

Bruna Luiza Auras

**NOVAS HIDROLASES SINTÉTICAS DERIVADAS DE 1,4,7-
TRIAZACICLONONANO: EFEITOS DE SEGUNDA ESFERA DE
COORDENAÇÃO**

Dissertação submetida ao Programa
de Pós-graduação em Química da
Universidade Federal de Santa
Catarina para a obtenção do Grau de
Mestre em Química
Orientador: Prof. Dr. Ademir Neves

Florianópolis
2017

Auras, Bruna Luiza

Novas Hidrolases Sintética Derivadas de 1,4,7
Triazaciclononano: : Efeitos de Segunda Esfera de
Coordenação / Bruna Luiza Auras ; orientador, Ademir
Neves, 2017.

113 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e
Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química,
Florianópolis, 2017.

Inclui referências.

1. Química. 2. Química Bioinorgânica. 3. Nucleases
Sintéticas. 4. Segunda Esfera de Coordenação. 5.
Intercalantes. I. Neves, Ademir. II. Universidade
Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação
em Química. III. Título.

Bruna Luiza Auras

**NOVAS HIDROLASES SINTÉTICAS DERIVADAS DE 1,4,7-
TRIAZACICLONONANO: EFEITOS DE SEGUNDA ESFERA DE
COORDENAÇÃO**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de “Mestre”, e aprovada em sua forma final pelo Programa Pós Graduação em Química.

Florianópolis, 24 de julho de 2017.

Prof. Vanderlei Gageiro Machado, Dr.
Coordenador do Curso

Banca examinadora:

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

Prof^a. Cristiane Luisa Jost, Dr^a.
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

Prof. Fernando Roberto Xavier, Dr.
Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC

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

*Este trabalho é dedicado aos meus pais,
Miguel e Dione, e à minha irmã, Maria
Gabriela, com todo o meu amor.*

AGRADECIMENTOS

É impossível começar a escrever essa parte do trabalho e não agradecer a Deus em primeiro lugar. Sem a Fé nEle nada, durante esses dois anos teria sido realizado, pois quando todo percalço no caminho aparecia, era essa Fé que me fazia continuar, e aqui estou, concluindo mais uma etapa da minha vida.

Aos meus pais e minha irmã, minha maior e eterna gratidão. Obrigada pela presença constante e diária, mesmo que por telefone. Sem vocês eu não teria conseguido. Só consigo agradecer por nunca desistirem de mim e serem meu porto seguro. Amo vocês infinitamente.

Lógico que preciso agradecer ao “mozi”, Pedro Henrique, que esteve ao meu lado desde que soube da aprovação para o mestrado. Obrigada por me mostrar um lado muito leve da vida e possibilitar ver as coisas por outro ângulo. Obrigada por ser a melhor pessoa do mundo, por me amar e obrigada por me apresentar uma família fantástica e me permitir conviver com ela aqui em Floripa.

Durante o mestrado, aprendi o verdadeiro significado da palavra orientador. Sendo assim, agradeço ao meu orientador, prof Ademir que sempre soube incentivar meu trabalho e mostrar alternativas para quando as coisas não funcionavam como queríamos. Obrigada, professor, por nunca desistir desse projeto.

Agradeço também à professora Rosely, ao professor Adailton e ao professor Bernardo, que mesmo não sendo orientadores oficiais (no papel) sempre se mostraram muito receptivos e saibam que a cada conversa me faziam amadurecer como aluna e como pesquisadora.

Aos coleguinhas do Lab, muito obrigada, sem vocês, a tarefa teria sido muito pesada. Cada um de vocês, com suas manias e peculiaridades, tornaram o caminho divertido, com risadas diárias.

Agradeço de forma especial à Carol, por toda a parceria no desenvolvimento desse projeto. Nosso “filho” nos deu bons resultados e ainda colheremos muitos frutos por causa dele.

Preciso agradecer também, ao Marcos, que foi meu co-orientador para desbravar o mundo da síntese com o pireno. Todas as tuas sugestões, explicações e ajuda foram de extrema valia para a execução de todo o trabalho.

Ao longo do caminho, algumas pessoas foram se destacando pela amizade oferecida, sem querer nada em troca. E mesmo que

sem o convívio diário, estavam sempre incentivando e vibrando comigo a cada vitória. Amigos que trago desde o primeiro dia de aula na UFSC, como a Lu e o Sobis, o Andy, amigos que fui fazendo ao longo da graduação como a Rhannanda, o Valdeco, a Thaisy, o Gili e a Cláudia e amigos que a vida e o Emaús me deram, como a Tirza e o Plisio, a Daya e a Fê. Mesmo que sejam poucos, são verdadeiros e possuem incontáveis qualidades que me encantam e me lembram sempre o porquê de chamá-los AMIGOS!

Agradeço à coordenação do PPGQMC, ao Departamento de Química, a UFSC pela concessão do espaço e todos os professores pela divisão do conhecimento.

À CAPES pela bolsa concedida e ao CNPq e INCT Catálise pelo apoio financeiro.

Agradeço a todos que não foram citados, mas que são tão amados quanto os outros, pois sei que estavam torcendo e rezando para que essa etapa fosse concluída com sucesso.

OBRIGADA!

*“É preciso que suportes duas ou três larvas se tu
quiseres conhecer as borboletas.”
(O Pequeno Príncipe)*

RESUMO

A ascensão da química Bioinorgânica se deu principalmente pela utilização de estruturas das metaloenzimas para a criação de compostos modelos com baixa massa molecular com o intuito de se investigar o mecanismo mais provável de atuação em organismos vivos, uma vez que trabalhar com enzimas *in natura* não é tarefa trivial. A partir desses compostos e de todos os estudos de caracterização e atividade dos mesmos é que se observou a necessidade de investigar a interação que os grupos não coordenados diretamente ao metal do centro ativo poderiam exercer sobre a atividade catalítica dos modelos e enzimas, surgindo assim a área de estudos conhecida como efeitos de segunda esfera de coordenação. Para tal, uma série de modificações sintéticas foram realizadas, principalmente com a inserção de agentes intercalantes nos ligantes quelantes. Neste trabalho estão contidas estratégias de síntese para ligantes orgânicos derivados de 1,4,7-triazaciclononano e posterior complexação dos mesmos com Cu^{2+} . Um dos ligantes apresenta uma unidade propanoamina e nela foi acoplado uma unidade pireno servindo como possível intercalante para o DNA. Todos os ligantes e complexos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas, espectrométricas e eletroquímicas, além de estudos cinéticos envolvendo a atividade dos complexos em relação à hidrólise do substrato modelo *bis*-2,4(dinitrofenil)fosfato (2,4-bdnpp), onde foi possível observar que a inserção do grupo pireno no catalisador influencia diretamente, aumentando significativamente a eficiência catalítica com valor de 2,18 do modelo proposto quando comparado ao sistema com ausência dessa unidade intercalante com eficiência catalítica igual a 0,18.

Palavras-chave: Nucleases Sintéticas, Grupo Intercalante, Complexos mononucleares de Cu(II) .

ABSTRACT

The development of Bioinorganic chemistry was mainly due to the use of the structure of metalloenzyme structure for the creation of low molecular weight compounds with the purpose of investigating the most likely mechanism most likely to act in living organisms, since working with enzymes in natura is not a trivial task. Based on these compounds and all characterization studies and their activity, it was observed the need to investigate the interaction that groups not directly coordinated to the metal of the active center could exert on the catalytic activity of the models and enzymes, thus arising the area of studies known as effects of the second coordinating sphere. To this end, a number of synthetic modifications were made, especially with the insertion of intercalating agents into the chelating binders. In this work, synthesis strategies for organic ligands derived from 1,4,7-triazacyclononane and their subsequent complexation with Cu^{2+} are contained. One of the binders presents a propaneamine unit and a pyrene moiety has been coupled serving as a possible intercalator for DNA. All binders and complexes were characterized by spectroscopic, spectrometric and electrochemical techniques, as well as kinetic studies involving the activity of the complexes the hydrolysis of the bis-2,4 (dinitrophenyl) phosphate (2,4-BDNPP) substrate, where it was possible to observe that the insertion of the pyrene group in the catalyst influenced, significantly increasing the catalytic efficiency with a value of 2.18 for the proposed model when compared to the system with absence of the intercalation unit with catalytic efficiency equal to 0.18.

Keywords: Synthetic Nucleases, Intercalating Group, Mononuclear copper (II) complexes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Diagrama de Energia de reação para uma reação não catalisada (gráfico preto) e para uma reação catalisada (gráfico vermelho)	34
Figura 2 Representação do modo de coordenação de íons metálicos ao ligante facial tacn.....	37
Figura 3 Representação de um complexo de Cu(II) com o ligante tacn.....	38
Figura 4 Representação de complexos mononucleares de Cu(II) como nucleases sintéticas.....	39
Figura 5 Representação das ligações entre as bases nitrogenadas que compõe o DNA (esquerda) e representação do DNA dupla hélice (direita - adaptada de KOOLMANN & ROEHM, 2005).....	41
Figura 6 Representação de interação de sulco menor pela distamicina.....	42
Figura 7 Representação de interação eletrostática da polietilenoimina (MCBAIN; YIU, EL HAJ, DOBSONA, 2007).....	43
Figura 8 Representação de interação covalente entre o DNA e o complexo cisplatina (ADTBIO, 2017).....	43
Figura 9 Representação de intercalação do Brometo de Etídio entre as bases nitrogenadas do DNA (BARRA, NETTO, 2015).....	44
Figura 10 Representação dos novos complexos sintetizados e estudados neste trabalho.....	45
Figura 11 Espectro na Região do Infravermelho do ligante tacn ⁱ Pr ₂ em pastilha de KBr.....	54
Figura 12 Espectro de RMN - ¹ H do ligante tacn ⁱ Pr ₂ em CDCl ₃	55
Figura 13 Espectro na Região do Infravermelho do ligante tacn ⁱ Pr ₂ -CN em pastilha de KBr.....	56
Figura 14 Espectro de RMN - ¹ H do ligante tacn ⁱ Pr ₂ -CN em CDCl ₃	57
Figura 15 Espectro na Região do Infravermelho do ligante tacn ⁱ Pr ₂ -NH ₂ em pastilha de KBr.....	58
Figura 16 Espectro de RMN - ¹ H do ligante tacn ⁱ Pr ₂ -NH ₂ em CDCl ₃	59
Figura 17 Espectro na Região do Infravermelho do ligante tacn ⁱ Pr ₂ -pireno em pastilha de KBr.....	60
Figura 18 Espectro de RMN - ¹ H do ligante tacn ⁱ Pr ₂ -pireno em CDCl ₃	61
Figura 19 Espectro de massa do ligante tacn ⁱ Pr ₂	66
Figura 20 Espectro de massa do ligante tacn ⁱ Pr ₂ -pireno.....	66
Figura 21 Espectro na Região do Infravermelho do ligante tacn ⁱ Pr ₂ (preto) e do complexo [Cu ^{II} (tacn ⁱ Pr ₂)Cl ₂] (vermelho).....	67
Figura 22 Espectro na Região do Infravermelho do ligante tacn ⁱ Pr ₂ -	

pireno (preto) e do complexo [Cu ^{II} (tacn ⁱ Pr ₂ -pireno)Cl ₂] (vermelho).....	68
Figura 23 Representação da estrutura molecular do complexo [Cu(tacn ⁱ Pr ₂)Cl ₂], com esquema de numeração dos átomos.....	69
Figura 24 Representação da estrutura molecular do complexo [Cu(tacn)Cl ₂], com esquema de numeração dos átomos.	71
Figura 25 Desdobramento dos orbitais d com influência da força do campo ligante.....	75
Figura 26 Espectros eletrônicos do complexo [Cu ^{II} (tacn ⁱ Pr ₂)Cl ₂]: (a) acetronitrila seca - [complexo]= 2,30x10 ⁻⁴ mol L ⁻¹ ; (b) acetronitrila seca vs acetronitrila/água (1:1) – [complexo]= 3,00x10 ⁻⁴ mol L ⁻¹	77
Figura 27 Espectros eletrônicos do complexo [Cu ^{II} (tacn ⁱ Pr ₂ -pireno)Cl ₂]: (a) acetronitrila seca - [complexo]= 8,75x10 ⁻³ mol L ⁻¹ ; (b) metanol – [complexo]= 3,23x10 ⁻³ mol L ⁻¹	79
Figura 28 Espectro de luminescência do ligante (tacn ⁱ Pr ₂ -pireno).....	80
Figura 29 Espectro de luminescência do complexo [Cu ^{II} (tacn ⁱ Pr ₂ -pireno)Cl ₂].....	81
Figura 30 Espectro de massa do complexo [Cu ^{II} (tacn ⁱ Pr ₂)Cl ₂].....	82
Figura 31 Espectro de massa do complexo [Cu ^{II} (tacn ⁱ Pr ₂ -pireno)Cl ₂]....	83
Figura 32 Voltamograma cíclico do complexo [Cu ^{II} (tacn ⁱ Pr ₂)Cl ₂] em CH ₃ CN seca.....	85
Figura 33 Voltamograma cíclico do complexo [Cu ^{II} (tacn ⁱ Pr ₂)Cl ₂] em MeOH.....	86
Figura 34 Voltamograma cíclico do complexo [Cu ^{II} (tacn ⁱ Pr ₂ -pireno)Cl ₂] em CH ₃ CN seca.....	87
Figura 35 Substrato modelo <i>bis</i> (2,4-dinitrofenilfosfato) – [2,4-BDNPP].....	88
Figura 36 Dependência da velocidade de reação do complexo [Cu ^{II} (tacn ⁱ Pr ₂)Cl ₂] com o substrato modelo 2,4-bdnpp sobre o pH. Condições: [Complexo] = 6,67x10 ⁻⁴ mol L ⁻¹ ; [2,4-bdnpp] = 2,00x 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ ; [Tampões] = 6,67x10 ⁻³ mol L ⁻¹ ; T = 50°C; solução de CH ₃ CN.....	89
Figura 37 Dependência da velocidade de reação do complexo [Cu ^{II} (tacn ⁱ Pr ₂ -pireno)Cl ₂] com o substrato modelo 2,4-bdnpp sobre o pH. Condições: [Complexo] = 1,17x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ ; [2,4-bdnpp] = 1,17x 10 ⁻³ mol L ⁻¹ ; [Tampões] = 0,05 mol L ⁻¹ ; T = 50°C; solução de CH ₃ CN.....	91
Figura 38 Dependência da velocidade de reação de hidrólise com a concentração do substrato 2,4-BDNPP. Condições: [Complexo]= 1,67x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ ; [2,4-DBNPP]= 2,00x10 ⁻⁴ a 8,00x10 ⁻⁴ mol L ⁻¹ ; [Tampão] = 6,67x10 ⁻³ mol L ⁻¹ ; T = 50°C; pH = 9,0; solução de CH ₃ CN.....	92
Figura 39 Dependência da velocidade de reação de hidrólise com a concentração do substrato 2,4-BDNPP. Condições: [Complexo]=	

- 1,17x10⁻⁵ mol L⁻¹; [2,4-DBNPP]= 3,08x10⁻⁴ - 3,08x10⁻³ mol L⁻¹; [Tampão] = 5,00x10⁻² mol L⁻¹; T = 50°C; pH = 5,0; solução de CH₃CN..... **93**
- Figura 40 Formação do estado de transição com anel de quatro membros proposto para a reação de hidrólise de substratos modelos.. **94**
- Figura 41 Dependência da velocidade de reação de hidrólise do substrato com a concentração do complexo [Cu^{II}(tacnⁱPr₂)Cl₂]. Condições: [Complexo]= 1,67x10⁻⁴ a 7,50x10⁻⁴ mol L⁻¹; [2,4-DBNPP]= 3,33x10⁻⁶ mol L⁻¹; [Tampão] = 6,67x10⁻³ mol L⁻¹; T = 50°C; pH = 9,0; solução de CH₃CN..... **96**
- Figura 42 Dependência da velocidade de reação de hidrólise do substrato com a concentração do complexo [Cu^{II}(tacnⁱPr₂-pireno)Cl₂]. Condições: [Complexo]= 2,94x10⁻⁵ a 1,76x10⁻⁴ mol L⁻¹; [2,4-DBNPP]= x10⁻⁴ mol L⁻¹; [Tampão] = 5,00x10⁻² mol L⁻¹; T = 50°C; pH = 5,0; solução de CH₃CN..... **97**
- Figura 43 Dependência da taxa de hidrólise (k_{obs}) do substrato 2,4-BDNPP com a concentração do complexo. Condições: [Complexo]= 1,67x10⁻⁴ a 1,00x10⁻³ mol L⁻¹; [2,4-BDNPP] = 3,33x10⁻⁶ mol L⁻¹; [Tampão]= 6,67x10⁻³ mol L⁻¹; T=50°C; pH=9,0; solução de CH₃CN..... **98**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Principais estiramentos observados nos espectros de IV dos ligantes, em número de onda (cm^{-1}).....	64
Tabela 2 Principais bandas e suas respectivas atribuições para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ em cm^{-1}	67
Tabela 3 Principais bandas e suas respectivas atribuições para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$ em cm^{-1}	68
Tabela 4 Dados cristalográficos obtido para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$	69
Tabela 5 Principais comprimentos (Å) de ligação.....	70
Tabela 6 Principais ângulos ($^{\circ}$) de ligação.....	71
Tabela 7 Principais comprimentos (Å) de ligação para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn})\text{Cl}_2]$	71
Tabela 8 Principais ângulos ($^{\circ}$) de ligação para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn})\text{Cl}_2]$	72
Tabela 9 Resultados das medidas de Condutividade Molar para os complexos.....	72
Tabela 10 Dados de espectroscopia eletrônica dos complexos $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ e $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$ em acetonitrila seca.....	76
Tabela 11 Comparação dos parâmetros cinéticos para a reação de hidrólise do substrato modelo 2,4-BDNPP pelos complexos $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ e $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$ com outros complexos da literatura.....	93
Tabela 12 Correlação dos ângulos de ligação X-M-X dos complexos $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$, $[\text{Cu}(\text{HISMIMI})\text{Cl}_2]$ e $[\text{Cu}(\text{HISMIMA})\text{Cl}_2]$	95
Tabela 13 Parâmetros cinéticos para a reação de hidrólise do 2,4-bdnpp pelo complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ em pH 9,0, obtidos a partir de estudos de efeito da concentração do complexo na velocidade de reação.....	97

LISTA DE ABREVEVIATURAS E SIGLAS

v	Estiramento (IV)
λ	Comprimento de onda
δ	Deformação angular
Å	Ângstrom
Λ_m	Condutância Molar
ϵ	Coefficiente de absorção molar
2,4-dnpp	Bis(2,4-dinitrofenil)fosfato
[C]	Complexo
DNA	Ácido desoxirribonucleico
$E_{1/2}$	Potencial de meia onda
ENH	Eletrodo normal de hidrogênio
ESI-MS	Espectrometria de massas com ionização via electrospray
Et_3N	Trietilamina
EtOH	Etanol
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinoetanosulfônico
HISMIMA	[(2-imidazol-4-il)etil](1-metilimidazol-2-il)metil]amina
HISMIMI	[(2-imidazol-4-il)etil](1-metilimidazol-2-il)metil]imina
IV	Infravermelho
k	Constante de velocidade
K_{ass}	Constante de associação
K_M	Constante de Michaelis-Menten
MES	Ácido 2-[N- morfolino]etanosulfônico
MeOH	Metanol
MM	Massa Molecular
pH	Potencial hidrogeniônico
pK_a	Constante de dissociação ácida em escala logarítmica
RMN 1H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
[S]	Substrato
[T]	Tampão
$tacn_iPr_2$	1,4-diisopropil-1,4,7-triazaciclono-nano
TMS	Tetrametilsilano
TRIS	Tris(hidroximetil)aminometano
UV-VIS	Ultravioleta e Visível
v_0	Velocidade inicial
v_{max}	Velocidade máxima

SUMÁRIO

1. JUSTIFICATIVA	31
2. REVISÃO DA LITERATURA	33
2.1 QUÍMICA BIOINORGÂNICA.....	33
2.2 METALOENZIMAS E MODELOS BIOMIMÉTICOS.....	33
2.3 NUCLEASES.....	Erro! Indicador não definido. 38
2.4 SEGUNDA ESFERA DE COORDENAÇÃO.....	39
2.5 DNA E INTERCALANTES.....	40
3. OBJETIVOS	47
3.1. OBJETIVO GERAL.....	47
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	47
4. MATERIAIS E METODOS	49
4.1. MATERIAIS E REAGENTES.....	49
4.2. MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO.....	50
4.2.1 Espectroscopia na Região do Infravermelho.....	50
4.2.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio – RMN ¹ H.....	50
4.2.3 Difratomia de raios X.....	50
4.2.4 Espectrometria de massas.....	50
4.2.5 Condutividade Molar.....	50
4.2.6 Espectroscopia eletrônica na região do Ultravioleta-visível (UV-Vis).....	51
4.2.7 Medidas de Luminescência.....	51
4.2.8 Eletroquímica.....	51
4.2.9 Estudos de Reatividade frente ao Substrato modelo 2,4-BDNPP.....	52
4.3. SÍNTESES.....	53
4.3.1. Sínteses dos ligantes.....	55
4.3.2. Sínteses dos complexos.....	61

4.3.2.1. Síntese do complexo [Cu ^{II} (tacn ^I Pr ₂ -pireno)Cl ₂]	61
4.2.3.2 Síntese do complexo [Cu ^{II} (tacn ^I Pr ₂ -pireno)Cl ₂]	61
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	63
5.1. CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES	63
5.1.1. Espectroscopia na Região do Infravermelho	63
5.1.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio - RMN 1H	64
5.1.3 Espectrometria de massas - ESI - MS	64
5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS	656
5.2.1. Espectroscopia na Região do Infravermelho	66
5.2.2 Difratomia de Raios X	69
5.2.3 Condutividade molar	72
5.2.4 Espectrometria eletrônica na Região do Ultravioleta visível	73
5.2.5 Medidas de Luminescência	79
5.2.6 Espectrometria de massas - ESI - MS	81
5.2.7 Eletroquímica	833
5.2.8 Estudos de Reatividade frente ao substrato modelo 2,4-BDNPP	87
5.2.8.1. Efeito do pH na reação de hidrólise do 2,4-BDNPP	88
5.2.8.2. Efeito da concentração do substrato na reação de hidrólise do 2,4-BDNPP	91
5.2.8.3 Efeito da concentração do complexo na reação de hidrólise do 2,4-BDNPP	96
6. CONCLUSÕES	101
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103
ANEXOS	111

1. JUSTIFICATIVA

Ao mesmo tempo em que a química se caracteriza como uma ciência que transcende os séculos, milhares de descobertas são realizadas pelo mundo diariamente, e, grande parte delas, motivadas pela melhoria na qualidade de vida do ser humano e do planeta.

