technische Hochschule Darmstadt, D-6100 Darmstadt, Germany

Received 9 October 1997; received in revised form 7 January 1998; accepted 16 February 1998

Abstract

The synthesis, the X-ray crystal structure and the spectroscopic and magnetic properties of a new (μ -acetate) (μ -alkoxide) dicopper(II) complex with the dinucleating ligand *N,N',N,N'*-bis[(2-hydroxybenzyl)(methylpyridyl)]-2-ol-1,3-propanediamine ($H_3bbppnol$) are reported. Both copper(II) ions have distorted octahedral CuN_2O_4 surroundings. This complex represents the first example of a binuclear (μ -acetate) (μ -alkoxide) copper(II) complex with octahedral geometry containing a phenol group coordinated axially to each copper(II) ion without deprotonation (average $Cu(II)-OH_{phenol}$ distance, 2.44 Å). © 1998 Elsevier Science S.A. All rights reserved.

Keywords: Copper complexes; Alkoxide-bridged complexes; Crystal structures; Enzyme complexes; Dinuclear complexes

1. Introduction

The coordination chemistry of binuclear copper(II) complexes has been the subject of extensive investigation relating to the synthesis of model compounds for the active sites of metalloenzymes, such as hemocyanin and tyrosinase [1]. Tyrosinase is a monooxygenase found in microorganisms, plants and animals, which catalyses the *o*-hydroxylation of monophenols to *o*-diphenols and the further oxidation of these to *o*-quinones [2]. Wilcox et al. [3] proposed the structural mechanism for hydroxylation and oxidation catalysis of phenol to form *o*-quinones by tyrosinase. It has been suggested that $Cu(II)$ -phenolic substrate interactions are required for the enzymatic hydroxylation mechanism. Moreover, a phenol binding to oxy-tyrosinase in an axial fashion has been proposed as an intermediate substrate on the basis of the structure of a mononuclear $Cu(II)$ -phenol complex [4]. Here we present the synthesis and full characterization of the new $[Cu_2(H_2bbppnol)(OAc)(H_2O)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ complex (**1**), which contains uncommon phenol groups coordinated axially to the copper(II) ions in the protonated

(OH) form, as a relevant model for the intermediate tyrosinase-substrate.

2. Experimental

2.1. Synthesis of the complex $[Cu_2(H_2bbppnol)(OAc)(H_2O)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ (**1**)

A solution of the ligand *N,N',N,N'*-bis[(2-hydroxybenzyl)(methylpyridyl)]-2-ol-1,3-propanediamine ($H_3bbppnol$) [5] (2 mmol) in 20 ml of methanol was added to a solution of $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$ (4 mmol) in 40 ml of methanol with stirring. The dark green solution was heated to 60°C, solid $(C_2H_5)_4NCl \cdot H_2O$ (2 mmol) was added and the solution was concentrated to about 30 ml. After standing the solution at room temperature for about 1 week, crystals suitable for X-ray crystallography were obtained. *Anal.* Calc. for $C_{31}H_{42}N_4O_9Cl_2Cu_2$: C, 45.92; H, 5.22; N, 6.91. Found: C, 45.80; H, 5.31; N, 6.76%. The crystals were friable upon removal from the solvent; therefore a single crystal of **1** was isolated in a glass capillary tube, which was sealed immediately for X-ray analysis.

* Corresponding author. Tel.: +55-48-231 9466; fax: +55-48-231 9711; e-mail: neves@cfm.ufsc.br

2.2. Physical methods

Elemental analysis was performed on a Perkin-Elmer 2400 analyzer. The IR spectrum was recorded with a KBr pellet in the range 4000–400 cm^{-1} on a Perkin-Elmer model 781 spectrometer. The solution electrical conductivity was measured with a Digimed conductivity bridge, type CD-21, with solute concentration of $\sim 10^{-3}$ M. Electronic absorption spectra and reflectance spectra were obtained on a Perkin-Elmer L19 spectrophotometer. Magnetic susceptibility measurements were performed on a polycrystalline sample of the complex over the temperature range from 4.4 to 300.1 K with a Faraday-type magnetometer; details of the apparatus have been described elsewhere [6]. Diamagnetic corrections were applied in the usual manner with the use of tabulated Pascal constants [7].

2.3. X-ray structural characterization of 1

The complex $[\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_9\text{Cu}_2\text{Cl}_2]$ (**1**), MW = 812.67, crystallizes in the monoclinic system, space group $P2_1/c$ (no. 14) with $a = 15.050(3)$, $b = 22.447(5)$, $c = 11.843(2)$ Å, $\beta = 100.71(3)^\circ$, $V = 3931.2(13)$ Å³, $Z = 4$, $D_c = 1.373$ Mg m^{-3} , $\mu = 1.269$ mm^{-1} , $T = 295(2)$ K, $R = 0.092$ and $wR2 = 0.279$.

A crystal of **1** was mounted on a CAD4 diffractometer for data collection at room temperature with graphite-monochromated Mo K α radiation, $\lambda = 0.71073$ Å. Cell dimensions are based on the setting angles of 25 reflections with θ range from 8.33° to 14.03°. The intensities of 7389 reflections were estimated from $\omega/2\theta$ scans in the range $0^\circ < 2\theta < 50^\circ$, corrected for Lp effects and for absorption (Gaussian, maximum 0.8405, minimum 0.7117) [8]. Averaging gave 4943 unique reflections ($R_{\text{int}} = 0.022$). Refinement was done on F^2 for all reflections, except for 2172 with very negative F^2 ; 2909 were considered observed with $I > 2\sigma(I)$. The structure solved by direct methods with SHELXS-97 [9] revealed all non-H atoms. All non-H atoms were refined anisotropically for

442 parameters on F^2 with $w = [\sigma^2(F_o^2) + (0.1784P)^2 + 22.53P]^{-1}$ where $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2F_c^2)/3$. The final agreement index was $R[I > 2\sigma(I)] = 0.092$. The quality of the refinement was limited by the intrinsic quality of the data, which present a large number of reflections with potential systematic errors, and by the disordered Cl counterions. The sp^3 H atoms rode on their parent C atoms with $\text{C-H} = 0.96$ Å and $U(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$; for sp^2 , $\text{C-H} = 0.95$ Å and $U(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$. The H atoms of the water molecules were not found. Scattering factors and anomalous dispersion corrections were those incorporated in the least-squares refinement program SHELXL-97 [10].