A partir do conhecimento da existência de metais em sistemas biológicos, químicos desenvolveram estudos para o entendimento do papel desses metais nas atividades biológicas desenvolvidas pelos organismos vivos. Esta é uma área da Química Bioinorgânica.

Uma vasta quantidade de pesquisas podem ser realizadas dentro da Bioinorgânica, mas uma em especial ganha destaque neste trabalho, que é o desenvolvimento de modelos que apresentem baixa massa molecular afim de mimetizar estruturalmente e reativamente metaloenzimas.

Mesmo que muito tenha sido estudado acerca do mecanismo de atuação das enzimas utilizando modelos biomiméticos, cada vez mais a modificação desses modelos se torna alvo de interesse com intuito de, além do uso como catalisador, aumentar a seletividade desses compostos quando aplicados como fármacos antitumorais.

Dessa maneira, o ligante bastante conhecido 1,4,7-triazaciclono-nano (**tacn**) foi modificado com grupos isopropil e um espaçador contendo carbonos e uma amina primária, onde uma unidade pireno foi ancorada. A partir desse ligante, novos complexos foram sintetizados com a finalidade de investigar efeitos de segunda esfera de coordenação a partir de estudos cinéticos e junto a esses efeitos, propriedades luminescentes do grupo pireno auxiliam no acompanhamento de atuação de fármacos como sonda fluorescente.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. QUÍMICA BIOINORGÂNICA

Há muito, considerava-se que compostos orgânicos, contendo carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio eram responsáveis pela origem da vida, de modo que os chamados compostos inorgânicos não se faziam essenciais para o funcionamento de organismos vivos. Muito lentamente, com o desenvolvimento da ciência e dos métodos de análise, é que foi se percebendo que os metais, principalmente da primeira série de transição, mesmo que em concentrações traço, tinha papel bastante importante e que sem eles a vida não funcionaria, levando assim, ao surgimento da Química Bioinorgânica. (BARAN, 1999)

Apesar de que se proponha a Química Bioinorgânica como um campo recente da ciência, relatam-se, desde o século XVIII, metais ligados a proteínas ou enzimas. E talvez, publicações ainda anteriores seriam atribuídas a esse campo, se as palavras tecidos vivos fossem substituídas por proteínas e enzimas (XAVIER, 2010).

Esses estudos dos metais de transição, de ocorrência natural, presente nos organismos, contribuíram significativamente para desenvolvimento da Química Bioinorgânica, abordando diversas disciplinas e atraindo pesquisadores de diversas áreas (bioquímica, biologia, microbiologia e medicina), de modo a associar à investigação da reatividade química desses íons metálicos em sistemas biológicos e suas interações biomoleculares, buscando a síntese de compostos biomiméticos, ou seja, que se assemelhem a esses sistemas, como por exemplo, as enzimas (MURAKAMI, 1996).

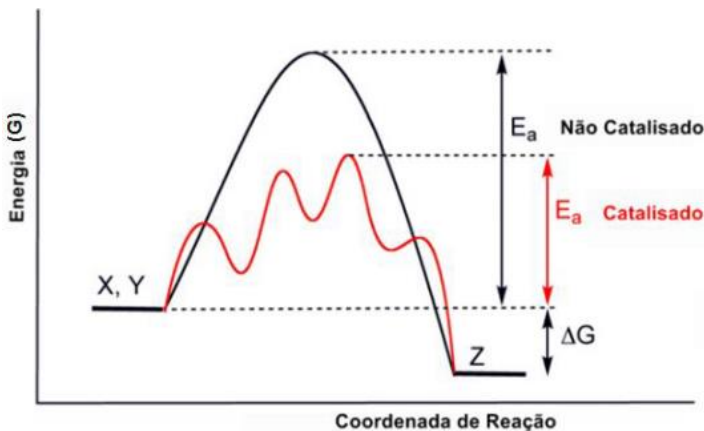
2.2 METALOENZIMAS E MODELOS BIOMIMÉTICOS

As enzimas são caracterizadas por um grupo de substâncias orgânicas, formadas por sequências de aminoácidos e são, em sua maioria, de origem protéica, que exercem funções catalisadoras nos organismos vivos, sobretudo com alto grau de seletividade (LIPPARD, 1994).

Enzimas são, por natureza, catalisadores altamente específicos e eficientes (HEYING, 2014). O primeiro uso da palavra

“catalisador” foi feito por Berzelius, definindo-o como: “substância que promove uma reação sem ser afetada por ela”. (BERZELIUS, 1835). Dessa forma, uma reação catalisada tem sua energia de ativação diminuída, até que a reação se complete de forma acelerada, como mostra a Figura 1.

Figura 1 Diagrama de Energia de reação para uma reação não catalisada (gráfico preto) e para uma reação catalisada (gráfico vermelho).



As reações com enzimas em organismos vivos são conhecidas com processos de biocatálise e que ocorrem em sítios ativos específicos, sendo que a maioria deles, contam com cátions metálicos, e podem ser chamadas, portanto, de metaloenzimas (LEHNINGER, 2000). Nas metaloenzimas, os sítios ativos são formados por cadeias proteicas laterais que se ligam ao metal, ou ligantes do tipo endógenos (amino, carbonil, carboxilato) ou ligantes do tipo exógenos (aquo, hidroxio, oxo) e ligantes do tipo terminais. Conhecendo e determinando tais constituintes, tem-se o que é conhecido como primeira esfera de coordenação (OSÓRIO, 2012; HOLM, 1996).

As reações catalisadas por enzimas podem ser divididas em seis grandes grupos, onde sua classificação depende do tipo de enzimas (IUBMB – International Union of Biochemistry and Molecular Biology; Protein Data Bank):

Oxirredutases: como o nome sugere, são responsáveis pela catálise de oxirredução. Nesse tipo de catálise, o substrato é responsável pela doação de hidrogênio ou elétrons, sendo oxidado. Temos como exemplo dessa classe, a enzima Catecol Oxidase.

Ligases: são caracterizadas pela catálise envolvendo a ligação simultânea de duas moléculas que estão unidas à hidrólise de ligações difosfato de ATP. É o que faz a enzima Sintetase.

Liases: classe ampla de enzimas, como a Descarboxilase, que catalisam ligações do tipo C-O, C-C, C-N, e ligações por eliminação, quebra de ligações duplas e anéis como também a inserção de grupos em duplas ligações.

Transferases: são responsáveis pela catálise da transferência de grupos (glicosil, metil) de um composto, que pode ser chamado de doador para outro composto chamado receptor, tendo como exemplo a metiltransferase

Isomerases: de forma curiosa, essa classe enzimática catalisa a transferência de grupos intramolecular, influenciando em variações geométricas e estruturais, como a enzima cis-trans isomerase.

Hidrolases: catalisam, de forma hidrolítica, ligações do tipo C-O, C-N, C-C entre outras, inclusive ligações de anidridos fosfóricos. São exemplos as lipases, proteases, nucleases e fosfatases.

Estudos de catálise, quando feito com enzimas *in natura*, desde isolamento até purificação não são processos simples. O mesmo, envolve alto custo financeiro e experimental. Dessa forma é que estudos dentro da bioinorgânica, conhecido como modelagem biomimética, tem ganhado destaque com o uso de complexos metálicos para tal finalidade (SCHENK, 2006).

Um dos primeiros complexos dentro desse contexto foi a cisplatina (ROSENBERG, 1969) e a partir dela, muito já foi estudado em termos de modificações sintéticas, com o intuito de melhorar a especificidade de tais compostos contra tumores malignos (PEREIRA-MAIA, 2014). Para tal, existem estratégias que podem ser adotadas para uma boa modelagem de novos compostos.

O processo de modelagem envolve alguns passos, sendo que o primeiro deles é reconhecer o ambiente de coordenação das metaloenzimas e como as mesmas apresentam resíduos de

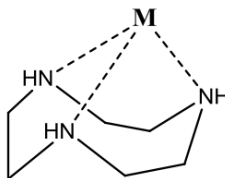
aminoácidos, é a partir deles que se projetam ligantes, que em sua maioria apresentam piridinas, imidazóis e álcoois, contando com átomos de oxigênio e nitrogênio aptos à coordenação.

Com os ligantes devidamente projetados, a síntese dos complexos metálicos ganha lugar, envolvendo sais de metais como cobre, zinco, ferro, níquel, manganês, cobalto, presentes no meio biológico, sendo importante que esses complexos tenham propriedades físico-químicas semelhantes às propriedades das metaloenzimas de interesse. A partir dos resultados obtidos é possível dizer se o modelo projetado é um bom modelo mimético à enzima (SCHENK, 2006).

O interesse por desenvolver novas hidrolases sintéticas vem aumentando há alguns anos, uma vez que essa classe de enzimas hidrolisam moléculas como o DNA e o RNA. Nesse tipo de compostos, a presença de íons metálicos pode fornecer à hidrólise: a) uma ponte para a melhor conformação molecular do substrato; b) ativação do carbono carbonílico ou da ligação fosfodiéster; c) neutralização da carga facilitando o ataque nucleofílico, estabilizando o grupo de saída ou d) como um poderoso nucleófilo em pH neutro (HEGG, 1998)

A expansão das pesquisas sobre modelagem de hidrolases vem relatando vários ligantes, sendo que um deles, relatado na literatura, é um ligante cíclico de coordenação facial como é o caso do 1,4,7-triazacilononano(tacn) (Figura 2). Uma de suas principais vantagens desse ligante é seu expressivo poder quelante, que nesse caso, garante maior estabilidade estrutural aos complexos, principalmente contendo Cu(II) (ROMBA, 2006; WESTRUP, 2011; ALMEIDA, 2013; XAVIER, 2016).

Figura 2 Representação do modo de coordenação de íons metálicos ao ligante facial tacn (ROMBA, 2006).

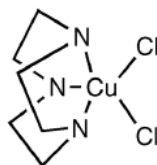


Quando se fala do tacn, tamanha é a versatilidade que é possível encontrar na literatura, pesquisas envolvendo diversas aplicações, como por exemplo a publicação de Tijoe *et. al* (TIJOE, 2016), onde duas unidades de tacn se unem por uma ponte guanidina, sendo posteriormente complexado com íons Cu(II) resultando em um complexo binuclear de Cu(II). Os autores reportam que a atividade hidrolítica da ligação P-O de fosfodiésteres é eficiente quando testado frente ao substrato BNPP (*bis(p*-nitrofenilfosfato)), propondo que a proximidade do grupo guanidina e o centro de Cu(II) facilita a clivagem em pH 6 e 7.

O ligante tacn pode ser modificado, como por exemplo, no trabalho publicado por Soler *et al.* (SOLER, 2015), onde peptídeos foram ancorados a uma unidade de tacn e em seguida complexados com íons Cu(II) e Zn(II) afim de investigar possíveis mecanismos de clivagem oxidativa do DNA.

Quando se fala de hidrolases de cobre(II), Burstin e colaboradores vêm reportando na literatura, nas últimas décadas, complexos mononucleares de cobre(II) (Figura 3) com o ligante tacn, onde os mesmos têm se mostrado muito eficientes na clivagem de DNA. De acordo com os autores, esses resultados se devem à acidez de Lewis elevado do cobre (II) e sua afinidade pelos átomos de nitrogênio doadores do ligante, quando comparadas aos outros metais de transição. (TSENG, 2008)

Figura 3 Representação de um complexo de Cu(II) com o ligante tacn (TSENG, 2008).



Esses estudos de clivagem de DNA, sugerem que complexos de Cu(II) com o ligante tacn podem ser bastante úteis para aplicações em nucleases sintéticas – uma classe das enzimas hidrolases.

2.3 NUCLEASES

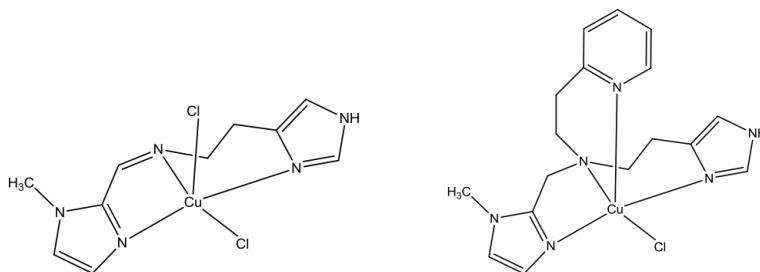
Nucleases são uma classe de enzimas dentro do grupo das hidrolases, que possuem como principal característica a clivagem de fosfodiésteres presentes na estrutura do DNA e RNA (GREATTI, 2008) e (alguns metais que são essenciais para a atividade catalítica, sendo que estão presentes nos sítios ativos das nucleases, como Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} e Zn^{2+} (DESBOUIS, 2012).

Um número bastante considerável de nucleases naturais já é conhecido e a maioria de seus mecanismos de atuação se dão de forma oxidativa sobre o anel ribose, em condições fisiológicas (CAMARGO, 2010). Mecanismos dessa natureza são importantes e eficientes, mas possuem limitações (HEGG, 1998): 1) geram radicais livres – subprodutos indesejáveis e 2) os fragmentos gerados não condizem com os gerados por nucleases naturais. Tais limitações impedem que ácidos nucleicos clivados sejam religados e dessa forma é que modelos miméticos – complexos metálicos- com capacidade de clivagem hidrolítica ganham interesse e até preferência.

Dentro os exemplos de metais contidos nos sítios ativos de nucleases não é possível perceber a presença do íon Cu^{2+} . Porém, não menos importante, esse íon tem sido utilizado para nucleases artificiais, como por exemplo, os complexos ilustrados na figura 4, reportados por Scarpellini, *et.al* (SCARPELLINI, 2003), onde esses

complexos mononucleares de Cu(II) são usados como modelos sintéticos para nucleases.

Figura 4 Representação de complexos mononucleares de Cu(II) como nucleases sintéticas.



Conhecendo as características de um bom modelo para nucleases sintéticas, se busca a melhoria em seletividade para as mesmas e novamente entra o planejamento de ligantes modificados para tal e, assim, avaliar a influência desses grupos acoplados aos ligantes conhecidos é o principal papel de estudo da linha de segunda esfera de coordenação.

2.4 SEGUNDA ESFERA DE COORDENAÇÃO

Desde que os estudos de modelos miméticos despertaram o interesse de químicos, a fim de entender como as enzimas atuam na catálise de organismos vivos, muito foi descoberto no que diz respeito à primeira esfera de coordenação. Contudo, muitas perguntas continuam sem respostas e algo inovador surge nesse campo de pesquisa envolvendo aminoácidos residuais, através interações não-covalentes como ligações de hidrogênio, interações eletrostáticas, efeitos hidrofóbicos e forças de van der Waals. Pesquisa essa definida como efeitos de segunda esfera de coordenação (TANG, 2013; ZHAO, 2013).

De maneira a interagir com o substrato e melhorar a seletividade dos modelos, a segunda esfera de coordenação atua conferindo estabilidade ao estado de transição enzima-substrato, gerando espécies ativas ou contribuindo na estabilização de grupos

de saída no processo de catálise alterando as propriedades físicas e químicas dos sítios ativos das metaloenzimas (TANG, 2013; ZHAO, 2013).

A ativação do nucleófilo, dentro dos estudos de segunda esfera de coordenação, é um dos pontos mais relevantes. De tal maneira, grupos laterais, que apresentam características catalíticas, têm sido inseridos em estruturas (ligantes) bastante conhecidas, como por exemplo, aminas, que podem ser protonadas, tornando-se espécies carregadas positivamente, contribuindo com interações eletrostáticas.

Além de funções orgânicas como aminas, outros artifícios podem ser utilizados na modelagem enzimática para efeitos de segunda esfera, como polímeros, dendrímeros, grupos laterais funcionais, cadeias proteicas, nanoestruturas, dispositivos supramoleculares e agentes intercalantes (ZHAO, 2013), para casos de nucleases (LINDSTRÖM, 2003), em que esses grupos se encontram ligados covalentemente à cadeia lateral.

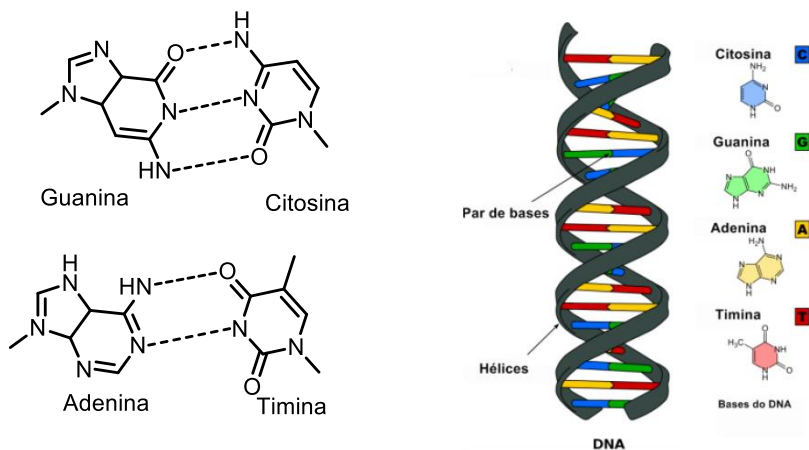
2.5 DNA E INTERCALANTES

Em 1868, ao isolar o núcleo celular de células purulentas, Mieschen observou a presença de compostos fosforados, o qual chamou de “nucleína” (NELSON e COX, 2013), que, quando submetidos ao processo de hidrólise, revelaram a existência de ácidos nucleicos, resultando em bases purinas (adenina e guanina) e bases pirimidínicas (timina e citosina)(RICHARDS E RODGER, 2007).

Chargaff, em 1950, detectou a proporção molar total – regra de Chargaff- entre as bases nitrogenadas e concluiu que esse valor correspondia a 1:1, sendo a quantidade de adeninas e timinas equivalentes à quantidade de guaninas e citosinas (RICHARDS, 2007; OSÓRIO, 2012), porém as bases nitrogenadas eram encontradas em proporções diferentes em DNAs de organismos diferentes (NELSON e COX, 2013).

Tendo como base os estudos de difração de raios-x de fibras de DNA, Franklin e Wilkins, concluíram que as moléculas de DNA apresentam forma helicoidal, e em 1953, Watson e Crick, propuseram uma estrutura tridimensional para a estrutura do DNA (CAMARGO, 2013), onde duas cadeias helicoidais eram agrupadas aos pares, por ligações de um hidrogênio de uma purina à uma pirimidina ($A=T$ e $G=C$), através de interações π - π , como mostra a Figura 5. (NELSON e COX, 2013).

Figura 5 Representação das ligações entre as bases nitrogenadas que compõe o DNA (esquerda) e representação do DNA dupla hélice (direita - adaptada de KOOLMANN & ROEHM, 2005).

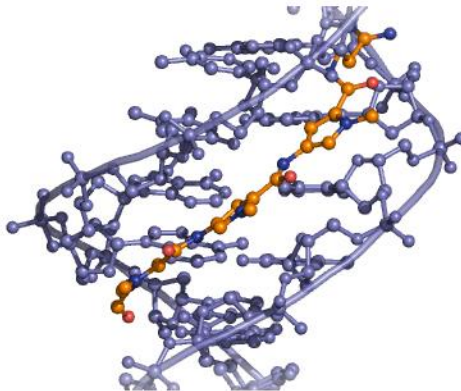


Há um grande interesse em estudos de compostos que possam reconhecer as bases nitrogenadas ou essas estruturas *não-duplex*, conhecidos como potenciais agentes quimioterápicos (KEENE, SMITH et al. 2009); e exemplos desses compostos são os complexos metálicos que podem ser projetados de maneira a interagir com o DNA, como por exemplo, interações de sulco ou cavidade (maiores e menores), interações externas, interações covalentes e as intercalações (SILVA, 2014).

Interações de sulco são menos efetivas e os exemplos mais comuns são de interações de proteínas com o DNA através do sulco maior, considerando uma melhor adequação espacial. Compostos contendo metais inertes também podem interagir com o DNA por

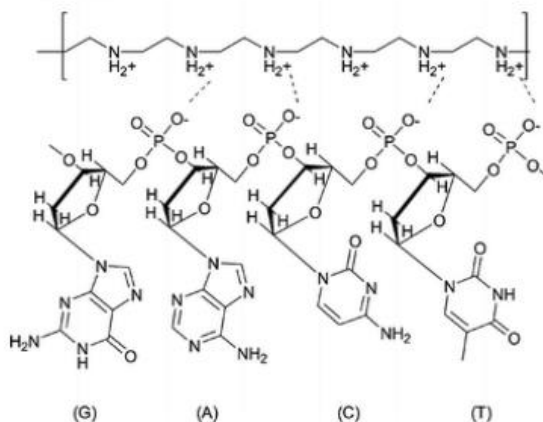
meio do sulco menor, com afinidade significativa por áreas ricas em sequências A=T (CAMARGO, 2013). A Figura 6 exemplifica interações de sulco menor pela distamicina (representação de bolas laranjas), que forma ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas (ADTBIO, 2017).

Figura 6 Representação de interação de sulco menor pela distamicina (ADTBIO,2017).



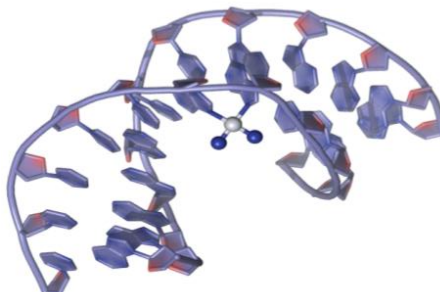
As interações externas, as quais se dão de maneira eletrostática podem ocorrer em moléculas contendo metais, já que muitas vezes essas apresentam cargas positivas, como visto na figura 7, onde a polietilenoimina (carregada positivamente) se liga aos sítios fosfato (carregados negativamente) (MCBAIN; YIU, EL HAJ, DOBSONA, 2007).

Figura 7 Representação de interação eletrostática da polietilenoimina (MCBAIN; YIU, EL HAJ, DOBSONA, 2007).



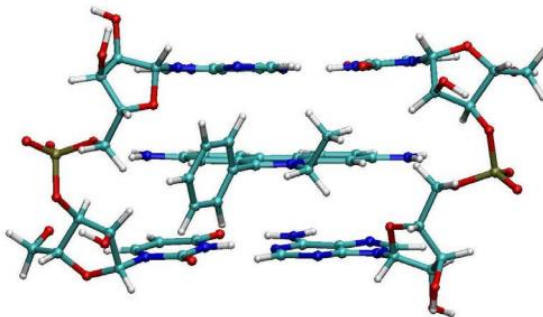
Outra forma de interação é interação de forma covalente onde os complexos metálicos em sua forma ativa (catiônica) se associam aos poliânions presentes da estrutura. O caso mais clássico para exemplificar esse tipo de interação é a cisplatina (cis -[PtCl₂(NH₃)₂]), um complexo neutro, bastante conhecido como fármaco antitumoral, mas que em ambiente fisiológico libera um íon cloreto, formando um complexo carregado positivamente, que se liga covalentemente ao DNA, como visto na Figura 8.

Figura 8 Representação de interação covalente entre o DNA e o complexo cisplatina (ADTBIO, 2017).



Além das interações citadas anteriormente, há as interações por intercalação podem ocorrer através de moléculas que possuem tamanho apropriado de modo a encaixarem-se entre dois pares de bases nitrogenadas e ao intercalar, contribuem para modificações na estrutura do DNA, podendo provocar alongamento, enrijecimento ou desenovelamento da dupla hélice (BARRA, NETTO, 2015), efeitos que são reversíveis após a retirada do efeito intercalante. Em sua grande maioria, os grupos intercaladores são moléculas poliaromáticas e planares. Exemplos de intercaladores, capaz de realizar ligações do tipo π -stacking, são o pireno e o brometo de etídio. A figura 9 traz um exemplo de agente intercalante bastante conhecido, o brometo de etídio, utilizado como marcador dos ácidos nucléicos para estudos em eletroforese em gel de agarose (BARRA, NETTO, 2015).

Figura 9 Representação de intercalação do Brometo de Etídio entre as bases nitrogenadas do DNA (BARRA, NETTO, 2015).



Todas essas formas de interação com o DNA são utilizadas no planejamento de ligantes para uso em fármacos antitumorais, uma vez que há exemplos na literatura que ressaltam a capacidade de tais compostos clivar as ligações fosfodiéster.

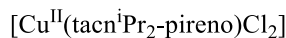
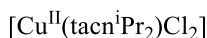
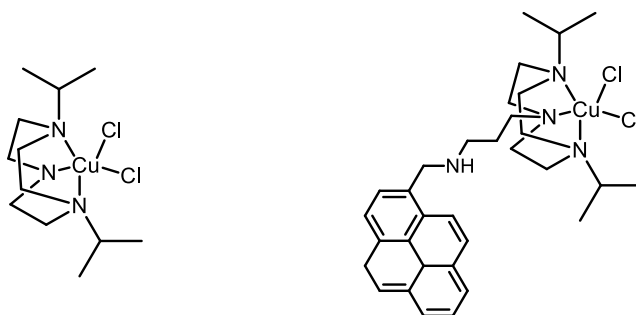
Muitos fármacos comerciais contra o câncer não atuam no organismo de forma seletiva – destroem células doentes e saudáveis. E motivados a encontrar uma maior seletividade é que inúmeros grupos de pesquisa trabalham para desenvolver estratégias afim de

melhorar tais fatores, como por exemplo o planejamento de drogas que apresentam luminescência e que contenham agentes intercalantes em sua estrutura.

O pireno é uma dessas moléculas, já que possui área superficial de uma base regular de Watson-Crick, garantindo estabilidade das interações π -stacking. Uma das características importantes é a formação de excímeros – dímeros no estado excitado-, apresentando intensidade de emissão maior quando comparado ao monômero, sendo que essa emissão pode ser utilizada para marcação celular (OSÓRIO, 2012).

De tal maneira, é apresentado neste trabalho, dois novos complexos mononucleares de cobre (II) (Figura 10), com ligantes análogos ao 1,4,7-triazaciclononano (tacn) para investigações de atividades hidrolíticas para modelos de nucleases sintéticas com a inserção de um grupo amino, que poderá encontrar-se protonado, bem como a inserção de grupos intercalantes (pireno), podendo assim, avaliar efeitos de segunda esfera de coordenação nos miméticos desenvolvidos frente à hidrólise das ligações fosfodiéster.

Figura 10 Representação dos novos complexos sintetizados e estudados neste trabalho.



3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

O presente trabalho visa sintetizar ligantes *N*-doadores e novos complexos mononucleares de cobre (II) para a modelagem biomimética de hidrolases com aplicações frente ao substrato modelo 2,4- dinitrofenilfosfato, a fim de investigar efeitos de segunda esfera de coordenação.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- i. Sintetizar, purificar e caracterizar por RMN ^1H , IV e espectrometria de massa dois ligantes *N*-doadores **tacnⁱPr₂** e **tacnⁱPr₂-pireno**;
- ii. Sintetizar, purificar e caracterizar por IV, espectrometria de massa, condutimetria, UV-Vis e eletroquímica novos complexos mononucleares de Cobre(II) com os ligantes **tacnⁱPr₂** e **tacnⁱPr₂-pireno**;
- iii. Avaliar a reatividade dos complexos sintetizados frente à reação com o substrato modelo 2,4-*bis*(dinitrofenilfosfato) (2,4-BDNPP) para reações de hidrólise;
- iv. Comparar e relacionar a atividade catalítica de hidrólise obtida para os complexos estudados, buscando compreender os resultados obtidos e explicações acerca dos efeitos da segunda esfera de coordenação.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. MATERIAIS E REAGENTES

Os reagentes, gases e solventes listados a seguir, foram utilizados nas sínteses e caracterizações dos ligantes e complexos. Foram adquiridos de fontes comerciais sem maiores purificações:

- 1-Pirenocarboxialdeído (Aldrich)
- 2-Bromopropano (Aldrich)
- Acetona PA (Vetec)
- Acetonitrila Espectroscópica (Tedia)
- Acetonitrila PA (Vetec)
- Ácido Bromídrico 33 % em Ácido Acético Glacial (Aldrich)
- Ácido Sulfúrico (Nuclear)
- Acrilonitrila (Aldrich)
- Argônio Analítico 5.0 (White Martins)
- Brometo de Potássio (Vetec)
- Carbonato de Césio (Aldrich)
- Carbonato de Sódio (Lafan)
- Carvão Ativado (Vetec)
- Cloreto de Cobre II (Vetec)
- Cloreto de Tosila (Aldrich)
- Clorofórmio Deuterado (Aldrich)
- Clorofórmio PA (Vetec)
- Dietilenotriamina (Aldrich)
- Etanol PA (Vetec)
- Éter Dietílico PA (Vetec)
- Etlienoglicol (Riedel)
- Fenol (Merck)
- Hidrogênio Analítico 5.0 (White Martins)
- Hidróxido de Lítio (Aldrich)
- Hidróxido de Sódio (Vetec)
- Metanol PA (Vetec)
- Nitrogênio Analítico 5.0 (White Martins)
- Redutor Raney – Ni
- Sulfato de Sódio Anidro (Vetec)

4.2. MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO

4.2.1 Espectroscopia na Região do Infravermelho - IV

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Perkin Elmer FTIR 100, na região de 4000 a 400 cm^{-1} no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia (LABINC) do Departamento de Química – UFSC. As amostras sólidas foram analisadas em pastilhas de KBr (grau espectroscópico) e as amostras líquidas em forma de um filme fino sobre a pastilha de KBr.

4.2.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio – RMN ^1H

Os espectros de RMN de ^1H foram obtidos em um espectrofotômetro Bruker – AC 200, na Central de Análises do Departamento de Química – UFSC, em 200 MHz e no equipamento Varian AS 400 MHz. Os deslocamentos químicos de hidrogênio foram registrados em ppm utilizando como referência interna tetrametilsilano (TMS, $\delta = 0,00$ ppm) e solvente deuterado, CDCl_3 .

4.2.3 Difractometria de Raios-X

A análise por difração de raios X de monocristal do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ foi realizada na Central de Análises do Departamento de Química – UFSC. Os dados foram coletados em um difratômetro Bruker APEX II DUO equipado com um tubo de molibdênio ($\text{MoK}\alpha \lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) e monocromador de grafite. A estrutura cristalina foi resolvida através dos métodos diretos e parcialmente refinada pelo método dos mínimos quadrados com matriz completa, utilizando-se os programas SIR-97 (ALTOMARE et al., 1999) e SHELXL-97 (SHELDRICK, 1997) respectivamente.

4.2.4 Espectrometria de massas

Os compostos sintetizados (ligantes e complexos) foram estudados via espectrometria de massa com ionização via electrospray (ESI-MS). Os espectros foram medidos e obtidos em

um equipamento Amazon – Ion Trap MS do Centro de Biologia Molecular Estrutural – UFSC. A análise foi realizada a partir das soluções dos ligantes e complexos em CH₃CN grau MS com concentração de aproximadamente 500 ppb e fluxo de 180 µL min⁻¹.

4.2.5 Condutimetria

As medidas da condutividade molar dos complexos [Cu^{II}(tacn^IPr₂)Cl₂] e [Cu^{II}(tacn^IPr₂-pireno)Cl₂] foram realizadas no aparelho Metrohm 856, do Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia, Departamento de Química – UFSC. Os complexos foram dissolvidos em CH₃CN, com concentração 1,00 x 10⁻³ mol L⁻¹. O aparelho foi calibrado com uma solução padrão de KCl 0,01 mol L⁻¹ cuja condutividade é de 100 µS cm⁻¹ em água a 25 °C.

4.2.6 Espectroscopia eletrônica na região do Ultravioleta-visível (UV-Vis)

Os espectros eletrônicos na região do ultravioleta e visível foram obtidos em um espectrofotômetro UV-Vis Varian Cary 50 BIO, no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia, Departamento de Química – UFSC. As análises em solução foram realizadas utilizando-se solventes de grau espectroscópico e cubetas de quartzo com capacidade para 1,00 mL e 1,00 cm de caminho óptico a 25°C.

4.2.7 Medidas de Luminescência

Os espectros de emissão foram obtidos em solução em um espectrofotômetro de fluorescência Varian Cary Eclipse, no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia, no Departamento de Química – UFSC. As análises foram realizadas empregando solventes de grau espectroscópico e cubetas de quartzo com capacidade para 3,0 mL e 1,00 cm de caminho óptico a 25 °C.

4.2.8 Eletroquímica

O comportamento redox dos complexos foi investigado por voltametria cíclica em um potenciostato/galvanostato modelo BAS Epsilon no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia, Departamento de Química – UFSC.

Os experimentos foram realizados em CH_3CN seca e MeOH de grau espectroscópico com concentração de $1,00 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ e sob atmosfera de argônio. Foi utilizado como eletrólito suporte hexafluorofosfato de tetrabutilamônio com concentração de $1,00 \times 10^{-1} \text{ mol L}^{-1}$. Foram empregados os eletrodos de Ag/Ag⁺ (referência), carbono vítreo (trabalho) e platina (auxiliar). Para a correção do eletrodo de referência foi utilizado o par ferroceno/ferrocínio como referência interna (GAGNE, KOVAL, 1980).

4.2.8 Estudos de Reatividade frente ao Substrato modelo 2,4-BDNPP

A atividade catalítica dos complexos foram avaliadas através da reação de hidrólise do substrato modelo bis- (2,4-dinitrofenil)fosfato (2,4-bdnpp), o qual foi sintetizado de acordo com o método descrito por Bunton (BUNTON, 1969). Os testes para avaliar a reatividade foram realizados sob condições de excesso de substrato ou de complexo monitorando-se, em um Espectrofotômetro UV-Vis Varian Cary 50 Bio acoplado a um banho termostatizado, a variação de absorvância ocorrida em 400 nm ($\epsilon = 12.100 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), relacionada à liberação do ânion 2,4-dinitrofenolato como produto da reação de hidrólise (NEVES, 2010). As reações foram monitoradas até 5% de conversão do substrato a produtos, quando em excesso de substrato, e os dados foram tratados pelo método das velocidades iniciais. Para as reações com excesso de complexo, as mesmas foram monitoradas até o término da reação de hidrólise. As velocidades iniciais foram obtidas diretamente do gráfico da concentração do substrato *versus* o tempo. A dependência da velocidade de clivagem 2,4-bdnpp foi estudada em função do pH, da concentração do complexo e da concentração do substrato. Utilizaram-se cubetas de vidro óptico com capacidade para 4,00 mL e caminho óptico de 1 cm, fechadas com tampa de teflon.

Para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ foram adicionados 100 μL de solução aquosa ($[\text{T}]_{\text{final}} = 6,67 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) dos tampões (MÊS pH 6,0 e 6,5; HEPES pH 7,0 a 10,5), 1.050 a 1.300 μL de CH_3CN 25 a 150 μL de uma solução do substrato em CH_3CN ($[\text{S}]_{\text{final}} = 2,00 \times 10^{-4} - 8,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ na análise do efeito da concentração do substrato

e $[S]_{\text{final}} = 3,33 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ para efeito da concentração do complexo e $[S]_{\text{final}} = 2,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ para o efeito do pH). Para a verificação do efeito do pH, a reação foi iniciada com a adição de 50 mL de uma solução do complexo em CH_3CN ($[C]_{\text{final}} = 6,67 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$), para os testes de efeito de concentração do substrato a reação foi iniciada com a adição de 25 mL de solução do complexo em CH_3CN ($[C]_{\text{final}} = 1,67 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) e para o efeito da concentração do complexo a reação foi iniciada com a adição de 25 mL de solução de complexo em CH_3CN ($[C]_{\text{final}} = 1,67 \times 10^{-4} - 7,50 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$), sendo que os dois testes foram monitorados durante 15 minutos. Em todos os experimentos, o volume final da mistura reacional na cubeta foi de 1,50 mL.

A reatividade do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$ realizada utilizando 850 μL de solução aquosa ($[T]_{\text{final}} = 5,00 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$) dos tampões (MES pH 3,5 a 6,5, HEPES pH 7,0), 150 a 600 μL de CH_3CN e 50 a 500 μL de uma solução do substrato em CH_3CN ($[S]_{\text{final}} = 3,08 \times 10^{-4} - 3,08 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ no efeito da concentração do substrato, $[S]_{\text{final}} = 1,17 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ e $[S]_{\text{final}} = 1,17 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ para o efeito de pH). Para a verificação do efeito de pH, a reação foi iniciada com a adição de 200 μL de uma solução de complexo em CH_3CN ($[C]_{\text{final}} = 1,17 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$); para os testes de efeito da concentração do substrato a reação foi iniciada com a adição de 50 μL de uma solução de complexo em CH_3CN ($[C]_{\text{final}} = 1,17 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$), monitorando todos os testes por 15 minutos. Em todos os experimentos, o volume final da mistura reacional na cubeta foi de 1,70 mL.

Para os dois complexos, as correções de hidrólise espontânea do substrato 2,4-BDNPP foram realizadas sob condições idênticas, sem fazer uso do complexo, sendo o volume do mesmo completado com CH_3CN .

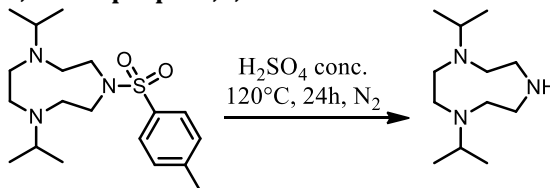
4.3. SÍNTESES

4.3.1. Sínteses dos ligantes

As sínteses dos ligantes precursores estão descritas nos anexos deste trabalho. Para os ligantes **tacn^Ipr₂** (XAVIER, 2010; TOLMAN, 1997), **tacn^Ipr₂-CN** (TERRA, 2012), **tacn^Ipr₂-**

NH_2 (KLENKE, 2001) e **tacnⁱPr₂-pireno** (SILVA, 2014), encontram-se as sínteses descritas abaixo.

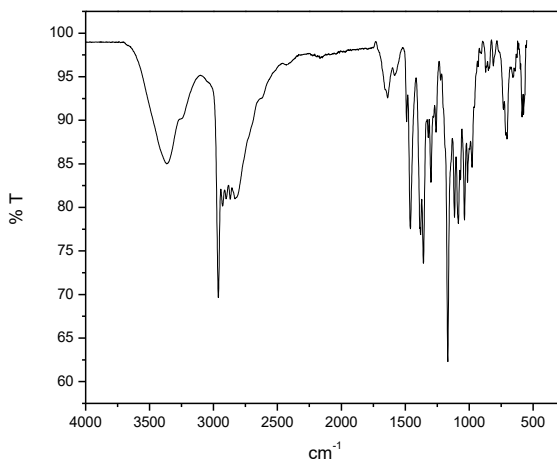
Síntese do 1,4-diiisopropil-1,4,7-triazaciclono-nano – tacnⁱPr₂



Foram adicionados em um balão de 250 mL, 8,10 g (22,03 mmol; 367,55 g mol⁻¹) de 1,4-diiisopropil-7-(p-toluenosulfonil)-1,4,7-triazaciclono-nano e, lentamente gotejados 50 mL de ácido sulfúrico concentrado, sob atmosfera de N₂. A mistura foi mantida em agitação e aquecimento de 120 °C por 24 horas. Após esse período, a solução foi resfriada a temperatura ambiente e a mistura escura foi vertida em um béquer de 1 L sobre gelo triturado (feito com H₂O destilada – aproximadamente 100g). O recipiente foi colocado em banho de gelo e o pH foi ajustado cuidadosamente com uma solução de NaOH 3 mol L⁻¹ (500 mL) até ultrapassar pH 11. A mistura foi extraída com CHCl₃ até que a fase orgânica não apresentasse mais coloração. (aproximadamente 500 mL). O CHCl₃ foi seco com Na₂SO₄ anidro e removido por evaporação com pressão reduzida, resultando em um óleo escuro que foi destilado posteriormente (80-82 °C e 0,01 torr) para a obtenção de um óleo amarelo claro. Foram obtidos 3,51 g de produto (16,5 mmol), com 74,68 % de rendimento.

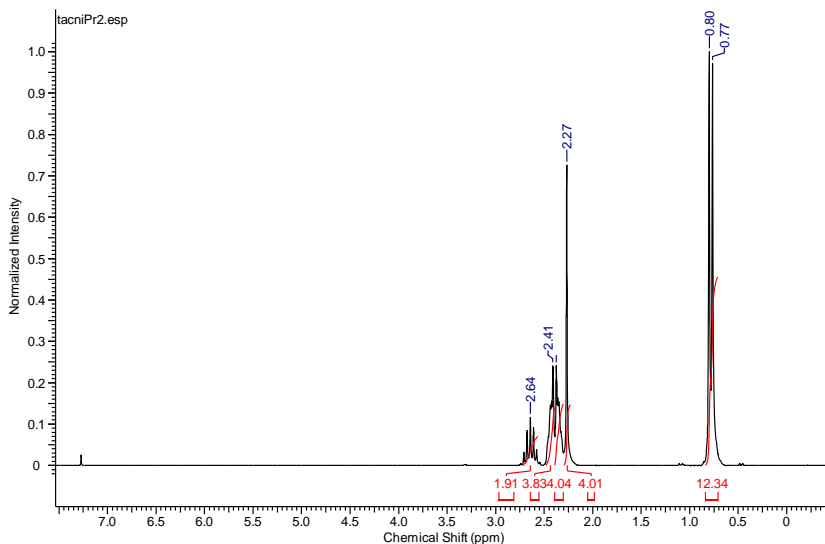
IV (KBr, cm⁻¹): ν (N-H) 3368-3235, ν (C-H_{terc}) 2963, ν (C-H_{alif}) 2980-2757, δ (C-H_{terc}) 1387-1380, ν (C-N) 1098.