3. Results and discussion

3.1. Synthesis and IR spectrum

The reaction of $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ with the ligand $\text{H}_3\text{bbppnol}$ in the presence of $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{NCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ in methanol affords blue crystals of $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{bbppnol})(\text{OAc})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**1**) which are friable upon removal from the solvent. The complex exhibits 1:2 electrolyte behavior in solution ($A_M = 180 \Omega^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ in acetonitrile at 25°C). The IR spectrum of **1** shows $\nu_a(\text{COO}^-)$ and $\nu_s(\text{COO}^-)$ at 1568 and 1454 cm^{-1} respectively. The splitting between $\nu_a(\text{COO}^-)$ and $\nu_s(\text{COO}^-)$ is 114 cm^{-1} , indicating that the carboxylate group bridges between the two Cu(II) ions.

3.2. Crystal and molecular structure

Fig. 1 shows a ZORTEP [11] view of the $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{bbppnol})(\text{OAc})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ cation in crystals of **1**. Selected bond distances and angles are given in Table 1. The structure of **1** reveals that the two copper centers are bridged by an alkoxide oxygen atom of the $\text{H}_2\text{bbppnol}^-$ ligand and by an additional bidentate acetate, to form a double-bridged binuclear core. The geometry around the two Cu(II) ions is

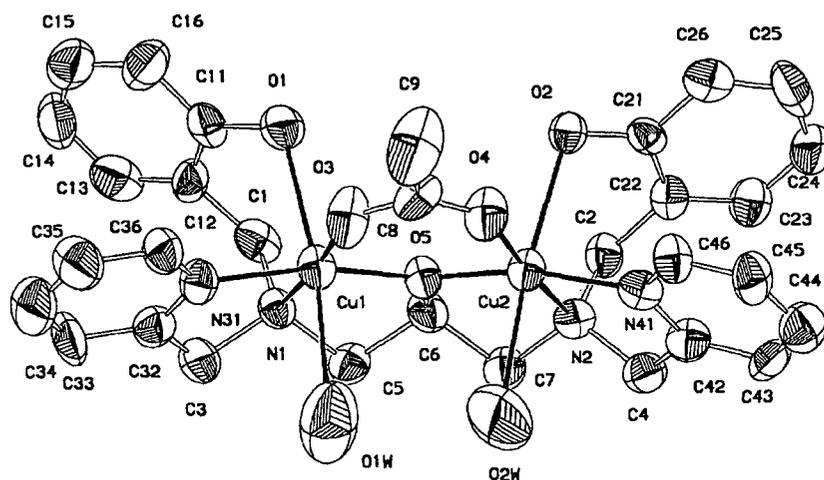


Fig. 1. X-ray structure of **1**, showing the atom labeling scheme, at 50% probability level.

Table 1
Selected distances (Å) and angles (°) for 1

Cu1–O5	1.885(8)
Cu1–O3	1.947(10)
Cu1–N31	1.993(11)
Cu1–N1	2.024(11)
Cu1–O1	2.433(10)
Cu1–O1W	2.695(17)
Cu2–O5	1.896(9)
Cu2–O4	1.934(10)
Cu2–N41	1.998(12)
Cu2–N2	2.045(11)
Cu2–O2	2.445(9)
Cu2–O2W	2.769(16)
O5–Cu1–O3	98.1(4)
O5–Cu1–N31	166.1(4)
O3–Cu1–N31	93.9(5)
O5–Cu1–N1	84.6(4)
O3–Cu1–N1	174.0(5)
N31–Cu1–N1	84.1(5)
O5–Cu1–O1	98.4(4)
O3–Cu1–O1	88.7(4)
N31–Cu1–O1	88.8(4)
N1–Cu1–O1	85.6(4)
O5–Cu1–O1W	91.7(4)
O3–Cu1–O1W	89.0(5)
N31–Cu1–O1W	81.5(5)
N1–Cu1–O1W	96.3(5)
O1–Cu1–O1W	169.9(4)
O5–Cu2–O4	97.0(4)
O5–Cu2–N41	165.8(4)
O4–Cu2–N41	94.6(5)
O5–Cu2–N2	85.3(4)
O4–Cu2–N2	174.4(5)
N41–Cu2–N2	83.9(5)
O5–Cu2–O2	98.4(4)
O4–Cu2–O2	87.8(4)
N41–Cu2–O2	90.1(4)
N2–Cu2–O2	86.8(4)
O5–Cu2–O2W	92.9(5)
O4–Cu2–O2W	84.5(6)
N41–Cu2–O2W	80.1(5)
N2–Cu2–O2W	100.6(6)
O2–Cu2–O2W	167.0(5)

identical and best considered as a highly distorted octahedron. The equatorial plane consists of one amine and one pyridyl nitrogen atom, one acetate and one alkoxide oxygen atom, where atoms of the same type occupy the *cis*-positions with respect to each other. The Cu–N_{amine} (2.02(1), 2.04(1) Å), Cu–N_{pyridyl} (1.99(1), 2.00(1) Å), Cu–O_{alkoxide} (1.885(8), 1.896(9) Å) and Cu–O_{acetate} (1.95(1), 1.93(1) Å) bond lengths agree very well with those found in a similar coordinated square planar Cu(II) ion [12]. A coordinated water molecule (Cu1–Ow1 = 2.70(2) Å, Cu2–Ow2 = 2.77(2) Å) and a protonated oxygen atom of the phenol group (Cu1–OH_{phenol} = 2.43(1) Å, Cu2–OH_{phenol} = 2.445(9) Å) in axial positions, complete the coordination sphere of each copper center. A water molecule coordinated in axial position with similar Cu–Ow bond distance has been reported in an octahedral distorted complex (Cu–Ow = 2.71(2) Å) [13]. The

Cu–OH_{phenol} bond distances are very similar to those reported for a mononuclear six-coordinated complex [14] (Cu–OH_{phenol} = 2.449(6) and 2.494(6) Å) where two phenol groups are coordinated axially to the Cu(II) ion without deprotonation. In fact, the oxygen atoms of the water molecules and the phenol groups interact weakly with the metallic orbitals since the observed distances are too long, resulting in a distorted '4 + 2' geometry favored as a result of the Jahn–Teller effect for a Cu(II) ion, a d⁹ system. Interestingly, although a great number of binuclear Cu(II)-phenolate complexes is known [1,4,14,15], no binuclear (μ-acetate)(μ-alkoxide) Cu(II) complex with a phenol coordinated axially to each metal ion has yet been reported to the best of our knowledge. The Cu1–Cu2 distance and the Cu1–O–Cu2 angle in the present complex are 3.40(1) Å and 127.9(5)° respectively, which are similar to the Cu–Cu distance of 3.42 Å and the Cu–O–Cu angle of 128.8° found in the related [Cu₂(P1-O⁻)(OAc)]²⁺ complex [16], (P1-O⁻ = 1,3-bis[bis(2-pyridylmethyl)amino]propanolate), in which the Cu(II) ions adopt square-pyramidal geometries.

The two Cl counterions are disordered in three sites with equal occupation factors of 2/3. They are hydrogen bonded to two coordinated water molecules and to two solvate water molecules, which are acceptors of H-bonds from two phenol O atoms of another complex molecule generated by the symmetry operation $x, y, 1 - z$ (Fig. 2). It is worth noting that the H atoms of O1 and O2 were clearly found by difference maps. They are donors of two H-bonds with the distances and angles O1–H10⋯O3wⁱ (O1⋯3wⁱ 2.89(1) Å, O1–H10 1.10 Å, O1–H10⋯O3wⁱ 172.6°) and O2–H20⋯O4wⁱ (O2⋯4wⁱ 2.90(1) Å, O2–H20 1.13 Å, O2–H20⋯O4wⁱ 156.7°), where *i* represents the operation $x, y, 1 + z$.

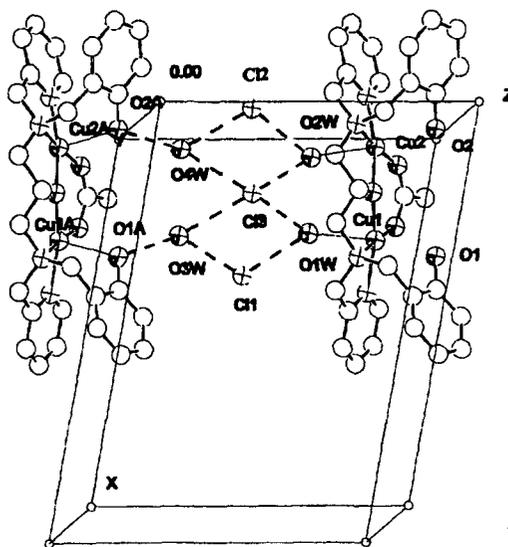


Fig. 2. Projection of the H-bonding scheme of [Cu₂(H₂bbppnol)-(OAc)(H₂O)₂]Cl₂·2H₂O (1). The molecule with atoms Cu1a and Cu2a was generated by the symmetry operation $x, y, z - 1$. The H atoms were omitted for clarity.

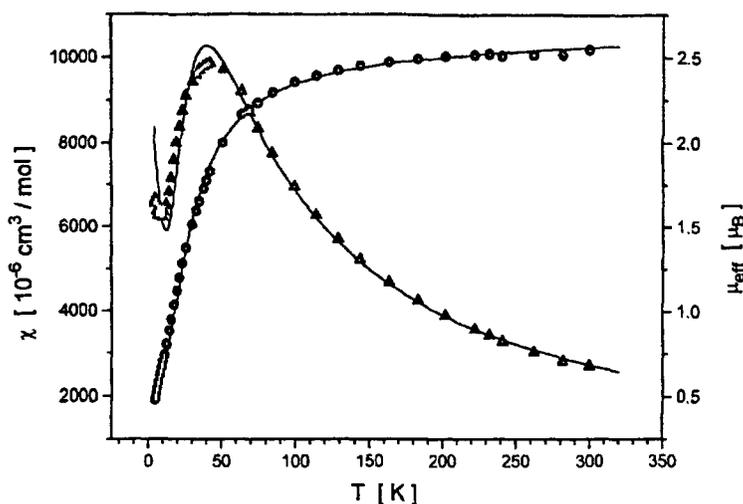


Fig. 3. Magnetic susceptibility (left scale) and effective magnetic moment (right scale) for the complex.

3.3. Electronic and reflectance spectra

The reflectance spectrum of **1** exhibits a broad ligand-field band around 663 nm. However, in acetonitrile solutions two ligand-field bands at 669 nm ($\epsilon = 364 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) and at 448 nm ($\epsilon = 285 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) were observed, indicating structural modifications in the complex. On the other hand, it is worth noting that in water solutions, only one ligand-field band at 664 nm ($\epsilon = 193 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), similar to the solid state spectrum, has been observed. From this information, we conclude that the $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{bbppnol})(\text{OAc})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ ion complex can be obtained in aqueous solution without changing the coordination sphere at the copper centers.