Figura 11 Espectro na Região do Infravermelho do ligante tacnⁿPr₂ em pastilha de KBr.

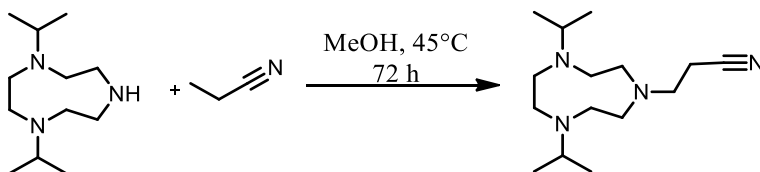


RMN ¹H – δ_H (200 MHz, CDCl₃), em ppm: 0,77 (d, 12H, CH₃); 2,27 (s, 4H, CH₂); 2,41 (m, 4H, CH₂); 2,64 (h, 2H, CH_iPr).

Figura 12 Espectro de RMN – ¹H do ligante tacnⁿPr₂ em CDCl₃.



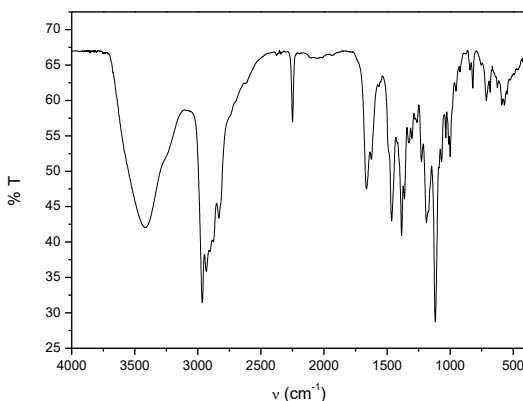
Síntese do 3-(4,7-diisopropil-1,4,7-triazaciclono-nano)propenonitrila - **tacnⁱPr₂-CN**



Em um balão de 125 mL, adicionou-se o **tacnⁱPr₂** (1,76 g, 8,25 mmol, 213,4 g mol⁻¹) seguido de 10 mL de metanol, deixando em agitação por aproximadamente dez minutos. Após esse período, 0,75 mL de acrilonitrila (0,569 g; 11,32 mmol, 53,1 g mol⁻¹; 0,81 g mL⁻¹) solubilizada em 10 mL de metanol foi adicionada. A solução foi deixada em refluxo por 72 horas e após esse período, foi evaporada a pressão reduzida, onde o excesso de CH₃CN foi também retirado, restando um óleo amarelo que foi destilado, também à pressão reduzida. O óleo retirado por destilação corresponde ao ligante **tacnⁱPr₂**, sendo o produto de interesse o óleo contido no balão inicial. Foram obtidos 2,04 g (7,6 mmol, 267,4 g mol⁻¹) com rendimento de 92,27%.

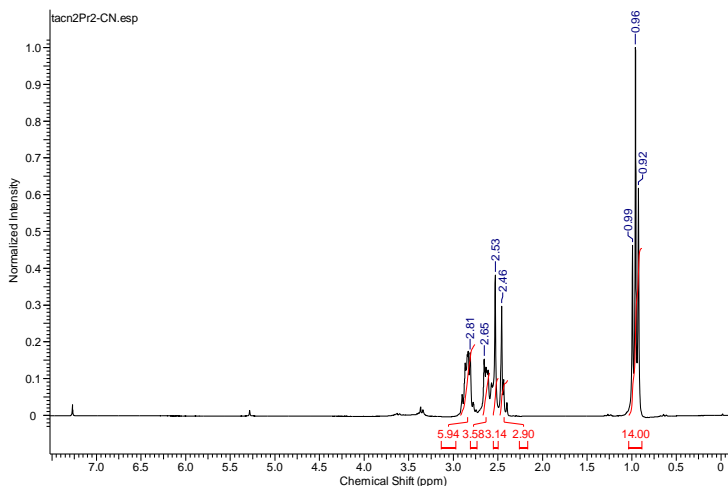
IV (KBr, cm⁻¹): ν (N-H) 3419; ν (C-H_{alif}) 2956-2829; ν (C≡N_{alif}) 2246; δ (C-H_{alif}) 1461; δ_{ass}(C-H_{alif}) 1380; ν_s (C-N) 1118.

Figura 13 Espectro na Região do Infravermelho do ligante **tacnⁱPr₂-CN** em pastilha de KBr.

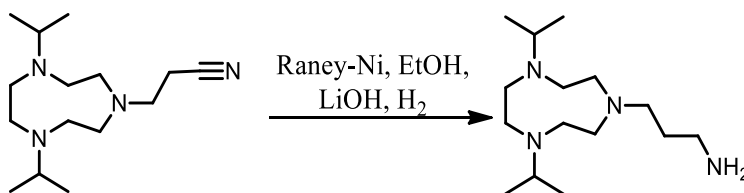


RMN ^1H - δ_{H} (200 MHz, CDCl_3), em ppm: 0,96 (d, 14H, CH_3 e CH_2 propano); 2,46 a 2,81 (16H, CH_2 ciclo, CH_2 isop, C-N).

Figura 14 Espectro de RMN - ^1H do ligante $\text{tacn}^i\text{Pr}_2\text{-CN}$ em CDCl_3 .



Síntese do 3-(4,7-diisopropil-1,4,7-triazacilonano)1-propanoamina - $\text{tacn}^i\text{Pr}_2\text{-NH}_2$

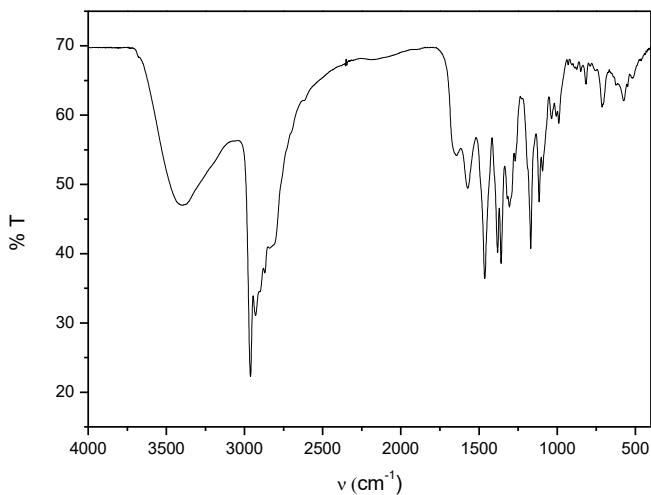


Em um recipiente próprio para hidrogenação catalítica, adicionou-se 2,00 g do $\text{tacn}^i\text{Pr}_2\text{-CN}$ (7,47 mmol; 267,4 g mol^{-1}) solubilizado em 25 mL de etanol. Em seguida, uma suspensão de Raney-Ni (2,69 g; 22,98 mmol; 117,06 g mol^{-1}) foi adicionado juntamente com hidróxido de lítio (5x mais \rightarrow 0,918 g; 38 mmol. 23,95 mol L^{-1}), e a mistura foi hidrogenada cataliticamente por 18 h a 45 psi. Após esse período, filtrou-se a mistura e o solvente restante foi evaporado a pressão reduzida, restando um precipitado amarelado no balão. Ao produto formado adicionou-se 20 mL de

diclorometano que foi evaporado sob pressão reduzida, resultando em um óleo amarelado. Foram obtidos 1,26 do produto (4,65 mmol; 270,46 g mol⁻¹) com rendimento de 62,37%.

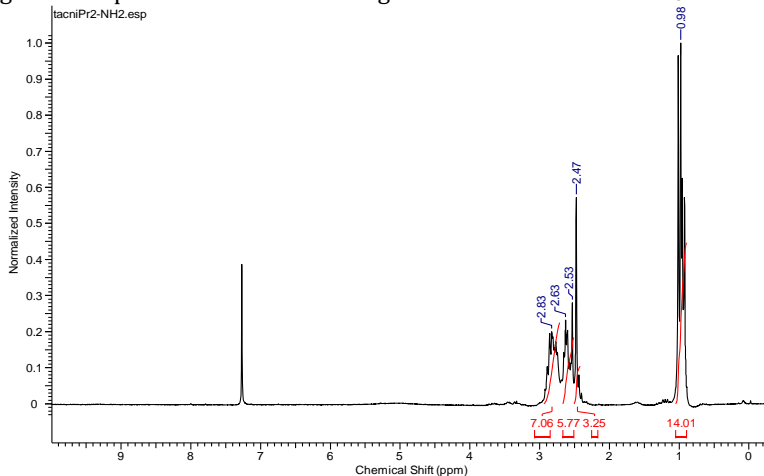
IV (KBr, cm⁻¹): ν (N-H) 3398; ν (C-H_{alif}) 2956-2822; δ (C-H_{alif}) 1461; $\delta_{\text{ass}}(\text{C-H}_{\text{alif}})$ 1357; $\nu_{\text{s}}(\text{C-N})$ 1110.

Figura 15 Espectro na Região do Infravermelho do ligante tacn¹Pr₂-NH₂ em pastilha de KBr.

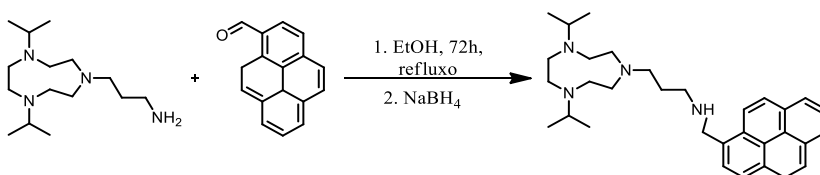


RMN ¹H – δ_{H} (200 MHz, CDCl₃), em ppm: 0,98 (d, 14H, CH₃ e CH₂propano); 2,47 a 2,83 (16H, CH₂ciclo, CH₂isop, C-N).

Figura 16 Espectro de RMN – ^1H do ligante $\text{tacn}^i\text{Pr}_2\text{-NH}_2$ em CDCl_3 .



Síntese do *N*-((4,6-diidropiren-1-il)metil)-3-(4,7-diisopropil-1,4,7-triazanonan-1-il)propano-1-amina- $\text{tacn}^i\text{pr}_2\text{-pireno}$

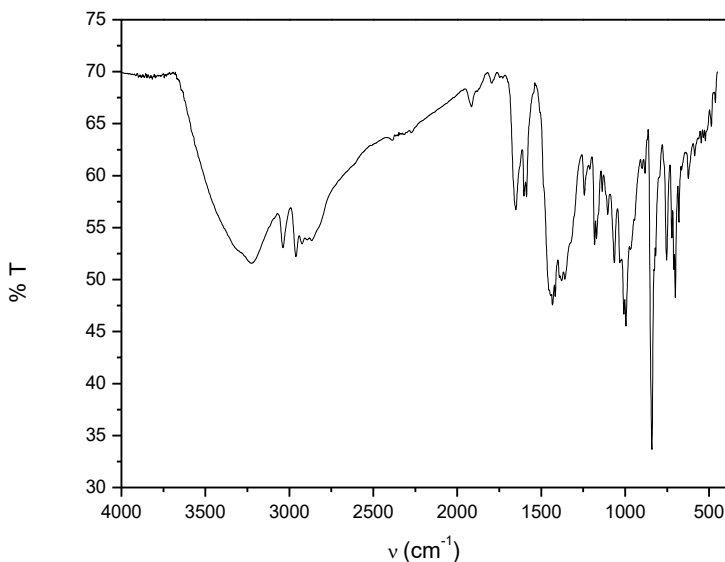


Em um balão de 250 mL foram dissolvidos em 50 mL de etanol, 0,676 g do ligante $\text{tacn}^i\text{pr}_2\text{-NH}_2$ (2,5 mmol; 270,28 g mol $^{-1}$) e 0,575 g de 1-pirenocarboxialdeído (2,5 mmol; 230,26 g mol $^{-1}$). A mistura foi mantida em refluxo por 72 horas. Após esse período, a solução foi resfriada, primeiramente, a temperatura ambiente, e posteriormente o balão reacional foi colocado em banho de gelo. Em pequenas porções, 0,0946 g de NaBH_4 (2,5 mmol; 37,82 g mol $^{-1}$) foram adicionados e após o término desse processo, o banho de gelo foi retirado e a mistura ficou em agitação por 12 horas. Passado esse tempo, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, restando um óleo amarelo claro. Esse óleo foi solubilizado em 20 mL de uma solução de HCl (5 mol L $^{-1}$) que posteriormente foi extraído com CHCl_3 (5x30 mL) que foi descartado; após essa etapa, o pH da

solução aquosa restante foi ajustado para 7 e extraído novamente com CHCl_3 (5x30 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e em sequência foi novamente evaporada sob pressão reduzida, restando um óleo límpido de cor amarela. Foram obtidos 0,71 g do produto **tacnⁱPr₂-pireno** (1,45 mmol; 486,73 g mol⁻¹) com 58,67% de rendimento.

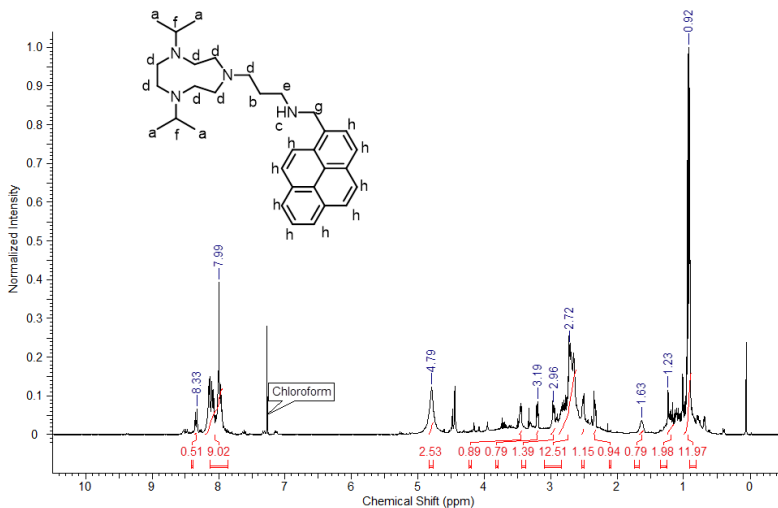
IV (KBr, cm⁻¹): ν (N-H) 3223; ν (C-H_{arom}) 3037; ν (C-H_{alif}) 2960; ν (C=C_{pireno}) 1587; δ (C-H_{alif}) 1370; δ_{ass} (C-H_{alif}) 1425; ν_s (C-N) 1184; δ (C=C_{pireno}) 836.

Figura 17 Espectro na Região do Infravermelho do ligante tacnⁱPr₂-pireno em pastilha de KBr.



RMN ¹H – δ_{H} (400 MHz, CDCl_3), em ppm: 0,92 (m, 12H, CH_3 , **a**); 1,23 (m, 2H, CH_2 , **b**); 1,53 (s, 1H, NH, **c**); 2,72 (m, 14 CH_2 tacn, CH_2 prop, **d**); 2,96 (2H, CH_2 , **e**); 3,19 (2H, CH, **f**); 4,79 (2H, CH_2 pireno, **g**); 7,99 (m, CH_2 pireno, **h**).

Figura 18 Espectro de RMN – ^1H do ligante tacn^iPr_2 -pireno em CDCl_3 .



4.3.2. Sínteses dos complexos

4.3.2.1. Síntese do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^i\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$

A uma solução etanólica de tacn^iPr_2 (0,21 g; 1,00 mmol; $213,36 \text{ g mol}^{-1}$) sob agitação constante, adicionou-se lentamente 0,17 g de cloreto de cobre(II) (1,00 mmol; $170,48 \text{ g mol}^{-1}$) solubilizados em cerca de 15 mL de etanol, com o auxílio de uma pipeta de pasteur. Deixou-se a mistura reacional em agitação por 30 minutos e em temperatura ambiente. Em seguida, deixou-se a solução em repouso para precipitação do complexo de Cu(II). Foi obtido um rendimento de 78% (0,15 g; 0,78 mmol; $346,81 \text{ g mol}^{-1}$).

4.3.2.2. Síntese do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^i\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$

A uma solução etanólica (20 mL) de $\text{tacn}^i\text{Pr}_2\text{-pireno}$ (0,243 g; 0,5 mmol; $486,73 \text{ g mol}^{-1}$) sob agitação constante levemente aquecida (30°C), adicionou-se lentamente 0,085 g de cloreto de cobre(II) (0,5 mmol; $170,48 \text{ g mol}^{-1}$) solubilizados em cerca de 5 mL de etanol, com o auxílio de uma pipeta de pasteur. Deixou-se a mistura reacional em agitação por 30 minutos a 30°C . Em seguida, a

solução foi filtrada e deixada em repouso para precipitação do complexo de Cu(II). Foram obtidos 0,27 g (0,43 mmol; 619,17 g mol⁻¹) do complexo correspondendo a um rendimento de 87%.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1. CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES

Os ligantes utilizados neste trabalho (**tacn¹Pr₂**, e **tacn¹Pr₂-pireno**) foram caracterizados por Espectroscopia na Região do Infravermelho (IV), Ressonância Magnética Nuclear de ¹H (RMN ¹H) e Espectrometria de Massas.

5.1.1. Espectroscopia na Região do Infravermelho – IV

A espectroscopia na região do infravermelho é uma técnica de análise que se baseia no fato de que as moléculas possuem frequências de vibração específicas, as quais correspondem a níveis de energia da molécula (níveis vibracionais). Tais frequências dependem da superfície de energia potencial da molécula, definida pela geometria molecular e pelas massas dos átomos (SILVERSTEIN, 1994). Essa técnica é bastante interessante do ponto de vista do acompanhamento sintético e foi utilizada como primeira técnica por ser de simples realização e baixo custo.

A Tabela 1 apresenta as principais bandas encontradas, auxiliando na observação do surgimento ou desaparecimento das mesmas, sendo possível acompanhar a formação dos ligantes.

Assim foi possível observar que as principais diferenças entre os ligantes referem-se às absorções nas regiões de 2246 cm⁻¹ característico do grupamento C≡N após a síntese envolvendo a acrilonitrila e posterior desaparecimento nas etapas seguintes; ao surgimento da absorção em 1461 cm⁻¹ referente ao estiramento C-H_{alif} para os ligantes **tacn¹Pr₂-CN** e **tacn¹Pr₂-NH₂** e 1425 cm⁻¹ para o ligante **tacn¹Pr₂-pireno**, referentes ao estiramento das ligações C-H alifáticas e às absorções características de C-H (3037 – estiramento- e 842 cm⁻¹ –deformação angular-), C=C (na região entre 1598 a 1587 cm⁻¹) dos anéis aromáticos do pireno.

Tabela 1 Principais estiramentos observados nos espectros de IV dos ligantes, em número de onda (cm^{-1})

	tacnⁱPr₂	tacnⁱPr₂-CN	tacnⁱPr₂-NH₂	tacnⁱPr₂-pireno
ν (N-H)	3368-3235	3419	3398	3223
ν (C-H _{arom})	-	-	-	3037
ν (C-H _{alif})	2980-2757	2956-2829	2856-2822	2960
ν (C=C _{arom})	-	-	-	1598- 1587
ν (C \equiv N _{alif})	-	2246	-	-
δ (C-H _{terc})	1387-1380	1380	1357	1370
ν (C-N)	1098	1118	1110	1184
ν (C-H _{alif})	-	1461	1461	1425
δ (C-H _{arom})	-	-	-	842

5.1.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio – RMN ¹H

A técnica de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio é um método muito utilizado pelos químicos uma vez que se mostra bastante útil na determinação estrutural do composto. Integrando os sinais registrados, levando em consideração também seus deslocamentos químicos, é possível diferenciar entre átomos de hidrogênios aromáticos, alifáticos, metílicos, entre outros, além do número de hidrogênios presentes nas moléculas estudadas. Tais informações que podem ser retiradas da técnica foram levadas em consideração para o acompanhamento de formação dos produtos desejados.

Para o espectro do ligante **tacnⁱPr₂-pireno** é possível observar a presença de sinais característicos da unidade **tacnⁱPr₂** em regiões de baixo deslocamento químico (de 0,92 a 3,79 ppm) e na região característica de hidrogênios aromáticos do pireno, que não podem ser claramente quantificados, uma vez que há grande aromaticidade e que não pode ser detectada com precisão.

5.1.3 Espectrometria de massas – ESI - MS

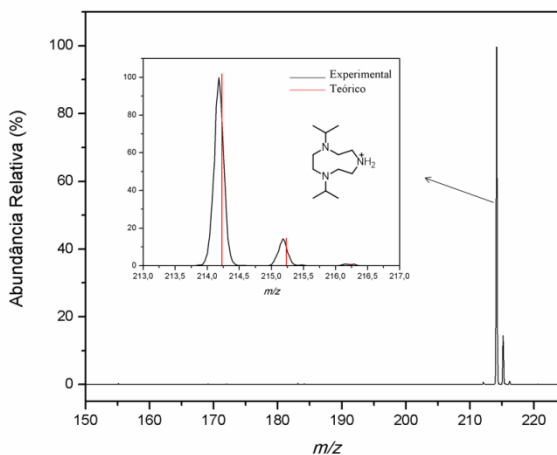
A espectrometria de massas é uma técnica de grande importância na caracterização de compostos, pois as espécies

geradas em fase gasosa são separadas em relação à sua razão m/z , informação essa que possui grande relevância para a caracterização dos mesmos. Uma característica desse tipo de análise, e talvez a mais recorrente, é a remoção de um elétron da molécula isolada para a formação do íon molecular.

As medidas de ESI-MS para os ligantes **tacnⁱPr₂** e **tacnⁱPr₂-pireno** foram realizadas em CH₃CN espectroscópica e as distribuições isotópicas foram simuladas pelo software “Mmass” e os picos foram coincidentes com os valores experimentais.

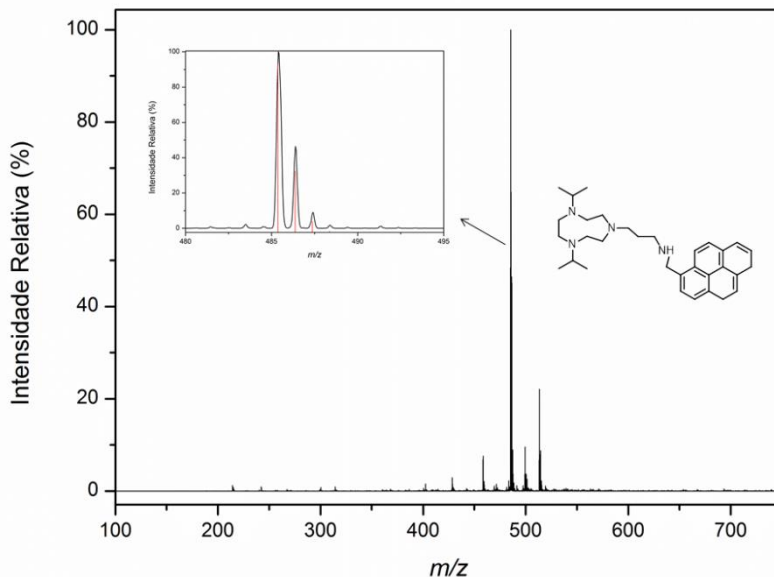
Para o ligante tacnⁱPr₂ (Figura 19), nota-se a presença do pico base, apresentando razão $m/z = [214,17]^+$, que corresponde ao íon da espécie protonada, não apresentando fragmentos de menor abundância.

Figura 19 Espectro de massa do ligante tacnⁱPr₂.



Para o ligante **tacnⁱPr₂-pireno** (Figura 20), é possível observar a presença do íon molecular com razão $m/z = [485,39]^+$, a qual se refere a molécula em sua forma protonada.

Figura 20 Espectro de massa do ligante tacnⁱPr₂-pireno.



5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS

5.2.1. Espectroscopia na Região do Infravermelho – IV

Para a caracterização dos complexos, a técnica de espectroscopia na região do IV se mostrou útil no que diz respeito ao acompanhamento da formação dos mesmos. A fim de observar as principais mudanças, os espectros dos ligantes (em preto) foram sobrepostos aos espectros dos complexos (em vermelho), como mostram as figuras 21 e 22.

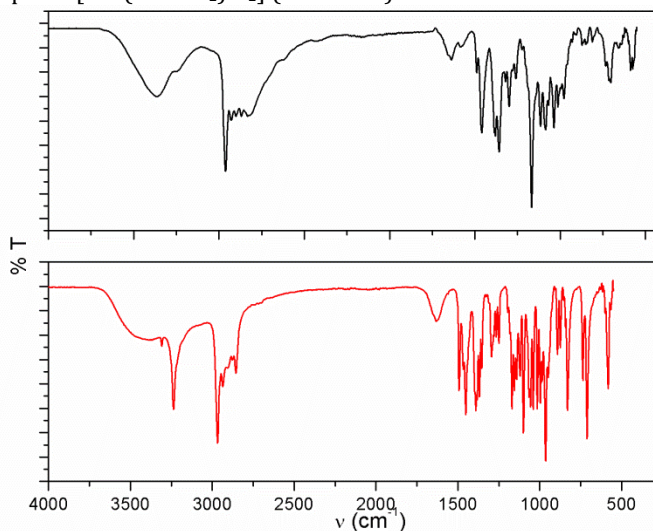
O principal indicativo da formação do complexo [Cu^{II}(tacnⁱPr₂)Cl₂] é o aparecimento dos estiramentos na região abaixo de 1500 cm⁻¹ correspondentes às deformações angulares das ligações C-H_{terc} e dos estiramentos C-N, e o deslocamento das bandas em comum com o ligante, indicando uma interação entre o ligante e o metal (PAVIA, 2009; NAKAMOTO, 1978).

Na Tabela 2 é possível observar os principais estiramentos, destacando o deslocamento da banda de estiramento referente à ligação N-H (região de coordenação do metal) para regiões de menor energia. Isso se dá pelo fato de que o metal é um ácido de Lewis, e no caso desse complexo, diminui a densidade eletrônica das ligações no ligante.

Tabela 2 Principais bandas e suas respectivas atribuições para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ em cm^{-1} .

Atribuição	$\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2$	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$
ν (N-H)	3365	3237
ν (C-H _{terc})	2963	2967
δ (N-H)	1651	1640
ν (C-H _{arom})	2980-2757	2940-2855
δ (C-H _{terc})	1387-1380	1393-1380
ν (C-H)	1098	1102

Figura 21 Espectro na Região do Infravermelho do ligante $\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2$ (preto) e do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ (vermelho).



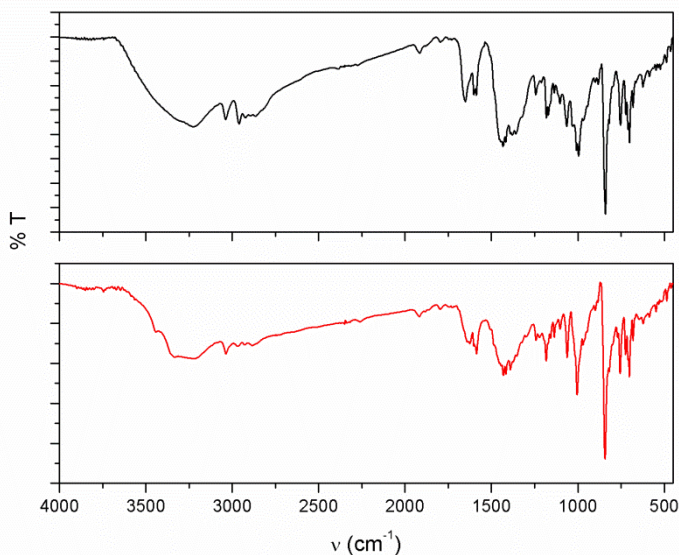
A tabela 3 demonstra os valores dos principais estiramentos encontrados para o ligante (linha em preto) e o complexo (linha em vermelho), dando atenção ao valor de deslocamento da banda

referente à ligação N-H para regiões de menor energia. Da mesma forma que acontece com o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$, a presença do íon $\text{Cu}(\text{II})$ diminui a densidade eletrônica do ligante.

Tabela 3 Principais bandas e suas respectivas atribuições para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$ em cm^{-1} .

Atribuição	$\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2\text{-pireno}$	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$
ν (N-H)	3229	3258
ν (C-H _{terc})	3030	3039
δ (N-H)	1645	1588
ν (C-H _{arom})	2954-2840	2964-2868
δ (C-H _{terc})	1370-1351	1390-1387
ν (C-H)	1066	1076
δ (C-H _{arom})	829	839

Figura 22 Espectro na Região do Infravermelho do ligante $\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2\text{-pireno}$ (preto) e do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$ (vermelho).



5.2.2 Difractometria de Raios-X

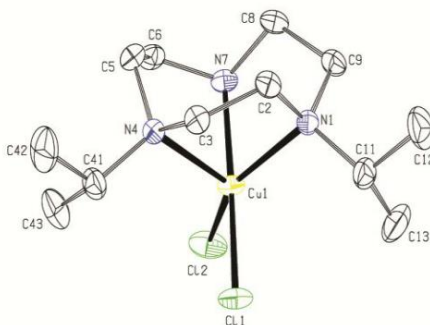
A estrutura cristalina do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ foi obtida pela análise de difração de raios X de monocristal. A Tabela 4 mostra os principais dados cristalográficos.

Tabela 4 Dados cristalográficos obtido para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}} \text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$

Temperatura (K)	200 (2)
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	P21/n
a	12.6887(5) Å
b	7.1522(3) Å
c	18.9367(9) Å
α	90°
β	102.283(2)°
γ	90°
Volume, Å³	1679.49(13) Å ³

O complexo cristaliza na forma de monocristais verdes, tendo estrutura correspondente ao complexo mononuclear de carga neutra $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$. Nessa análise, pode-se constatar que o íon Cu(II) encontra-se pentacoordenado a três átomos de nitrogênio do ligante (**tacn^IPr₂**) e dois ânions cloreto, com geometria pirâmide de base quadrada ou bipirâmide trigonal (ver discussão abaixo), apresentada pela figura 23.

Figura 23 Representação da estrutura molecular do complexo $[\text{Cu}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$, com esquema de numeração dos átomos.



Para confirmar essa geometria, empregou-se a equação descrita por Addison *et al* (ADDISON, 1984), a qual se aplica a complexos pentacoordenados, definindo um índice estrutural $\tau = (\beta - \alpha)/60$, onde τ representa o grau de trigonalidade da geometria, β é o maior ângulo e α o segundo maior ângulo na primeira esfera de coordenação. Através dessa equação, caracteriza-se como geometria pirâmide de base quadrada perfeita quando $\tau=0$ e por bipirâmide trigonal perfeita quando $\tau=1$. O complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ apresenta $\tau=0,51$, o que sugere uma estrutura intermediária entre as duas geometrias possíveis. Isso se dá em função do efeito macrociclo em que a rigidez do ligante impõe a coordenação facial, determinando a geometria do complexo. (PFENNING, 2015).

A Tabela 5 apresenta os principais comprimentos de ligação para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$, onde o valor destacado corresponde ao alongamento do eixo d_{z^2} , que ocorre em função do Efeito Jahn-Teller que é bastante pronunciado em sistemas d^9 , como é o caso do íon $\text{Cu}(\text{II})$. Na verdade, essa geometria de coordenação é bastante distinta quando comparada ao complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn})\text{Cl}_2]$, no qual uma pirâmide de base quadrada ($\tau=0,02$) foi observada e tal fato se deve aos efeitos estéricos provocados pelos grupos isopropil presentes no complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ (SCHUGAR, 1980). No entanto, as distâncias e ângulos de ligações no complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ são comparáveis aos valores encontrados para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn})\text{Cl}_2]$ reportado por Schugar e colaboradores (SCHUGAR, 1980).

A Tabela 6 apresenta os ângulos de ligação para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$, a tabela 7 apresenta os comprimentos de ligações para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn})\text{Cl}_2]$ e a tabela 8 apresenta os principais ângulos de ligação para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn})\text{Cl}_2]$, ilustrado na figura 24.

Tabela 5 Principais comprimentos (Å) de ligação para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$.

Cu(1)-N(7)	2,0252(18)
Cu(1)-N(1)	2,1772(18)
Cu(1)-N(4)	2,2179(17)
Cu(1)-Cl(1)	2,2667(6)
Cu(1)-Cl(2)	2,3028(6)

Tabela 6 Principais ângulos (°) de ligação para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{iPr}}_2)\text{Cl}_2]$.

N(7)-Cu(1)-N(1)	82,13(7)
N(7)-Cu(1)-N(4)	82,74(7)
N(1)-Cu(1)-N(4)	85,82(6)
N(7)-Cu(1)-Cl(1)	176,08(6)
N(1)-Cu(1)-Cl(1)	96,50(5)
N(4)-Cu(1)-Cl(1)	93,51(5)
N(7)-Cu(1)-Cl(1)	87,94(6)
N(1)-Cu(1)-Cl(2)	145,55(5)
N(4)-Cu(1)-Cl(2)	125,63(5)
Cl(1)-Cu(1)-Cl(2)	95,20(2)

Figura 24 Representação da estrutura molecular do complexo $[\text{Cu}(\text{tacn})\text{Cl}_2]$, com esquema de numeração dos átomos.

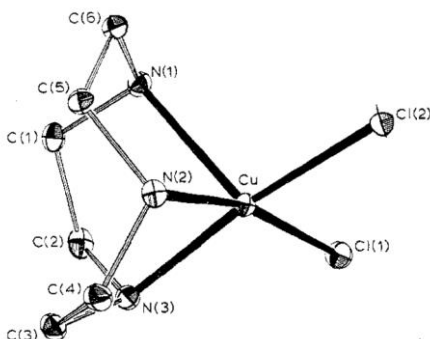


Tabela 7 Principais comprimentos (Å) de ligação para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn})\text{Cl}_2]$.

Cu(1)-N(2)	2,063(4)
Cu(1)-N(1)	2,246(4)
Cu(1)-N(3)	2,038(4)
Cu(1)-Cl(1)	2,268(1)
Cu(1)-Cl(2)	2,312(1)

Tabela 8 Principais ângulos (°) de ligação para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn})\text{Cl}_2]$.

Cl(1)-Cu(1)-Cl(2)	94,23 (5)
Cl(1)-Cu(1)-N(1)	105,8(1)
Cl(1)-Cu(1)-N(2)	90,5 (1)
Cl(1)-Cu(1)-N(3)	168,2 (1)
Cl(2)-Cu(1)-N(1)	107,2 (1)
Cl(2)-Cu(1)-N(2)	167,0 (1)
Cl(2)-Cu(1)-N(3)	91,0 (1)
N(1)-Cu(1)-N(2)	83,0 (2)
N(1)-Cu(1)-N(3)	82,6 (2)
N(2)-Cu(1)-N(3)	82,2 (2)

5.2.3 Condutividade Molar

A condutividade (inverso da resistência) é uma medida dependente da concentração e da natureza das espécies químicas presentes em solução. Tem sido bastante utilizada no auxílio de caracterizações de compostos de coordenação em solventes orgânicos, levando em consideração algumas propriedades como viscosidade e constante dielétrica do solvente. Tal análise é realizada para a determinação do tipo de eletrólito é gerado pelos complexos quando estão em solução.

As medidas de condutividade molar dos complexos foram realizadas em soluções preparadas em CH_3CN seca com concentrações de $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, a 25°C . A Tabela 9 apresenta os dados obtidos para os complexos $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^i\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ e $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^i\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$.

Tabela 9 Resultados das medidas de Condutividade Molar para os complexos

Complexo	$\Lambda_{\text{M}} (\Omega^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^2)$
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^i\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$	26,84
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^i\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$	22,47

Não é possível obter conclusões para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^i\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$, uma vez que o valor obtido pode referir-se à mistura das espécies diméricas e monoméricas.

Em acetonitrila, a faixa de valores para a condutividade molar que caracteriza eletrolitos do tipo 1:1 se encontra entre 120-160 $\Omega^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^2$ (GEARY, 1971); portanto, o valor encontrado para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$ pode ser atribuído à presença de uma mistura de espécies protonadas/desprotonadas do complexo em solução.

A partir dos resultados obtidos e as considerações acima citadas, é possível inferir que ambos complexos se apresentam em forma neutra em solução.

5.2.4 Espectroscopia na Região do Ultravioleta e do Visível (UV-Vis)

Complexos metálicos podem ser caracterizados por espectroscopia na região do ultravioleta e do visível e os espectros gerados são dependentes da estrutura eletrônica de cada molécula em questão.

De modo simples, os gráficos gerados diretamente do equipamento são do comprimento de onda *versus* intensidade de absorção, que pela lei de Lambert-Beer ($A = \epsilon bc$; A – absorvância, ϵ – coeficiente de absorção molar, b – caminho óptico, c - concentração da amostra), são convertidos em comprimento de onda *versus* absorvância molar, para que os valores de intensidade se refiram ao mesmo número de espécies que absorvem (SILVERSTEIN, 2006).

Nesse tipo de análise, as moléculas passam de um estado de mais baixa energia, conhecido como estado fundamental para um estado de maior energia, chamado de estado excitado, sendo que as absorções das moléculas se dão por essa diferença de energia entre os dois estados (PAVIA, 2009).

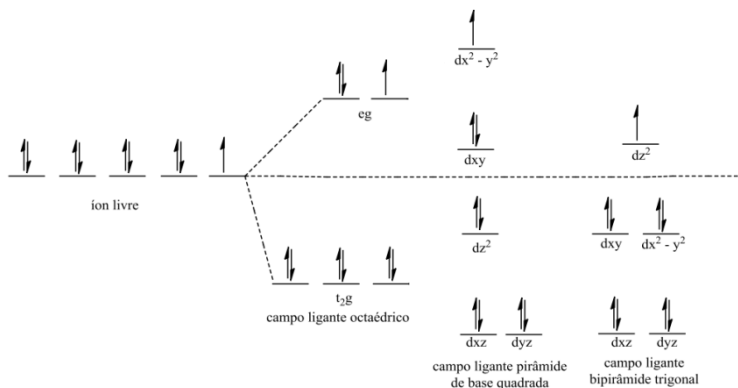
As transições eletrônicas mais comuns podem ser transições internas como as transições do tipo *d-d* (envolvendo os orbitais *d* dos metais), do tipo transferência de carga metal-ligante ou ligante-metal, ou de natureza intraligante como, por exemplo, o que acontece com grupos orgânicos presentes nos ligantes. O que torna essa técnica relevante para a caracterização dos complexos é que

cada uma dessas transições apresentarem valores característicos de absorvidade molar (ϵ) (MIESSLER e TARR, 2014).

A intensidade das bandas geradas no experimento de espectroscopia na região do ultravioleta e do visível para complexos são governadas por duas regras de seleção; de Laporte (paridade), para complexos centrossimétricos, onde as transições entre orbitais de mesma simetria são proibidas e a regra de seleção de spin, sendo transições entre estados de distintas multiplicidades de spin proibidas. Analisando tais regras, é possível imaginar que a maioria das transições não ocorram, mas não é isso que acontece. Cada uma delas pode ser relaxada. A regra de Laporte pode ser relaxada com as vibrações do complexo centrossimétrico, perdendo o centro de inversão de forma temporária (acoplamento vibrônico), gerando baixos coeficientes de extinção molar. A regra de multiplicidade de spin pode ser relaxada através do acoplamento spin-órbita, fazendo com que transições ocorram entre o estado fundamental e o estado excitado com diferentes multiplicidades de spin (MIESSLER e TARR, 2014).

Muito se pode dizer a respeito de complexos de Cu(II) a partir da análise por espectroscopia na região UV-Vis. O íon livre Cu(II) apresenta configuração $[\text{Ar}] 3d^9$, tendo esses nove elétrons distribuídos em cinco orbitais degenerados que quando submetidos à influência de um campo ligante se desdobram em níveis de energia diferentes (resultado da natureza do ligante e geometria de coordenação do complexo), possibilitando as transições eletrônicas, como mostra a figura 25 para as geometrias mais comuns para o número de coordenação igual a cinco.

Figura 25 Desdobramento dos orbitais d com influência da força do campo ligante.



Partindo de um ambiente octaédrico, complexos com Cu(II) usualmente apresentam distorções, sendo a mais comum a distorção tetragonal ao longo do eixo z , decorrente do efeito de distorção Jahn-Teller. Assim, os espectros eletrônicos desses complexos podem apresentar até três transições que, na maioria das vezes, aparecem encobertas em uma banda alargada na região de 600 a 700 nm (PFENNING, 2015).

A diferenciação dos espectros de complexos, com número de coordenação apresentados acima, se deve ao fato que em geometria bipirâmide trigonal costumam apresentar uma banda de absorção mais intensa na região do visível, e uma menos intensa (ombro) em regiões de menor energia. E ao contrário disso são espectros de complexos de geometria pirâmide de base quadrada, onde há três bandas, onde a de energia intermediária possui a maior intensidade e as demais aparecem como ombros. (SCARPELLINI, 2001).

Os dois complexos obtidos nesse trabalho foram caracterizados por espectroscopia na região do ultravioleta e do visível e as principais bandas estão listadas na Tabela 10 para análise em CH_3CN seca.

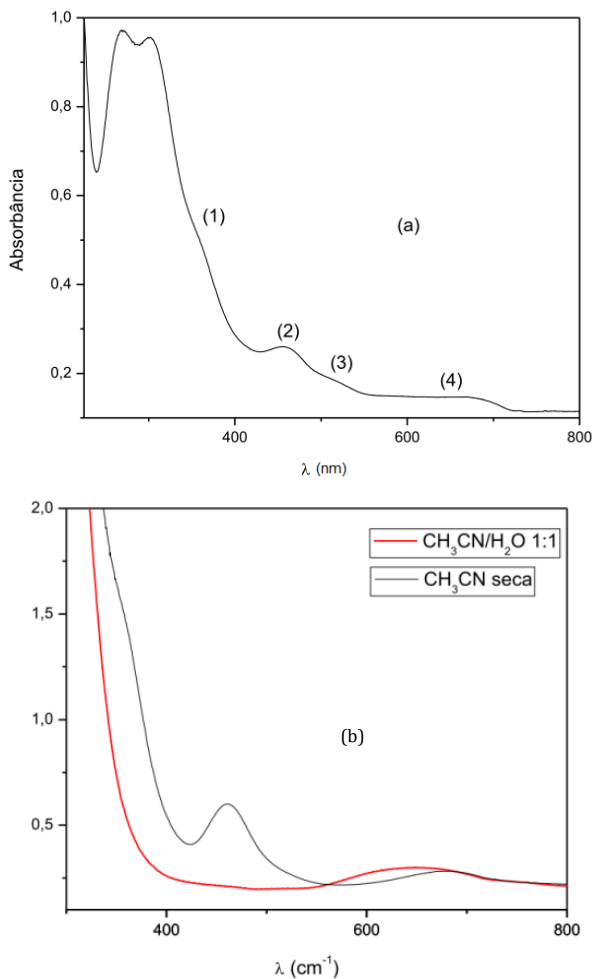
Tabela 10 Dados de espectroscopia eletrônica dos complexos $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ e $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$ em acetonitrila seca a 25 °C.