3.4. Magnetic properties

The magnetic susceptibility measurement on a powder sample of **1** between 4.4 and 300.1 K shows that the two Cu(II) ions are coupled antiferromagnetically (Fig. 3). The data were fitted based on an isotropic Heisenberg model, $\mathcal{H} = -2JS_1S_2$ ($S_1 = S_2 = 1/2$), using the following parameters: $g = 2.1$ (fixed); $J = -25 \text{ cm}^{-1}$; % imp = 5.7%; $\text{TIP} = 60.0 \times 10^{-6} \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ (fixed). The low magnitude of J indicates a weak antiferromagnetic interaction between the two Cu(II) ions. A meaningful comparison of magnetostructural data can only be made among complexes having essentially the same geometry at the metal centers [17]. However, no structurally similar (μ -acetate) (μ -alkoxide) complexes with octahedral copper(II) centers could be found for magnetostructural correlations with complex **1**. According to the theoretical predictions made by Hoffmann and coworkers [18], when the copper(II) ions are linked by alkoxide oxygen and acetate ion, as in the present case, the energies of the symmetric (φ_s) and the antisymmetric (φ_a) combinations of the two magnetic orbitals are lifted by the acetate and alkoxide bridges, respectively, which act in a

countercomplementary way, resulting in the diminished energy separation of φ_a and φ_s . Thus, the low antiferromagnetism of complex **1** is expected.

4. Conclusions

We have shown for the first time that in the binuclear $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{bbppnol})(\text{OAc})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**1**) complex, the terminal phenol groups of $\text{H}_3\text{bbppnol}$ are coordinated axially to the Cu(II) centers without deprotonation, with long Cu–O_{phenol} bond contacts, and this structure is stable in aqueous solution. These structural data are in agreement with the proposal, pointed out by Masuda et al. [4], that an axial interaction of phenol substrate to oxy-tyrosinase could be present in the mechanism for hydroxylation of monophenols carried out by tyrosinase.

Finally, the preparation, structural characterization and detailed magnetochemical studies of the μ -N₃, μ -OH and μ -NO₂ derivatives of **1** are in progress in our laboratory and will be the subject of future reports.

5. Supplementary material

Tables of crystal data, bond distances and angles, anisotropic thermal parameters, hydrogen atom positions are available at the Cambridge Structural Database (CSD), 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK.

Acknowledgements

This work was supported by grants from CNPq, FINEP, and PRONEX (Brazil) and KFA (Germany).

References

- [1] T.N. Sorrel, *Tetrahedron* 45 (1989) 3; N. Kitajima, Y. Moro-oka, *Chem. Rev.* 94 (1994) 737; K.D. Karlin, Z. Tyeklár, *Bioinorganic Chemistry of Copper*, Chapman and Hall, New York, 1993; M. Réglér, C. Jorand, B. Waegell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1990) 1752.
- [2] K.D. Karlin, Y. Gultneh, *J. Chem. Educ.* 62 (1985) 983.
- [3] D.E. Wilcox, A.G. Porras, Y.T. Hwang, K. Lerch, M.E. Winkler, E.I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 4015.
- [4] H. Masuda, A. Odani, O. Yamauchi, *Inorg. Chem.* 28 (1989) 624.
- [5] A. Neves, S.M.D. Erthal, V. Drago, K. Griesar, W. Haase, *Inorg. Chim. Acta* 197 (1992) 121.
- [6] L. Merz, W. Haase, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1980) 875.
- [7] C.J. O'Connor, *Prog. Inorg. Chem.* 29 (1982) 203.
- [8] C.K. Fair, MOLEN, an interactive intelligent system for crystal structure analysis, Enraf-Nonius, Delft, 1990.
- [9] G.M. Sheldrick, SHELXS97, program for the solution of crystal structures, University of Göttingen, Germany, 1997.
- [10] G.M. Sheldrick, SHELXS97, program for the refinement of crystal structures, University of Göttingen, Germany, 1997.
- [11] L. Zsolnai, ZORTEP, an interactive ORTEP program, University of Heidelberg, Germany, 1996.
- [12] J.H. Satcher, Jr., M.W. Droege, T.J.R. Weakley, R.T. Taylor, *Inorg. Chem.* 34 (1995) 3317.
- [13] S. Schindler, D.J. Szalda, C. Creutz, *Inorg. Chem.* 31 (1992) 2255.
- [14] A. Neves, I. Vencato, C.N. Verani, *Acta Crystallogr. C* 52 (1996) 1648.
- [15] J.C. Jeffery, J.P. Maher, C.A. Otter, P. Thornton, M.D. Ward, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1995) 819; H. Adams, N.A. Bailey, I.K. Campbell, D.E. Fenton, Q.-Y. He, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1996) 2233; R. Uma, R. Viswanathan, M. Palaniandavar, M. Lakshminarayanan, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1994) 1219.
- [16] N.N. Murthy, K.D. Karlin, I. Bertini, C. Luchinat, *J. Am. Chem. Soc.* 119 (1997) 2156.
- [17] S. Meenakumari, S.K. Tiwari, A.R. Chakravarty, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1993) 2175.
- [18] P.J. Hay, J.C. Thibeault, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 4884.