Complexo	CH ₃ CN (seca)
	$\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{mol L}^{-1} \text{cm}^{-1}$)
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$	680 (96)
	460 (366)
	350 (ombro)
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$	696 (98)

De acordo com a figura 26 (a), que mostra o espectro eletrônico do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ em CH₃CN seca, é possível observar duas bandas (**4** e **2** respectivamente) definidas com $\lambda_{\text{máx}} = 680 \text{ nm}$ ($\epsilon = 96 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) e $\lambda_{\text{máx}} = 460 \text{ nm}$ ($\epsilon = 366 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) atribuídas às transições *d-d*. O espectro apresenta também, uma banda com $\lambda_{\text{máx}} = 350 \text{ nm}$, em forma de ombro (**1**), encoberto parcialmente por bandas intra-ligante (~280 nm) e outra banda (ombro) com $\lambda_{\text{máx}} = 515 \text{ nm}$. Todos esses resultados complementam a estrutura de raio-x, tendendo para um ambiente de coordenação com geometria pirâmide de base quadrada.

A fim de analisar as bandas de transferência de carga, o experimento foi realizado em CH₃CN/H₂O (1:1), e os dois espectros foram sobrepostos para comparação, apresentado na figura 27 (b). É possível observar que em meio aquoso há apenas uma transição alargada em $\lambda_{\text{máx}} = 650 \text{ nm}$, sugerindo mudança na esfera de coordenação do complexo. Isso pode ser explicado pela labilidade dos íons cloreto, que quando em solução, podem ser trocados por moléculas de água. Assim, é possível que de uma a três moléculas de água possam completar a esfera de coordenação do metal em ambiente octaédrico.

Figura 26 Espectros eletrônicos do complexo $[\text{CuII}(\text{tacniPr}_2)\text{Cl}_2]$: (a) acetronitrila seca - $[\text{complexo}] = 2,30 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$; (b) acetronitrila seca vs acetronitrila/água (1:1) - $[\text{complexo}] = 3,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.



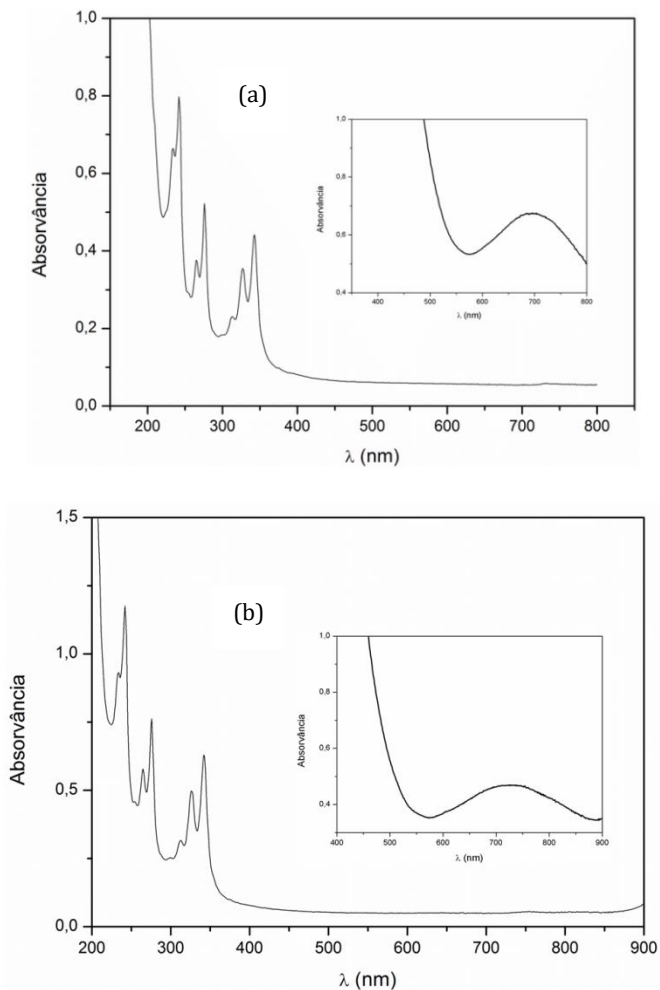
O comportamento espectroscópico do complexo $[\text{CuII}(\text{tacniPr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$ também foi estudado em CH_3CN seca e o gráfico é mostrado na figura 29(a). É possível observar uma banda de transição interna do tipo $d-d$ com $\lambda_{\text{máx}} = 696 \text{ nm}$ ($\epsilon = 98 \text{ L mol}^{-1}$

cm^{-1}) e um conjunto de três bandas atribuídas a unidade intercalante pireno em 242, 276 e 342 nm. Dessa forma, é possível concluir que o complexo possui a unidade pireno em sua estrutura. Devido à intensidade de tais bandas, não é possível observar qualquer banda de transferência de carga para este solvente. Sendo assim, o comportamento do mesmo complexo foi estudado em metanol e o espectro está representado na figura 29 (b).

O espectro apresenta uma única banda de transição interna *d-d* com $\lambda_{\text{máx}} = 726 \text{ nm}$ ($\epsilon = 113 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) e um conjunto de três bandas, também referentes à unidade pireno, em 242, 276 e 342 nm, exatamente na mesma região quando comparado ao experimento realizado em acetonitrila.

Assim, pode-se concluir que o solvente exerce influência no ambiente de coordenação do complexo, uma vez que para o experimento realizado com CH_3CN é possível que haja troca dos ligantes cloro pelo solvente. O mesmo acontece para o experimento realizado em MeOH. Sendo o MeOH um ligante de campo mais fraco que a CH_3CN , a banda apresenta deslocamento batocrômico (para regiões de menor energia – maior λ). O complexo tende a adotar uma geometria octaédrica distorcida com significativa influência da unidade pireno, pois diferente do que acontece para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$, o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$ apresenta apenas uma banda alargada.

Figura 27 Espectros eletrônicos do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacz}^{\text{I}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$: (a) acetronitrila seca - $[\text{complexo}] = 8,75 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$; (b) metanol - $[\text{complexo}] = 3,23 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.



5.2.5 Medidas de Luminescência

Levando em conta a aromaticidade da molécula pireno e sua planaridade, juntamente com o conhecimento de outros complexos já sintetizados em nosso grupo de pesquisa contendo unidades

pireno (SILVA, 2014; CAMARGO, 2013; OSÓRIO, 2012;), sabe-se que o mesmo é um ótimo cromóforo e que apresenta luminescência.

Para esse tipo de molécula, as medidas de luminescência trazem informações, como a formação de excímeros, que pode se dar de forma intermolecular (precisando de concentrações mais elevadas, na ordem de 10^{-2} a 10^{-3} mol L⁻¹) ou de forma intramolecular (concentrações necessárias para a formação do excímero são mais baixas, na ordem de 10^{-6} a 10^{-7} mol L⁻¹) (OSÓRIO, 2012).

De tal maneira, é possível perceber que, tanto o ligante tacn^{III}Pr₂-pireno quanto o complexo [Cu^{II}(tacn^{III}Pr₂-pireno)Cl₂], favorecem a formação de excímero, como mostram as figuras 28 e 29, e essa formação se dá de forma intermolecular, pois quanto menor é a concentração das espécies em solução, menor é a intensidade do pico do pireno no espectro de luminescência.

Figura 28 Espectro de luminescência do ligante (tacn^{III}Pr₂-pireno).

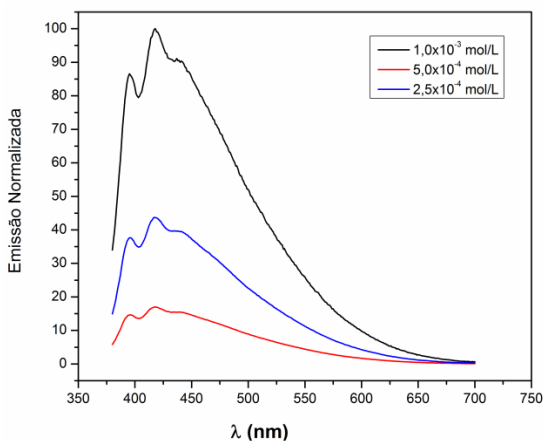
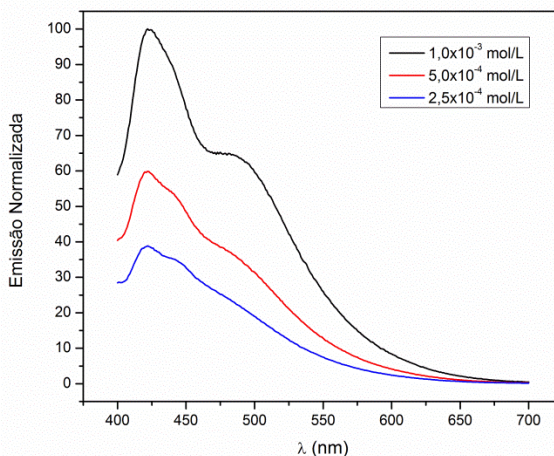


Figura 29 Espectro de luminescência do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$.



5.2.6 Espectrometria de massas – ESI – MS

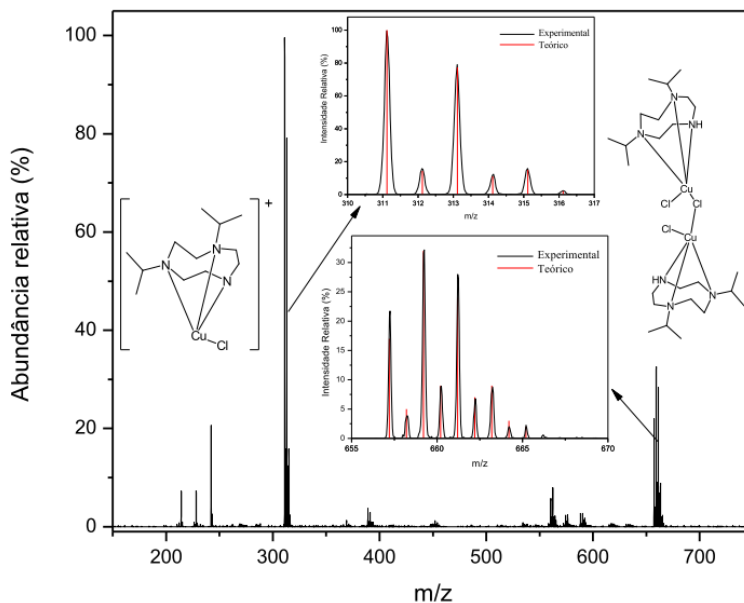
Espectrometria de massas com ionização por electrospray (ESI-MS) é uma técnica bastante utilizada para caracterização de compostos orgânicos e inorgânicos uma vez que sua principal característica é a detecção de íons produzidos em fase gasosa diretamente da solução do composto a ser analisado. É uma técnica que traz informações importantes tendo em vista que sua pequena fragmentação possibilita identificar o íon molecular (espécie em maior abundância) e as espécies mais estáveis quando submetidas ao processo de ionização.

Assim como os ligantes, os complexos também foram caracterizados por espectrometria de massa, utilizando como solvente, acetonitrila espectroscópica grau MS, e diluídos em água espectroscópica grau MS, respeitando a proporção de 1:1 (condição utilizada nos testes cinéticos).

O espectro do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ é representado pela Figura 30. Nele é possível observar o pico base referente à $m/z = [311,11]^+$ correspondente ao complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2)\text{Cl}]^+$; e com 32% de abundância é possível notar um pico correspondente à

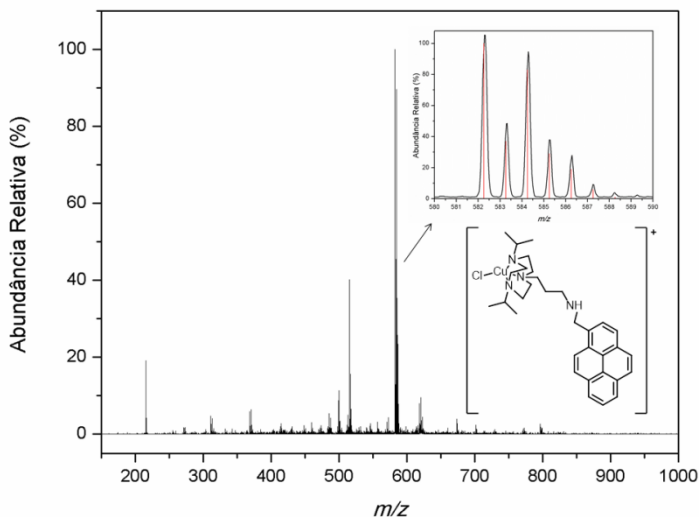
$m/z = [659,60]$ que diz respeito à espécie dimérica, além de sugerir a redução de um dos centros de cobre $\text{Cu(II)}||\text{Cu(I)}$.

Figura 30 Espectro de massa do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^i\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$.



Diferentemente do que foi percebido para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^i\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$, no espectro de massa do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^i\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$ é possível identificar o pico de base com razão $m/z = [582,30]$. Essa razão refere-se ao complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^i\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}]^+$, como mostra a figura 31.

Figura 31 Espectro de massa do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$.



5.2.7 Eletroquímica

A popularidade da voltametria cíclica deve-se principalmente à sua capacidade em descrever o comportamento redox das espécies eletroativas numa extensa faixa de potenciais e a possibilidade de se acompanhar a dinâmica dos processos acoplados variando-se a resolução temporal.

A técnica baseia-se em registrar a corrente que passa pela superfície do eletrodo de trabalho, imerso numa solução do composto de interesse, quando este é submetido a uma varredura contínua e cíclica de potenciais. O potencial aplicado no eletrodo de trabalho é monitorado contra um eletrodo de referência e para fechar o circuito, utiliza-se um contra-eletrodo que pode também ser chamado de eletrodo auxiliar. O potencial aplicado é variado linearmente em função do tempo, apresentando a forma de uma onda triangular (SKOOG, 2014).

As condições experimentais de voltametria cíclica devem ser ajustadas tomando alguns cuidados quanto ao transporte de massa, para que o mesmo seja contínuo, e pode se dar de três

maneiras: a) por convecção (movimentação causada por agitação mecânica); b) por migração (movimento das espécies causadas por atração ou repulsão entre as espécies geradas em solução); c) por difusão. O transporte de massa por convecção pode ser eliminado deixando a solução em repouso (parando a agitação mecânica) e o transporte por migração, fazendo uso do eletrólito suporte cerca de 100 vezes mais concentrado que a solução de análise, impedindo a formação de campo elétrico pelas cargas geradas, restando apenas o transporte de massa por difusão, caracterizada pela movimentação espontânea das espécies em solução (SKOOG, 2014).

Um dos parâmetros que pode ser observado em voltamogramas cíclicos e que é bastante importante para a caracterização de complexos modelos é a reversibilidade dos processos eletroquímicos avaliados a partir dos seguintes critérios:

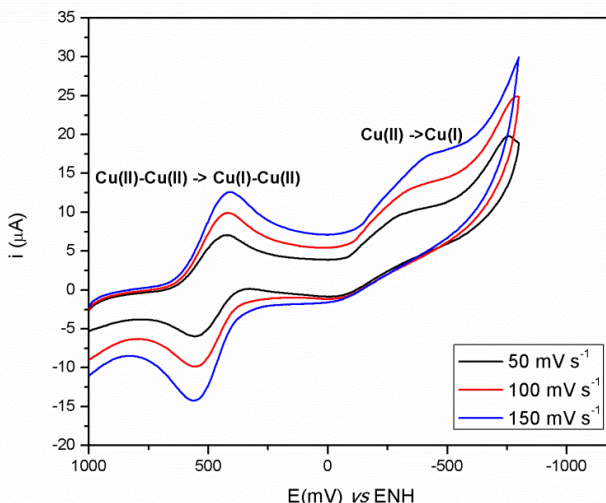
- a) Processos irreversíveis: o pico de retorno das varreduras em diferentes velocidades não é observado, sendo os potenciais deslocados para sentidos anódicos (E_{pa}) ou catódicos (E_{pc}).
- b) Processos reversíveis: para processos com transferência de um elétron, o módulo da diferença entre os potenciais de pico catódico e anódico ($\Delta E_p = |E_{pc} - E_{pa}|$) deve corresponder a 59 mV. A razão entre a corrente de pico catódico (i_c) e de pico anódico (i_{pa}) deve ser aproximadamente 1, onde i_{pc} é a corrente máxima catódica e i_{pa} , a corrente máxima anódica.
- c) Processos quasi-reversíveis: os valores de ΔE_p variam significativamente de acordo com a velocidade de varredura aplicada. Os potenciais E_{pa} e E_{pc} aumentam com o aumento da velocidade de varredura.

Os comportamentos eletroquímicos dos complexos $[Cu^{II}(tacn^iPr_2)Cl_2]$ e $[Cu^{II}(tacn^iPr_2\text{-pireno})Cl_2]$ foram investigados utilizando a técnica de voltametria cíclica onde os potenciais foram referenciados com base no eletrodo normal de hidrogênio (ENH) através do uso do eletrodo de referência Ag/Ag^+ .

Para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$, os estudos foram realizados em CH_3CN e MeOH , com o intuito de observar seu comportamento em diferentes solventes, pois em solução, há contribuições de espécies monoméricas e diméricas.

O experimento eletroquímico realizado em CH_3CN (Figura 32) apresentou um processo quasi-reversível com potencial de meia onda ($E_{1/2}$) = +484 mV, que pode ser atribuído à redução de um dos centros de cobre da espécie dimérica – $\text{Cu}(\text{II})|\text{Cu}(\text{II})||\text{Cu}(\text{I})|\text{Cu}(\text{II})$, condizendo com o espectro de massa do complexo, que também apresenta um dos centros de cobre reduzido. É possível perceber outro processo quasi-reversível em -402 mV, que quando comparado ao complexos feitos por Scarpellini (2003), pode ser atribuído ao processo redox $\text{Cu}(\text{II})||\text{Cu}(\text{I})$ da espécie monomérica (SCARPPELINI, *et al*, 2003).

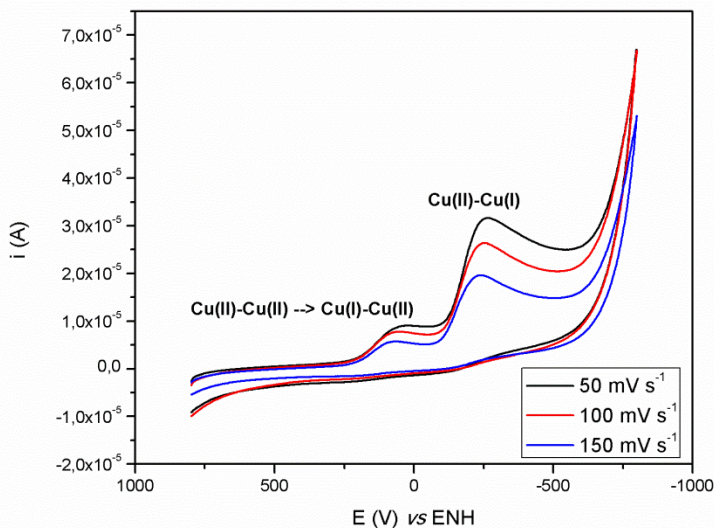
Figura 32 Voltamograma cíclico do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ em CH_3CN seca.



O voltamograma obtido do experimento realizado em metanol está ilustrado na figura 33. Nele é possível observar dois processos, que diferente do anterior, são irreversíveis. O primeiro em +60 mV que pode ser atribuído à redução da espécie dimérica

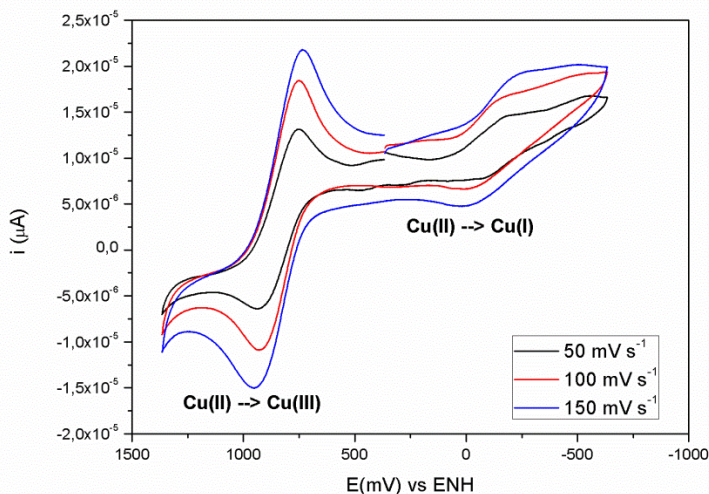
$\text{Cu(II)}|\text{Cu(II)}||\text{Cu(I)}|\text{Cu(II)}$. O segundo processo em -257 mV pode ser atribuído, também com base nos complexos de Scarpellini (2003), ao processo redox $\text{Cu(II)}|\text{Cu(I)}$ da espécie monomérica $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)(\text{OH}_2)_2]$ que se forma a partir da substituição do ligantes cloro (lábeis) por metanol.

Figura 33 Voltamograma cíclico do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ em MeOH.



Para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$, o experimento eletroquímico foi realizado em CH_3CN seca e resultou em um voltamograma cíclico mostrado na Figura 34, que apresenta dois processos quasi-reversíveis, um com $E_{1/2} = 841$ mV e outro com $E_{1/2} = -111$ mV. O primeiro pode ser atribuído tentativamente ao processo $\text{Cu(II)}|\text{Cu(III)}$ (ZANELLO, 2003) e o segundo ao processo $\text{Cu(II)}|\text{Cu(I)}$, que quando comparado ao complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ apresenta menor valor de $E_{1/2}$, que possivelmente sofre tal alteração pela presença da unidade pireno que interage de algum forma com o centro metálico.

Figura 34 Voltamograma cíclico do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{Pr}_2}\text{-pireno})\text{Cl}_2]$ em CH_3CN seca.



5.2.8 Estudos de Reatividade frente ao Substrato modelo 2,4-BDNPP

Ésteres de Fosfato possuem importante participação em processos biológicos, uma vez que compõem o esqueleto do DNA e RNA além de ser parte de fosfolipídios (constituintes das membranas celulares) (DESBOUIS, 2011)

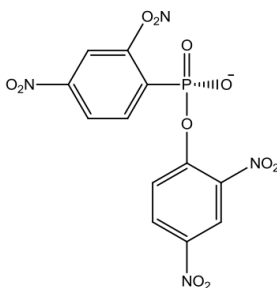
Por serem bastante estáveis, as ligações fosfodiéster ganham destaque nas reações de catálise envolvendo modelos biomiméticos, já que estas moléculas envolvem íons metálicos em sua composição, que, além de auxiliar no desenvolvimento de novas hidrolases, podem fornecer um entendimento acentuado acerca do papel dos metais em nucleases naturais (HEGG, 1998; WOLFENDEN, 2001).

Para que um modelo mimético de hidrolases atue de forma satisfatória na clivagem da ligação P-O, ele deve respeitar alguns critérios: 1) é necessária a presença de dois sítios lábeis orientados de forma *cis*; 2) o pK_a das moléculas de água devem diminuir; 3) o

substrato deve ser ativado a partir do ataque nucleofílico e/ou estabilização dos estados de transição; e 4) liberar produtos de interesse em velocidade considerável (HENDRY, 1989) Avaliando tais fatores, os complexos sintetizados se apresentam como boas moléculas para catalisar as reações de hidrólise, já que em ambos, os íons cloreto apresentam orientação *cis*.

Em estudos de reatividade, a escolha do substrato modelo é fundamental. Sabendo que ésteres de fosfato não ativados são pouco reativos, já que reações de hidrólise são extremamente dependentes da basicidade do grupo de saída (KIRBY, 1970), o substrato utilizado para os estudos cinéticos foi o diéster *bis*(2,4-dinitrofenilfosfato) – [2,4-BDNPP] (Figura 35), apresentando grupos NO₂ que aumentam a reatividade do mesmo.

Figura 35 Substrato modelo *bis*(2,4-dinitrofenilfosfato) – [2,4-BDNPP]



5.2.8.1. Efeito do pH na reação de hidrólise do 2,4-BDNPP

A atividade dos complexos frente ao substrato modelo se mostrou dependente do pH de solução, tanto para encontrar o pH de atividade máxima quanto a determinação do pK_a cinético.

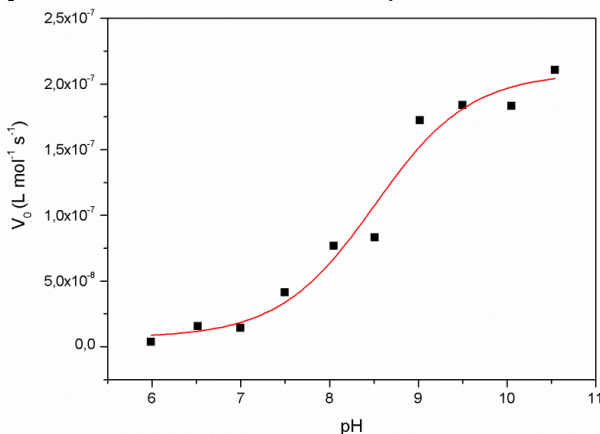
Para o complexo [Cu^{II}(tacnⁱPr₂)Cl₂], a atividade hidrolítica foi investigada na faixa de pH entre 6,0-10,5 envolvendo um sistema em que o complexo era o reagente em excesso. Para esse complexo é necessário levar em conta a presença da espécie dimérica que não apresenta atividade na hidrólise do substrato, portanto, o excesso

do complexo se dá na tentativa de anular os efeitos que essa espécie inativa pode causar no estudo de reatividade (WESTRUP, 2011).

O gráfico das velocidades iniciais (v_0) versus pH para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ é apresentado na Figura 36, onde é possível observar duas regiões em que a velocidade é praticamente independente do pH e uma região onde o aumento do pH é influente. O gráfico apresenta perfil sigmoidal, sendo tratados pelo modelo de Boltzmann, onde o ponto de inflexão fornece o pK_a cinético, com valor 8,5.

É usual caracterizar o pK_a cinético como o pH correspondente à metade das espécies monoméricas contendo uma água e um hidróxido coordenados que se forma pela substituição dos ligantes cloro (lábéis) por ligantes aquo, já que a reação se dá em meio $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1). Mas, para tal complexo, o pK_a cinético experimental pode não condizer exatamente com a desprotonação da primeira molécula de água coordenada ao centro de $\text{Cu}(\text{II})$, tendo em vista a presença do equilíbrio dímero-monômero (DEAL, 1996).

Figura 36 Dependência da velocidade de reação do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ com o substrato modelo 2,4-bdnpp sobre o pH. Condições: $[\text{Complexo}] = 6,67 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$; $[2,4\text{-bdnpp}] = 2,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; $[\text{Tampões}] = 6,67 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$; $T = 50^\circ\text{C}$; solução de CH_3CN .



Estudos de efeito de pH foram realizados também para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$ com variação da faixa de pH

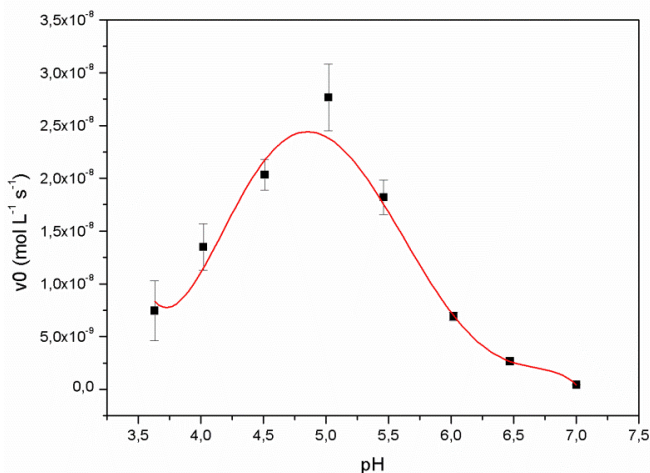
avaliada entre 3,5 e 7,0, apresentando um perfil de sino (Figura 37) com pH ótimo igual a 5,0, onde o substrato foi usado em excesso.

O perfil de sino pode ser atribuído à distribuição das espécies ao longo da faixa de pH, onde na variação entre 3,5 e 5,0 é possível perceber um aumento na atividade catalítica, uma vez que aumenta a concentração da espécie $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2\text{-pireno})(\text{OH})(\text{OH}_2)]$ em relação à espécie $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2\text{-pireno})(\text{OH}_2)(\text{OH}_2)]$ que não apresenta atividade catalítica pois não apresenta nucleófilo (OH) ligado ao centro de cobre(II). Em pHs maiores que 5,0 (pH ótimo), é possível observar uma queda na atividade catalítica explicada pela formação da espécie $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2\text{-pireno})(\text{OH})(\text{OH})]$, onde a presença de um segundo grupo OH também coordenado ao centro metálico, que dificulta a substituição pelo substrato, considerando que o íon hidróxido coordenado não é tão lábil quanto uma água coordenada.

Assim como para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$, os pK_a's cinéticos para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$ foram determinados através da curva com valores correspondentes a 4,51 e 5,46, sendo o primeiro correspondente a desprotonação da primeira molécula de água e o segundo correspondente à desprotonação da segunda molécula de água.

É importante observar que os dois complexos apresentaram comportamentos cinéticos completamente distintos quando comparamos a dependência da velocidade da reação com o pH. O primeiro pK_a cinético para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2\text{-pireno})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ é aproximadamente quatro unidades de pH menor quando comparado ao complexo sem o grupamento aminopireno. Para esse complexo, sob essas condições experimentais, é razoável assumir que o grupo aminopireno se encontra protonado e dessa forma, exerce significativa interação eletrostática sobre as moléculas de água coordenadas ao centro de Cu(II) e assim o pK_a seja decrescido e a atividade catalítica aumentada em pHs menores.

Figura 37 Dependência da velocidade de reação do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$ com o substrato modelo 2,4-bdnpp sobre o pH. Condições: $[\text{Complexo}] = 1,17 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; $[2,4\text{-bdnpp}] = 1,17 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$; $[\text{Tampões}] = 0,05 \text{ mol L}^{-1}$; $T = 50^\circ\text{C}$; solução de CH_3CN .



5.2.8.2. Efeito da concentração do substrato na reação de hidrólise do 2,4-BDNPP

As dependências das velocidades de reação de hidrólise do substrato modelo 2,4-BDNPP promovida pelos complexos $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ e complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$ com a concentração do substrato foram investigadas em pH 9,0 e 5,0 respectivamente. Os resultados foram tratados de acordo com o modelo de Michaelis-Menten, já que as curvas para os dois complexos apresentaram perfis de saturação, como visto nas Figuras 38 e 39.

Para as duas curvas, é possível observar que, inicialmente, a velocidade de clivagem varia de forma linear, conforme aumenta a concentração do substrato, e de forma gradual, esse perfil de linearidade é desviado, atingindo um patamar de saturação, sugerindo a formação de um intermediário complexo-substrato.

Os dois complexos apresentaram característica de labilidade (troca de ligantes cloro por ligantes aquo), provado por experimentos como espectroscopia eletrônica, espectrometria de massas e eletroquímica e essa troca de ligantes é fundamental para que a reação de hidrólise ocorra, uma vez que é necessário a presença de um nucleófilo gerado pela desprotonação das moléculas de água.

Os parâmetros cinéticos foram obtidos através do tratamento não linear da curva e se encontram na Tabela 11, juntamente com dados de complexos reportados na literatura.

Figura 38 Dependência da velocidade de reação de hidrólise com a concentração do substrato 2,4-BDNPP. Condições: [Complexo] = $1,67 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹; [2,4-DBNPP] = $2,00 \times 10^{-4}$ a $8,00 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹; [Tampão] = $6,67 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹; T = 50°C; pH = 9,0; solução de CH₃CN.

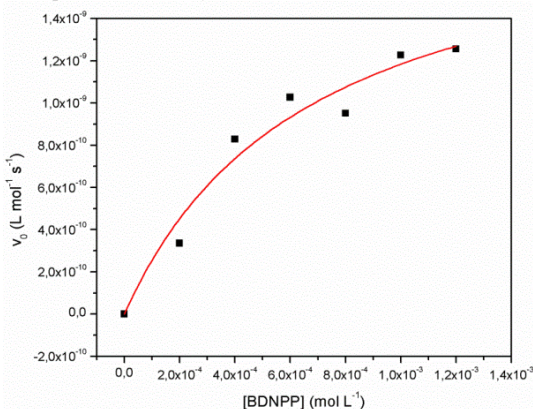


Figura 39 Dependência da velocidade de reação de hidrólise com a concentração do substrato 2,4-DBNPP. Condições: [Complexo] = $1,17 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹; [2,4-DBNPP] = $3,08 \times 10^{-4}$ – $3,08 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹; [Tampão] = $5,00 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹; T = 50°C; pH = 5,0; solução de CH₃CN.

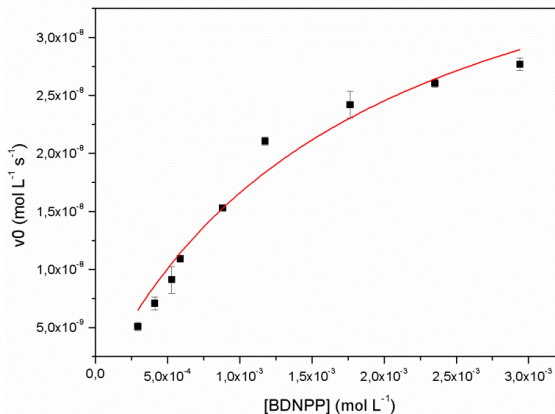


Tabela 11 Comparação dos parâmetros cinéticos para a reação de hidrólise do substrato modelo 2,4-DBNPP pelos complexos [Cu^{II}(tacnⁱPr₂)Cl₂] e [Cu^{II}(tacnⁱPr₂-pireno)Cl₂] com outros complexos da literatura.

Complexo	V _{max} (L mol ⁻¹ s ⁻¹)	K _M (mol L ⁻¹)	k _{cat} (s ⁻¹)	E _c (L mol ⁻¹ s ⁻¹)	K _{ass} (mol ⁻¹ L)
[Cu ^{II} (tacn ⁱ Pr ₂)Cl ₂]	1,99 × 10 ⁻⁹	6,78 × 10 ⁻⁴	1,19 × 10 ⁻⁴	0,18	1.475
Cu ^{II} (tacn ⁱ Pr ₂ -pireno)Cl ₂]	4,69 × 10 ⁻⁸	1,83 × 10 ⁻³	4,00 × 10 ⁻³	2,18	546
[Cu(HISMIMI)Cl ₂]*	1,64 × 10 ⁻⁸	1,73 × 10 ⁻²	3,28 × 10 ⁻⁴	0,02	58
[Cu(HISMIMA)Cl ₂]*	1,02 × 10 ⁻⁹	3,03 × 10 ⁻³	1,40 × 10 ⁻⁴	0,05	330

*Sacarpellini, et al.; 2003.

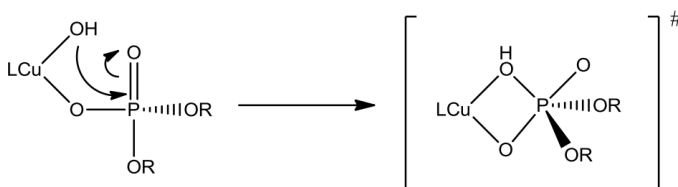
Ao comparar todos os parâmetros cinéticos dos complexos presentes na tabela é possível perceber que os complexos contendo ligantes faciais (tacnⁱPr₂; tacnⁱPr₂-pireno) apresentam maiores eficiências catalíticas. Isso pode ser explicado pela estrutura dos ligantes que, quando acomodam metais de transição, conferem estabilidade ao estado de transição que gera um anel de quatro membros após o ataque nucleofílico para que a reação de hidrólise aconteça.

Outro fator importante a ser destacado é a constante de associação (K_{ass}), que quando comparada aos complexos de

Scarpellini (2003), apresentam valores mais elevados. Isso leva a concluir que os complexos $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^i\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ e $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^i\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$ apresentam maior afinidade pelo substrato modelo consistente com o fato de que nesses complexos as moléculas de água estão coordenadas de forma *cis* em posições equatoriais, enquanto que nos compostos reportados por Scarpellini, uma molécula de água está coordenada em posição equatorial e outra se encontra em posição axial.

Para esses compostos que apresentam estrutura cristalina, e com base nos resultados obtidos para complexos de $\text{Co}(\text{III})$, propostos por Chin *et al* (1989), é possível dizer que quanto menor o ângulo X-M-X, onde X= halogênio, maior seria a eficiência catalítica devido à proximidade do nucleófilo, uma vez que a estabilidade do estado de transição com um anel de quatro membros seria maior, como visto na figura 40 (WESTRUP,2011).

Figura 40 Formação do estado de transição com anel de quatro membros proposto para a reação de hidrólise de substratos modelos (WESTRUP, 2011).



A Tabela 12 apresenta os principais ângulos de ligações, e sendo assim, o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^i\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ (presença do ligante com coordenação facial) comparado aos complexos $[\text{Cu}(\text{HISMIMI})\text{Cl}_2]$ e $[\text{Cu}(\text{HISMIMA})\text{Cl}_2]$ (ligantes de coordenação no plano equatorial), diminui o ângulo entre os dois íons halogênicos na molécula, apresentando maior atividade catalítica. Além de tais proposições, o equilíbrio monômero-dímero tem papel fundamental na diferença de reatividade do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^i\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ (acidez de Lewis, geometria e flexibilidade conformacional do complexo), concordando que mudanças nas estruturas dos complexos, mesmo que sutis, influenciam diretamente na atividade catalítica.

Tabela 12 Correlação dos ângulos de ligação X-M-X dos complexos $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2$, $[\text{Cu}(\text{HISMIMI})\text{Cl}_2]$ e $[\text{Cu}(\text{HISMIMA})\text{Cl}_2]$.

Complexo	Cl-M-Cl (Å)
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2$	95,20
$[\text{Cu}(\text{HISMIMI})\text{Cl}_2]$	103,22
$[\text{Cu}(\text{HISMIMA})\text{Cl}_2]$	100,23

É possível comparar ainda os complexos sintetizados com ligantes faciais $\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2$ e $\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2$ -pireno, onde o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$ se apresenta muito mais efetivo na conversão do substrato a produtos, uma vez que o valor de k_{cat} para esse complexo ($4,00 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$) ~ 33 vezes maior quando comparado ao complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ ($1,19 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$), significando numa maior atividade catalítica na conversão de reagentes a produtos devido ao posicionamento adequado do substrato em relação ao nucleófilo exercido pelo grupamento aminopireno. Além do k_{cat} é possível observar também a K_{ass} , onde elevados valores para esse parâmetro indicam alta afinidade pelo substrato que, por conseguinte, pode dificultar a liberação dos produtos (OSÓRIO, 2012).

Valores de K_{M} (constante de Michaelis), de caráter termodinâmico, são inversamente proporcionais à afinidade do catalisador pelo substrato. Já valores de k_{cat} (constante catalítica) indicam o número de moléculas de substrato convertidas em produtos por segundo por molécula de complexo em condições de saturação. Analisar apenas valor de K_{M} e k_{cat} de forma isolada pode levar a interpretações equivocadas. Sendo assim, avalia-se a eficiência catalítica ($E_{\text{c}} = k_{\text{cat}}/K_{\text{M}}$) que traduz a relação entre a alta afinidade do complexo pelo substrato e a alta conversão a produtos.

Ao avaliar a eficiência para os dois complexos contendo os ligantes $\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2$ e $\text{tacn}^{\text{i}}\text{Pr}_2$ -pireno, nota-se que é maior para o segundo complexo. Isso pode ser justificado tentativamente à presença da unidade pireno, que pode gerar uma região hidrofóbica onde haveria maior liberdade para o ataque nucleofílico ao átomo de fósforo do substrato modelo (CAMARGO, 2013).

5.2.8.3. Efeito da concentração do complexo

A fim de determinar a ordem de reação em relação aos complexos, uma vez que foi possível observar a presença de um equilíbrio dímero-monômero, estudos da dependência da velocidade com a concentração do complexo foram realizados para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ onde o experimento foi realizado em $\text{pH}=9,0$ com os dados de v_0 vs concentração do complexo tratados pelo modelo de Michaelis-Menten e para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$ em $\text{pH}= 5,0$, não atingindo um patamar de saturação, sendo tratado de maneira linear, como pode ser visto nas figuras 41 e 42. Os parâmetros cinéticos do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ estão listados na Tabela 13.

Figura 41 Dependência da velocidade de reação de hidrólise do substrato com a concentração do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$. Condições: $[\text{Complexo}]= 1,67 \times 10^{-4}$ a $7,50 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} ; $[2,4\text{-DBNPP}]= 3,33 \times 10^{-6}$ mol L^{-1} ; $[\text{Tampão}] = 6,67 \times 10^{-3}$ mol L^{-1} ; $T = 50^\circ\text{C}$; $\text{pH} = 9,0$; solução de CH_3CN .

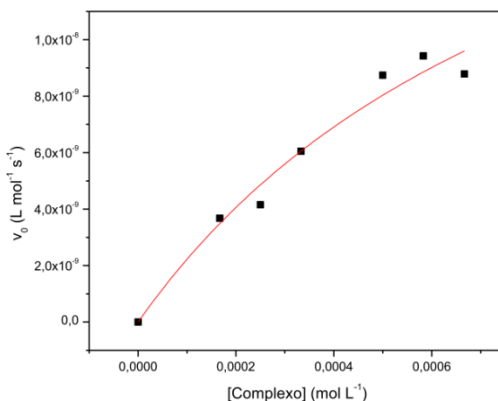


Figura 42 Dependência da velocidade de reação de hidrólise do substrato com a concentração do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$. Condições: $[\text{Complexo}] = 2,94 \times 10^{-5}$ a $1,76 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹; $[\text{2,4-DBNPP}] = x 10^{-4}$ mol L⁻¹; $[\text{Tampão}] = 5,00 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹; T = 50°C; pH = 5,0; solução de CH₃CN.