Synthesis, structure and properties of the first dinuclear copper(II) complex as a structural model for the phenolic intermediate in tyrosinase–cresolase activity

Ademir Neves ^{a,*}, Liane M. Rossi ^a, Adolfo Horn Jr. ^a, Ivo Vencato ^a, Adailton J. Bortoluzzi ^a, César Zucco ^a, Antônio S. Mangrich ^b

^a Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, CEP-88040-900 Florianópolis, SC, Brazil

^b Departamento de Química, Universidade Federal do Paraná, CEP-81531-970 Curitiba, PR, Brazil

Received 8 March 1999

Abstract

The synthesis, X-ray crystal structure and spectroscopic and electrochemical properties of the new dinuclear copper(II) complex $[\text{Cu}_2(\text{Hbtppnol})\text{CH}_3\text{COO}](\text{ClO}_4)_2$ (**1**), employing the novel unsymmetric dinucleating ligand *N*-(2-hydroxybenzyl)-*N,N',N'*-tris(2-pyridylmethyl)-1,3-diaminopropan-2-ol ($\text{H}_2\text{btppnol}$), are presented. This complex could be a relevant model for the axial interaction of a phenolic substrate to tyrosinase during cresolase activity. © 1999 Elsevier Science S.A. All rights reserved.

Keywords: Crystal structures; Copper(II) complexes; Alkoxide-bridged complexes; Dinuclear complexes; Unsymmetric ligand

The rational design of ligands that can induce asymmetry in binuclear copper complexes is a desirable strategy for developing a more complete understanding of the structure of tyrosinase, as well as its spectroscopic and chemical reactivity properties. During past years much of what has been inferred about the tyrosinase active site was obtained from correlations to hemocyanin, for which the crystal structure of the active site was already available [1,2]. Based on spectral similarities of the coupled dinuclear copper centers in both enzymes [3], and in view of the recent crystal structure of the plant catechol oxidase [4], it becomes apparent that tyrosinase and hemocyanin have similar active sites with two copper ions (Cu_A and Cu_B) coordinated by three histidines each. Moreover, in both enzymes one of the six histidines is involved in a thioether bond [2,4]. Nevertheless, the coupled binuclear copper site in tyrosinase is accessible to substrates, while that in hemocyanin is not [5,6]. In the cresolase cycle, a monophenol binds to the axial position of one of the copper centers of tyrosinase prior to catalytic activation. The coordination sphere around the copper ions, in such an intermediate, is unsymmetric, where we can suppose that there are three histidine residues bonded to one copper, as in hemo-

cyanins, and the other copper is coordinated by one tyrosine and three histidine residues [5,6]. Galactose oxidase is another interesting Cu(II) enzyme that weakly binds a tyrosine residue at 2.68 Å in the axial position of the copper center [7].

In the past few years, a limited number of unsymmetric dicopper complexes based on unsymmetric ligands have been published [8–14]. Using the 1,3-diamino-2-propanol unit as a central skeleton, as in recent work with the symmetric ligand $\text{H}_3\text{bbppnol}$ [15], we sought to synthesize an unsymmetric dinucleating ligand that provides, besides the bridging alkoxo group, three nitrogen donor atoms to one copper center and two nitrogen atoms and an oxygen atom from a phenol group to the other copper center. Our interest in designing such a ligand was to obtain a structural asymmetry in the complex, as well as to maintain a Cu(II)–phenolic oxygen axial interaction (as in the previous work [15]), which is proposed in the mechanistic hypotheses for the enzymatic hydroxylation of monophenols promoted by tyrosinase. We now report the synthesis and characterization of the ligand *N*-(2-hydroxybenzyl)-*N,N',N'*-tris(2-pyridylmethyl)-1,3-diaminopropan-2-ol ($\text{H}_2\text{btppnol}$) and its first dinuclear copper(II) complex $[\text{Cu}_2(\text{Hbtppnol})\text{CH}_3\text{COO}](\text{ClO}_4)_2$ (**1**).

The ligand $\text{H}_2\text{btppnol}$ was prepared in good yield by condensation of *N,N*-bis(2-pyridylmethyl)-1,3-diaminopropan-

* Corresponding author. Tel.: +55-48-331 9466/9219; Fax: +55-48-331 9711; E-mail: ademir@qmc.ufsc.br

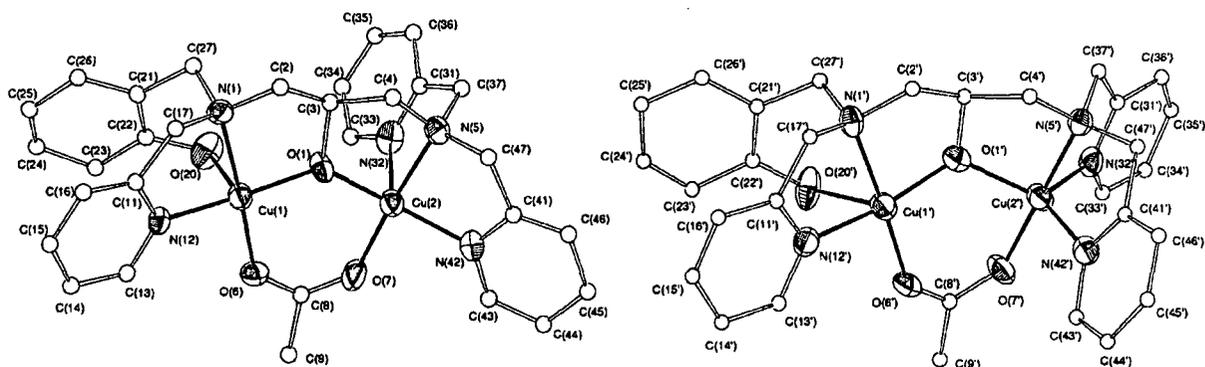
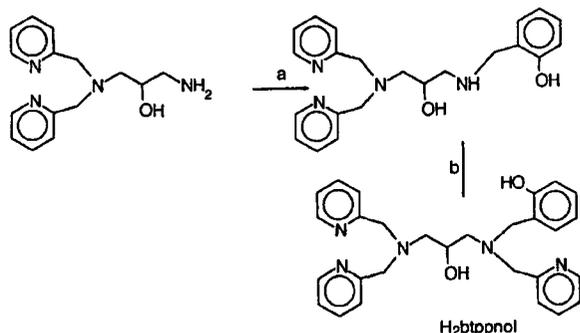


Fig. 1. View of the molecular structures of the isomers of the $[\text{Cu}_2(\text{Hbtppnol})(\text{CH}_3\text{COO})]^{2+}$ complex cation with numbering scheme. Selected bond lengths (Å) and angles ($^\circ$) for **1a** and **1b**: Cu(1)–O(1) 1.882(10), Cu(1')–O(1') 1.853(10), Cu(1)–O(6) 1.944(11), Cu(1')–O(6') 1.853(10), Cu(1)–N(12) 1.956(13), Cu(1')–N(12') 1.963(14), Cu(1)–N(1) 2.043(12), Cu(1')–N(1') 2.042(12), Cu(1)–O(20) 2.504(10), Cu(1')–O(20') 2.499(10), Cu(2)–O(7) 1.888(12), Cu(2')–O(7') 1.932(11), Cu(2)–O(1) 1.891(10), Cu(2')–O(1') 1.993(11), Cu(2)–N(42) 2.005(13), Cu(2')–N(42') 2.053(12), Cu(2)–N(5) 2.061(12), Cu(2')–N(5') 2.008(12), Cu(2)–N(32) 2.211(12), Cu(2')–N(32') 2.027(12), Cu(1)–Cu(1)–O(6) 96.4(5), O(1)–Cu(1)–N(12) 161.1(5), O(6)–Cu(1)–N(12) 95.4(5), O(1)–Cu(1)–N(1) 85.2(4), O(6)–Cu(1)–N(1) 172.9(5), N(12)–Cu(1)–N(1) 84.9(5), O(1)–Cu(1)–O(20) 97.6(5), O(6)–Cu(1)–O(20) 86.7(4), N(12)–Cu(1)–O(20) 97.8(4), N(1)–Cu(1)–O(20) 86.2(4), O(1)–Cu(1)–Cu(2) 24.9(3), O(6)–Cu(1)–Cu(2) 71.6(4), N(12)–Cu(1)–Cu(2) 161.1(4), N(1)–Cu(1)–Cu(2) 109.7(3), O(20)–Cu(1)–Cu(2) 95.1(3), Cu(1)–O(1)–Cu(2) 130.6(5) $^\circ$, O(1')–Cu(1')–O(6') 96.0(5), O(1')–Cu(1')–N(12') 164.6(5), O(6')–Cu(1')–N(12') 97.7(5), O(1')–Cu(1')–N(1') 85.0(4), O(6')–Cu(1')–N(1') 173.6(5), N(12')–Cu(1')–N(1') 82.2(5), O(1')–Cu(1')–O(20') 106.0(5), O(6')–Cu(1')–O(20') 85.0(4), N(12')–Cu(1')–O(20') 82.4(4), N(1')–Cu(1')–O(20') 88.7(4), O(1')–Cu(1')–Cu(2') 28.4(3), O(6')–Cu(1')–Cu(2') 69.5(4), N(12')–Cu(1')–Cu(2') 158.6(4), N(1')–Cu(1')–Cu(2') 112.5(3), O(20')–Cu(1')–Cu(2') 112.3(3), O(7)–Cu(2)–O(1) 97.8(5), O(7)–Cu(2)–N(42) 92.5(5), O(1)–Cu(2)–N(42) 150.6(5), O(7)–Cu(2)–N(5) 175.1(5), O(1)–Cu(2)–N(5) 84.9(5), N(42)–Cu(2)–N(5) 83.2(5), O(7)–Cu(2)–N(32) 102.1(6), O(1)–Cu(2)–N(32) 92.9(5), N(42)–Cu(2)–N(32) 111.8(5), N(5)–Cu(2)–N(32) 81.7(5), O(7)–Cu(2)–Cu(1) 73.1(4), O(1)–Cu(2)–Cu(1) 24.8(3), N(42)–Cu(2)–Cu(1) 149.1(4), N(5)–Cu(2)–Cu(1) 109.6(4), N(32)–Cu(2)–Cu(1) 98.1(4), O(7')–Cu(2')–O(1') 94.1(5), O(7')–Cu(2')–N(5') 179.2(5), O(1')–Cu(2')–N(5') 86.0(5), O(7')–Cu(2')–N(32') 96.0(5), O(1')–Cu(2')–N(32') 122.8(5), N(5')–Cu(2')–N(32') 83.3(5), O(7')–Cu(2')–N(42') 98.5(5), O(1')–Cu(2')–N(42') 115.0(5), N(5')–Cu(2')–N(42') 82.2(5), N(32')–Cu(2')–N(42') 118.8(5), O(7')–Cu(2')–Cu(1') 72.5(4), O(1')–Cu(2')–Cu(1') 26.2(3), N(5')–Cu(2')–Cu(1') 107.8(4), N(32')–Cu(2')–Cu(1') 138.1(4), N(42')–Cu(2')–Cu(1') 102.9(4), Cu(1')–O(1')–Cu(2') 125.6(5) $^\circ$.



Scheme 1. Synthesis of the ligand $\text{H}_2\text{btppnol}$: reagents and conditions: (a) (i) salicylaldehyde/MeOH, (ii) $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$, (iii) HCl; (b) (i) 2-(chloromethyl)pyridine hydrochloride/ $\text{H}_2\text{PO}_4/\text{H}_2\text{O}$, (ii) MeOH/ Δ .

2-ol [16] with salicylaldehyde followed by reduction with NaBH_4 and alkylation with 2-(chloromethyl)pyridine hydrochloride, in accordance with the route shown in Scheme 1¹. Reaction of $\text{H}_2\text{btppnol}$ in methanol with copper(II) acetate monohydrate (2 equiv.), in the presence of sodium perchlorate, affords the stable cation complex, $[\text{Cu}_2(\text{Hbtppnol})\text{CH}_3\text{COO}](\text{ClO}_4)_2$ (**1**). (**Caution!** Perchlorate salts of metal complexes with organic ligands are potentially explosive.) Crystals suitable for X-ray crystallography analysis were obtained by recrystallization from an acetonitrile/ethyl ace-

¹ All new compounds gave satisfactory IR, NMR results.

tate solution. Yield 40%. Anal. Calc. for $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_{12}\text{Cl}_2\text{Cu}_2$: C, 42.21; H, 3.90; N, 8.20. Found: C, 41.49; H, 3.88; N, 8.13%.

The X-ray crystal structure² of **1** consists of two crystallographically independent dinuclear complex cations $[\text{Cu}_2(\text{Hbtppnol})\text{CH}_3\text{COO}]^{2+}$, **1a** and **1b** (Fig. 1), and four perchlorate anions. Complexes **1a** and **1b** are geometrical isomers with two distinct conformational configurations. In both complexes, the asymmetry of the ligand leads to two distinct copper centers linked by the alkoxide group of

² Crystal data: $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{Cu}_2\text{N}_5\text{O}_{12}$, $M = 853.59$, monoclinic, space group $P2_1$, $a = 13.127(3)$, $b = 14.134(3)$, $c = 19.120(4)$ Å, $\beta = 102.48(3)^\circ$, $V = 3463.7(1.2)$ Å³, $Z = 4$, $T = 293(2)$ K, $D_c = 1.637$ g cm⁻³, $F(000) = 1744$, $\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073$ Å, $\mu = 14.52$ cm⁻¹, $\omega/2\theta$ scan, 6371 unique reflections, final $R1 = 0.0694$ for 3536 with $F > 4\sigma(F)$, $R1 = 0.1858$, $wR2 = 0.1985$ and $\text{GOF} = 0.940$ for all 6371 data. The structure was solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares methods using SHELXS97 and SHELXL97 programs [19,20], respectively. Non-hydrogen atoms were refined anisotropically, except for all oxygen atoms of the perchlorate groups, which were refined with isotropic thermal parameters. Two independent perchlorate ions were found disordered. For them a rotational disorder could be modeled. Hydrogen atoms were placed at idealized positions using standard geometric criteria. The highest residual was 1.90 e Å⁻³ at 0.94 Å from Cu(1). The crystals of **1** showed low scattering capacity. The data collection was made on a CAD-4 diffractometer using $\omega/2\theta$ scan method. Data were reduced with HELENA [21] and empirical absorption correction (ψ scans) was performed with PLATON [22]. ZORTEP [23] was used to make a view of molecular structures. All calculations were carried out on a PC/Pentium II running Linux.

Hbtppnol⁻ and by an exogenous acetate ion. Both copper centers are in a distorted square pyramidal geometry. Tertiary amine N, pyridine N, alkoxo O and acetate O donor atoms occupy the basal positions in both copper centers, with the same atoms occupying the *cis* position with respect to each other. The bond distances and angles are in agreement with those found in copper(II) complexes with square planar and octahedral geometries, coordinated by similar groups [14,15]. The apical positions are occupied by the protonated oxygen atom of the phenol group in Cu(1) and by the pyridine nitrogen atom in Cu(2), completing the coordination spheres. As expected, the Cu–OH_{phenol} bond is long (av. 2.501 Å) and is comparable to those observed in [Cu₂(H₂bppnol)CH₃COO(H₂O)₂]²⁺ [15] and galactose oxidase [7]. The main differences between the isomeric structures **1a** and **1b** are the Cu(2)–N(32)(py) apical distance, which is 2.219(12) Å in **1a** and 2.065(13) Å in **1b**, and the Cu(1)–O(1)–Cu(2) angle, which is 130.6(5)° in **1a** and 125.6(5)° in **1b**. These differences are observed despite the similarity of the Cu(1)–Cu(2) distance of 3.425(3) Å in **1a** and 3.414(3) Å in **1b**. Interestingly, although H₂bppnol and the unsymmetric dinucleating ligand 1-bis(2-pyridylmethyl)amino-3-salicylideneaminopropan-2-ol described by Suzuki and co-workers [13] are similar, there are significant structural differences in their corresponding dinuclear copper(II) complexes. Whereas in [Cu₂(Hbtppnol)CH₃COO]²⁺ the phenol group of H₂bppnol is coordinated axially to the Cu(1) center without deprotonation, in Suzuki's complex the corresponding group coordinates as phenolate to the Cu(II) center, which has a square planar geometry. This feature observed in **1** is of crucial importance since it mimics the intermediate proposed for the interaction of phenol substrate to tyrosinase during cresolase activity. Coordination of the phenol group without deprotonation is confirmed by the maintenance of the O–H_{phenol} vibrational mode at 1368 cm⁻¹ in the IR spectrum of **1**, also present in the IR spectrum of the free ligand.

The electronic spectrum of **1** exhibits transitions at $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) = 687 (179) and 858 (146) in aqueous solution and at 680 (175) and 912 (179) in acetonitrile solution. Both spectra feature only d–d transitions, which are similar to that found in the solid state (reflectance spectrum, $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$, 676 and 928). This spectral pattern is characteristic of square pyramidal copper(II) complexes, which normally display two clearly resolved bands in the range 650–950 nm [17].

The X-band EPR spectrum of a frozen solution sample of **1** in acetonitrile containing TBAPF₆ recorded at 77 K is shown in Fig. 2. The spectrum shows two signals that are tentatively attributed to a $\Delta M_s = 2$ transition with a broad absorption of $g = \text{ca. } 4$ and a $\Delta M_s = 1$ transition of $g = \text{ca. } 2$ ($g_{\parallel} = 2.135$, $g_{\perp} = 2.040$, $A_{\parallel} = 130 \text{ G}$). This spectrum is typical of square pyramidal copper(II) complexes ($g_{\parallel} > g_{\perp} > 2.0$ [18]) and is consistent with the Cu(II) geometry determined from the X-ray crystal structure of **1**.

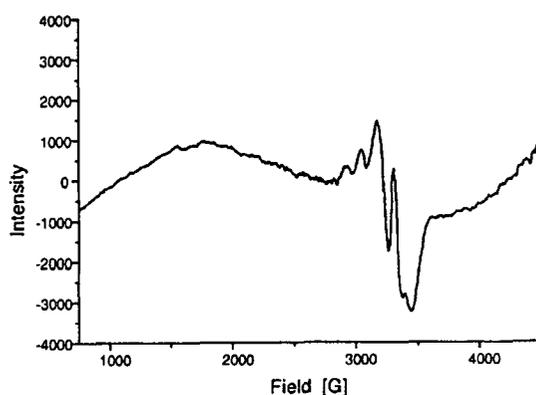


Fig. 2. X-band EPR spectrum of complex **1** in CH₃CN saturated with TBAPF₆ at 77 K.

The electrochemical behaviour of **1** was investigated by cyclic voltammetry on an acetonitrile solution containing 10⁻³ mol dm⁻³ complex and 0.1 mol dm⁻³ TBAPF₆ supporting electrolyte under an argon atmosphere at room temperature. The CV exhibits one reduction wave at -0.89 V vs. Fc⁺/Fc (Pt working electrode, SCE quasi-reference electrode) and a quasi-reversible redox couple at -1.11 V vs. Fc⁺/Fc, which are tentatively assigned to the Cu(II)–Cu(II)/Cu(II)–Cu(I) reduction at the Cu(2) center of the N₃O₂ coordination sphere, and to the Cu(II)–Cu(1)/Cu(I)–Cu(I) redox reaction.

To the best of our knowledge, **1** represents the first example of an unsymmetric dinuclear copper(II) complex containing a phenol group, coordinated axially to only one of the two metal centers without deprotonation. This system may be a relevant structural model for the tyrosinase intermediate proposed to arise from the axial interaction of phenolic substrate to copper during the hydroxylation of monophenols (cresolase activity). Complex **1** may also serve as model for tyrosine coordination to Cu(II), suggested in the reaction mechanism for galactose oxidase [7]. Reactivity studies involving the interaction of **1** with catechol-containing substrates are underway and will be the subject of a full paper.

Acknowledgements

This work was supported by Grants from CNPq and PRONEX.

References

- [1] K.A. Magnus, H. Ton-That, J.E. Carpenter, Chem. Rev. 94 (1994) 727.
- [2] M.E. Cuff, K.I. Miller, K.E. van Holde, W.A. Hendrickson, J. Mol. Biol. 278 (1998) 855.
- [3] R.S. Himmelwright, N.C. Eickman, C.D. LuBien, K. Lerch, E.I. Solomon, J. Am. Chem. Soc. 102 (1980) 7339.
- [4] T. Klabunde, C. Eicken, J.C. Sacchettini, B. Krebs, Nat. Struct. Biol. 5 (1998) 1084.

- [5] D.E. Wilcox, A.G. Porras, Y.T. Hwang, K. Lerch, M.E. Winkler, E.I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 4015.
- [6] E.I. Solomon, U.M. Sundaram, T.E. Machonkin, *Chem. Rev.* 96 (1996) 2563.
- [7] J.P. Klinmam, *Chem. Rev.* 96 (1996) 2541.
- [8] J.D. Crane, D.E. Fenton, J.-M. Latour, A.J. Smith, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1991) 2979.
- [9] P.E. Kruger, B. Moubaraki, K.S. Murray, E.R.T. Tiekink, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1994) 2129.
- [10] P. Kamaras, M.C. Cajulis, M. Rapta, G.A. Brewer, G.B. Jameson, *J. Am. Chem. Soc.* 116 (1994) 10334.
- [11] S. Karunakaran, M. Kandaswamy, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1995) 1851.
- [12] M. Lubben, R. Hage, A. Meetsma, K. Bjma, B.L. Feringa, *Inorg. Chem.* 34 (1995) 2217.
- [13] T. Kayatani, Y. Hayashi, M. Suzuki, K. Inomata, A. Uehara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 69 (1996) 389.
- [14] J.H. Satcher Jr., M.W. Droege, T.J.R. Weakley, R.T. Taylor, *Inorg. Chem.* 34 (1995) 3317.
- [15] A. Neves, L.M. Rossi, I. Vencato, V. Drago, W. Haase, R. Werner, *Inorg. Chim. Acta* 281 (1998) 111 and Refs. therein.
- [16] Y. Hayashi, T. Kayatani, H. Sugimoto, M. Suzuki, K. Inomata, A. Uehara, Y. Mizutani, T. Kitagawa, Y. Maeda, *J. Am. Chem. Soc.* 117 (1995) 11220.
- [17] M. Duggan, N. Ray, B. Hathaway, G. Tomlinson, P. Brint, K. Pelin, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1980) 1342.
- [18] A. Bencini, I. Bertini, D. Gatteschi, A. Scozzafava, *Inorg. Chem.* 17 (1978) 3194.
- [19] G.M. Sheldrick, SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, 1990.
- [20] G.M. Sheldrick, SHELXL97, Program for the Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, 1997.
- [21] A.L. Spek, HELENA, CAD-4 Data Reduction Program, University of Utrecht, The Netherlands, 1966.
- [22] A.L. Spek, PLATON, Molecular Geometry and Plotting Program, University of Utrecht, The Netherlands, 1997.
- [23] L. Zsolnai, ZORTEP, An Interactive ORTEP Program, University of Heidelberg, Germany, 1997.