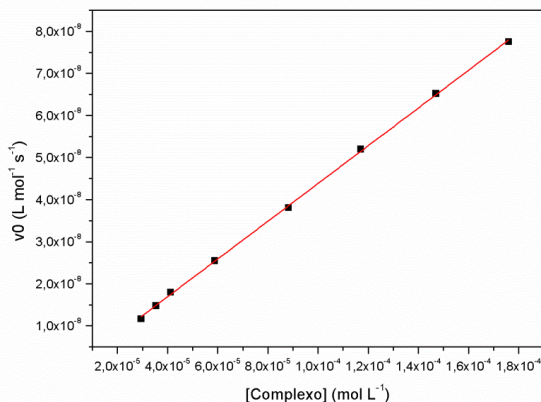
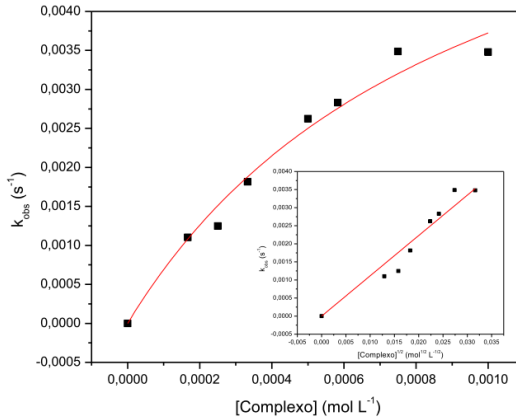


Tabela 13 Parâmetros cinéticos para a reação de hidrólise do 2,4-bdnpp pelo complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ em pH 9,0, obtidos a partir de estudos de efeito da concentração do complexo na velocidade de reação.

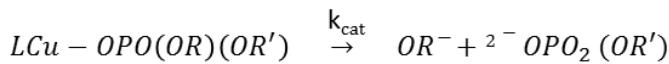
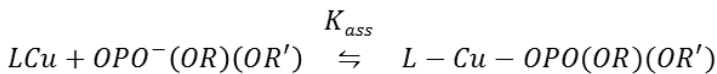
Complexo	V_{max} (L mol ⁻¹ s ⁻¹)	K_M (mol L ⁻¹)	$k_{1/2}$ (mol ^{-1/2} L ^{1/2} s ⁻¹)	E_c (L mol ⁻¹ s ⁻¹)	K_{ass} (mol ⁻¹ L)
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$	$2,43 \times 10^{-8}$	$9,58 \times 10^{-4}$	$1,20 \times 10^{-1}$	7,62	1.044

Os valores de v_0 foram convertidos a valores de k_{obs} , onde posteriormente foram plotados vs a concentração do complexo como mostra a Figura 43, onde não é possível observar um perfil linear e sim, uma perfil de saturação, diferente do observado para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$ (comportamento linear). Tal perfil de saturação refere-se à existência do equilíbrio dímero-monômero, sendo que a espécie cataliticamente ativa é o monômero $[\text{Cu}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2)(\text{OH}_2)(\text{OH})]^+$. Sendo assim, tal comportamento é tratado com uma dependência de meia ordem de velocidade da reação de hidrólise do substrato modelo em relação ao excesso de complexo.

Figura 45 Dependência da taxa de hidrólise (k_{obs}) do substrato 2,4-BDNPP com a concentração do complexo. Condições: $[Complexo] = 1,67 \times 10^{-4}$ a $1,00 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹; $[2,4\text{-BDNPP}] = 3,33 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹; $[Tampão] = 6,67 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹; T=50°C; pH=9,0; solução de CH₃CN.



Os dados obtidos a partir da curva de saturação foram linearizados num gráfico de k_{obs} versus a raiz quadrada da concentração do complexo (DEAL *et al*, 1996) deduziram uma equação de velocidade de meia ordem para esse sistema, onde $[LCu]$ corresponde à concentração do monômero reativo, $[Cu_T] =$ concentração total de cobre e $K_f =$ constante de equilíbrio dímero-monômero.



$$[LCu] = \frac{(-0,5 + (2K_f[Cu_T])^{1/2}}{2K_f}$$

$$v = \frac{d[OR]}{dt} = k \cdot \frac{(-0,5 + (2K_f[Cu_T])^{1/2}}{2K_f}$$

$$k = k_{cat} \cdot K_{ass} \cdot [{}^-OPO(OR)(OR')]$$

Resolvendo a equação é possível chegar a um valor para a constante de formação do dímero (K_f) que corresponde a 1.601 L mol^{-1} e uma constante de primeira ordem (k) que equivale a $2,54 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$.

Existe uma correlação, concluída por Hegg *et al* (HEGG, 1998) entre os valores de K_f e k que apontam que o equilíbrio entre a espécie monomérica e dimérica se torna peça chave na reação de hidrólise do substrato modelo 2,4-BDNPP, quando se trata de triaminas cíclicas, como é o caso dos ligantes empregados neste trabalho. Se a velocidade de reação aumenta conforme o valor de K_f diminui, pois, maior se torna a concentração da espécie monomérica.

6. CONCLUSÕES

Os precursores listados nos anexos deste trabalho e os ligantes $\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2$ e $\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2\text{-pireno}$ foram sintetizados com rendimentos satisfatórios e caracterizados por técnicas espectroscópicas de IV, RMN de ^1H , que demonstraram bandas e picos de acordo com as estruturas propostas, além de apresentarem graus de pureza adequados para as reações de complexação.

A partir dos ligantes, dois novos complexos de Cobre(II) foram sintetizados e também foram caracterizados por análises espectroscópicas, espectrométricas e eletroquímicas. Os complexos $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ e $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$ apresentaram um íon cobre coordenado a uma unidade de ligante, sendo que em solução, o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ apresentou um equilíbrio entre sua espécie monomérica e dimérica, comprovado pela espectrometria de massa e voltametria cíclica. O complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ apresentou geometria intermediária entre bipirâmide trigonal e pirâmide de base quadrada ($\tau=0,51$) tendo sua estrutura resolvida por difratometria raios X e para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$ a geometria octaédrica distorcida foi proposta por espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis.

Os complexos se mostraram ativos frente à reação de hidrólise do substrato modelo 2,4-BDNPP, com valores de eficiência catalítica de 0,18 para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2)\text{Cl}_2]$ e 2,18 para o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{tacn}^{\text{I}}\text{Pr}_2\text{-pireno})\text{Cl}_2]$. Tal discrepância nos valores pode ser explicada pelo equilíbrio monômero - dímero para o primeiro complexo, diminuindo a concentração da espécie monomérica (cataliticamente ativa) e para o segundo complexo pode ser explicada pela existência da unidade pireno, que contribui com algum efeito hidrofóbico (segunda esfera de coordenação).

Vale ressaltar que a projeção de tais complexos apresentados nesse trabalho se dá para a investigação da interação dos mesmos com moléculas como o DNA, buscando suas aplicações dentro da Química Bioinorgânica, principalmente no que diz respeito ao uso como potenciais agentes quimioterápicos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADDISON, A. W.; *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(Nmethylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane]copper(II) perchlorate. **Journal Chemistry Society, Dalton Transactions**, 1984 p. 1349-1346.

ALMEIDA, V.R *et al.* In Vitro and in vivo of a new unsymmetrical dinuclear copper complex containing a derivative ligando f 1,4,7-triazacyclononane: catalytic prosmicuity of [Cu₂(L)Cl₃]. **Dalton Transactions**, 2013. v.42, p. 7059-7073.

ALDOMARE, A., *et al.* SIR97: a new tool for crystal structure determination and refinement. **Journal of Applied Crystallography**, v. 32, p. 115-119, 1999.

ATDBIO. **Nucleic acid-drug interactions**. Disponível em: <http://www.atdbio.com/content/16/Nucleic-acid-drug-interactions#Groove-Binders>. Acesso em 24 maio de 2017.

BARAN, E.J. **Metales esenciales para la vida**. Ciencia Hoy, v.2, 1990. p.50-57.

BARRA, C. V.; NETTO, A. V. G. Interações entre Complexos Antitumorais e o DNA e suas Ferramentas de Análise: um Enfoque nos Metalintercaladores. **Revista Virtual de Química**, 2015. v.7 (6). p.1998-2016.

Berzelius, J. J. "Årsberättelsen om framsteg i fysik och kemi". **Royal Swedish Academy of Sciences**, Suécia. 1835.

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

CAMARGO, M. A. *et al.* Synthesis, Structure, and Phosphatases-Like Activity of a New Trinuclear Gd Complex with Unsymmetrical

Ligand H_3L As a Model for Nucleases. **Inorganic Chemistry**, 2010. v. 49. p. 3057-3963.

CAMARGO, T. P. **Desenvolvimento de Complexos Heterobinucleares de $FeIII$ / $ZnII$ a partir de Ligantes Contendo o Grupo Pireno para Estudo de Interação com Ésteres de Fosfato e Ácidos Nucléicos.** Florianópolis, 2013. 113 f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas. Programa de Pós-Graduação em Química.

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

DEAL, K. A.; BURSTYN, J. N. Mechanistic studies of dichloro(1,4,7-triazacyclononane) copper(II) -catalyzed phosphate diester hydrolysis. **Inorganic Chemistry**, 1996, v. 35, p. 2792-2798.

DESBOUIS, D.; TROITSKY, I. P.; BELOUSOFF, M.; SPICCIA, L.; GRAHAM, B. Copper (II), zinc (II) and nickel (II) complexes as nucleases mimetics. **Coordination Chemistry Reviews**, 2012. v.256. p. 897-937.

FERREIRA, M.F. *et al.* Ga[NO₂A- N -(α -amino)propionate] chelates: synthesis and evaluation as potential tracers for ⁶⁸Ga PET. **Dalton Transactions**, 2014. v.43. p. 8037-8047.

GAGNE, R. R., C. A. KOVAL, *et al.* "Ferrocene as an internal standard for electrochemical measurements." **Inorganic Chemistry**, 1980. v.19 (9). p. 2854-2855.

GEARY, W. J. "The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds." **Coordination Chemistry Reviews**, 1971. v. 7(1). p. 81-122.

GREATTI, A. **Síntese, Caracterização e Reatividade de Novos Complexos Binucleares de Níquel (II) Modelos para Hidrolases.** Florianópolis, 2004. 133 f. Tese (Doutorado) -Universidade Federal

de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas. Programa de Pós-Graduação em Química.

GREATTI, A., *et al.* Synthesis, Structure, and Physicochemical Properties of Dinuclear Ni^{II} Complexes as Highly Efficient Functional Models of Phosphohydrolases. **Inorganic Chemistry**, 2008. v. 47. p. 1107-1119.

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

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

HOLM, R.H.; KENNEPOHL, P.; SOLOMON, E.I. Structural and functional aspects of metal sites in biology. **Chemical Reviews**, v. 96, p. 2239-2314, 1996.

IUBMB - International Union of Biochemistry and Molecular Biology. Disponível em: <http://iubmb.org>. Acessado em: 26 de maio de 2017.

KEENE, F. R., J. A. SMITH, *et al.* "Metal complexes as structure-selective binding agents for nucleic acids." **Coordination Chemistry Reviews**, 2009. v. 253(15-16). p. 2021-2035.

KIRBY, A. J.; YOUNAS, M. The reactivity of phosphate esters. Diester hydrolysis. **Journal of the Chemical Society**, 1970, p. 510-513.

KLENKE, B.; GILBERT, I. H. Nitrile Reduction in the Presence of Boc-Protected Amino Groups by Catalytic Hydrogenation over Palladium-Activated Raney-Nickel. **Journal of Organic Chemistry**, 2001. v. 66. p. 2480-2483.

KOOLMANN, J. & K. H. ROEHM. **Color Atlas of Biochemistry**. New York, Thieme, 2005.

LEHNINGER, A.L.; NELSON, D.; COX, M. M. **Principles of Biochemistry**. New York: Worth Publishers. 2000.

LINDSTRÖM, B.; PETTERSSON, L. J. **A Brief History of Catalysis**. CATTECH, 2003. v. 7, p. 130–138.

LIPPARD, S. J.; BERG, J. M. **Principles of Bioinorganic Chemistry**, Mill Valley: University Science Books, 1994.

MCBAIN, S. C.; YIU, H. H. P.; EL HAJ, A.; DOBSON, J. Polyethyleneimine functionalized iron oxide nanoparticles as agents for DNA delivery and transfection. **Journal of Materials Chemistry**, 2007. v. 17, p. 2561-2565.

MESSLER, G. L.; TARR, D. A. **Inorganic Chemistry**. São Paulo: Pearson, 2014. p. 414, 415, 430.

MURAKAMI, Y.; KIKUCHI, J.-i.; HISAEDA, Y.; YASHIDA, O. Artificial Enzymes. **Chemical Review**, v.96, 1996. p.721-758.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 5^a. ed. New York: W. H. Freeman, 2013 p.278.

NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and coordination compounds**. 3rd. ed. New York: Wiley-Interscience, p.317, 1977.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 5^a. ed. New York: W. H. Freeman, 2013 p.278.

NEVES, A. et al. Catalytic Promiscuity: Catecholase-like Activity and Hydrolytic DNA Cleavage Promoted by a Mixed-Valence Fe^{III}Fe^{II} Complex. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 2010, v. 21, n. 7, p. 1201-1212.

NEVES, A. et al. Synthesis, Magnetostructural Correlation, and Catalytic Promiscuity of Unsymmetric Dinuclear Copper(II) Complexes: Models for Catechol Oxidases and Hydrolases. **Inorganic Chemistry**, 2012, v. 51, p. 1569-1589.

NEVES, A., M. LANZMASTER, *et al.* An Unprecedented FeIII(μ -OH)ZnII Complex that Mimics the Structural and Functional Properties of Purple Acid Phosphatases. **Journal of the American Chemical Society**, 2007 v. 129, p. 7486-7487.

OSÓRIO, R. E. H. M B. **Novos ligantes e complexos binucleares de cobre(ii) promíscuos: modelos miméticos para as enzimas catecol oxidase e hidrolases/nucleases sintéticas.** 2007. 135 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012.

PAVIA, D. L. *et al.* **Introduction to spectroscopy.** 4. ed. Belmont: Cengage Learning, 2009. 398p.

PEREIRA-MAIA, E. C. *et al.* Correlation between DNA interactions and cytotoxic activity of four new ternary compounds of copper (II) with N-donor heterocyclic ligands. **Journal of Inorganic Biochemistry.** 2014. v. 132. p. 67-76

PFENNING, B.W. **Principles of Inorganic Chemistry.** United States of America: Wiley, 2015. p. 564

RCSB PDB. Protein Data Bank. Disponível em: <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do> . Acesso em 17 mai. 2017.

RICHARDS, A.D. and RODGER, A. Synthetic metallomolecules as agents for the control of DNA structure. **Chemical Society Reviews**, 2007. v. 36, p. 471-483.

ROMBA, J.; *et al.* The coordination Chemistry of 1,4- Diazepan-6-amine. **European Journal of Inorganic Chemistry**, 2006, p. 314-328.

ROSENBERG, B.; VANCAMP, L.; TROSKO, J. E.; MANSOUR, V. H. Platinum compounds: a new class of potente antitumour agents. **Nature**, 1969, v. 22, p. 385-386.

SCARPELLINI, M. *et al.* Phosphate diester hydrolysis and DNA damage promoted by new cis-aqua/hydroxy copper(II) complexes containing tridentate imidazole-rich ligands. **Inorganic Chemistry**, 2003, v. 42, p. 8353-8365.

SCARPELLINI, M. **Síntese, Caracterização e Reatividade de Novos Complexos de Ferro e de Cobre com Ligantes Imidazólicos de Relevância Bioinorgânica**. 2001. 243 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2001.

SCHENK, G. *et al.* The Catalytic Mechanisms of Binuclear Metallohydrolases. *Chemical Review*, 2006, v.106. p. 3338-3363.

SHELDRIK, G. M. **SHELXL-97: program for the refinement of crystal structures**. University of Göttingen, Germany, 1997.

SIGMAN, D. S. Chemical nucleases. **Biochemistry**, 1990. v. 29, n. 39, p. 9097-9105.

SILVA, M. P. **Síntese, caracterização e estudos cinéticos de complexos de cobre(II) com ligantes triazínicos como modelos biomiméticos da metaloenzima catecol oxidase**. 2014. 110 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: Ltc, 2006.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; WEST, D. M. **Fundamentos de Química Analítica**. São Paulo: Cengage Learning, 2014.

SOLER, M. *et al.* Design, preparation and characterization of Zn and Cu metallopeptides based on tetradentate aminopyridine ligands showing enhanced DNA cleavage activity. **Inorganic Chemistry**, 2015. v.54 (22), p. 10542-10558.

TANG, W.; JOHNSTON, S.; IGGO, J. A.; BERRY, N. G.; PHELAN, M.; LIAN, L.; BACSA, J.; XIAO, J. Cooperative catalysis through

noncovalent interactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, n. 6, p. 1668-1672, 2013.

TERRA, G.G. **Novos complexos mononucleares de Ga III e In III com ligantes não-simétricos: potenciais agentes quimioterápicos e radiofármacos**. Tese (Doutorado)- Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas. Programa de Pós-Graduação em Química.

TIJOE, L.; JOSHI, T.; GRAHAM, B.; SPICCIA, L. Synthesis and phosphate ester cleavage properties of copper (II) complexes of guanidinium-bridged *bis*(1,4,7-triazacyclononane) ligands. **Polyedron**, 2016. v. 120, p. 11-17.

TOLMAN, W. B.; HALFEN, J. A. C₂-Symmetric 1,4-diisopropyl-7-R-1,4,7-Triazacyclononanes. **Inorganic Synthesis**, 1997. v. 33, p. 75-81.

TSENG, T-S. A.; BURSTYN, J.N. Synthesis and DNA cleavage activity of bifunctional intercalator-linked copper (II) macrocycle. **Chemical Communicatons**, 2008. v.46. p. 6209-6211.

WESTRUP, K. C. M. **Síntese, Caracterização e Estudo da Reatividade de Complexos Mononucleares de Cobre(II) como Sistemas Modelos para Hidrolases/Nucleases e Catecolases**. Florianópolis, 2011. 155 f. Dissertação (Mestrado) -Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas. Programa de Pós-Graduação em Química.

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

XAVIER, F.R. **Desenvolvimento de Complexos Heterobinucleares a partir de Ligantes Binucleantes Contendo Braços Macro-cíclicos, Piridínicos e Fenólicos como Modelos de Hidrolases/Nucleases Químicas**. Florianópolis, 2010. 200 f. Tese (Doutorado)- Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas. Programa de Pós-Graduação em Química.

XAVIER, F. R.; NEVES, A. Synthesis, Physicochemical properties and in vitro catalytic activity of a dinuclear nickel (II) complex with N5O-hexadentate ligand: A functional model for phosphohydrolases. **Polyhedron**, 2016. v. 109. p. 59-66.

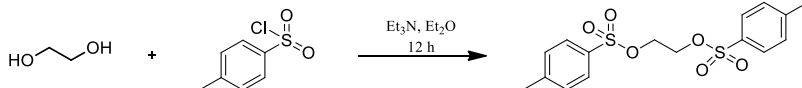
ZANELLO, P. **Inorganic Electrochemistry. Theory, Practice and Application**. Italy: The Royal Society Chemistry, 2003. p.308

ZHAO, M.; WANG, H.-B.; JI, L.-N.; MAO, Z.-W. Insights into metalloenzyme microenvironments: biomimetic metal complexes with a functional second coordination sphere. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 21, p. 8360-8375, 2013.

ANEXOS

Anexo 1 Síntese dos Ligantes precursores (XAVIER, 2010; TOLMAN, 1997)

Anexo 1.1 Síntese do 1,2-bis(p-toluenosulfonil)etilenoglicol – **eg-ts₂**



Primeiramente, preparou-se uma solução levemente aquecida de cloreto de toсила (80,1 g; 0,420 mol; 190,70 g mol⁻¹) em 300 mL de éter dietílico. Essa solução foi adicionada gota a gota a um béquer de 1L contendo 11,2 mL de etilenoglicol (1,11 g mL⁻¹; 12,4 g; 200 mol; 62,07 g mol⁻¹) em 128 mL de trietilamina (92,9 g; 0,918 mol; 101,19 g mol⁻¹). Manteve-se a reação sob agitação vigorosa num período de 12 horas. O precipitado formado foi filtrado em funil de placa porosa, lavado com etanol e éter etílico gelado e seco sob vácuo. Foram obtidos 52,4 g (0,141 mol; 370,44 g mol⁻¹), com rendimento de 70,8%. PF.: 116-118°C. O produto foi caracterizado por IV (Figura 1) e por RMN de ¹H (Figura 2).

IV (KBr, cm⁻¹): ν (C-H_{ar}) 3090; ν (C-H_{alif}) 2992-2891; ν (C=C) 1592; ν_s (O-S-O) 1353; ν_{ass} (O-S-O) 1179; ν (S-O-C) 1039-830; δ (C-H_{ar}) 765.

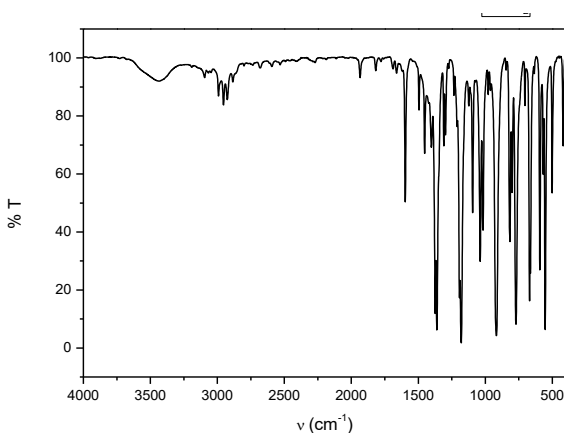


Figura 1. Espectro IV do eg-ts₂ em pastilha de KBr.

RMN ¹H – δ_H (200 MHz, CDCl₃), em ppm: 2,46 (s, 6H, CH₃); 4,19 (s, 4H, CH₂); 7,32 (d, 2H, CH_{ar}); 7,72 (d, 2H, CH_{ar}).

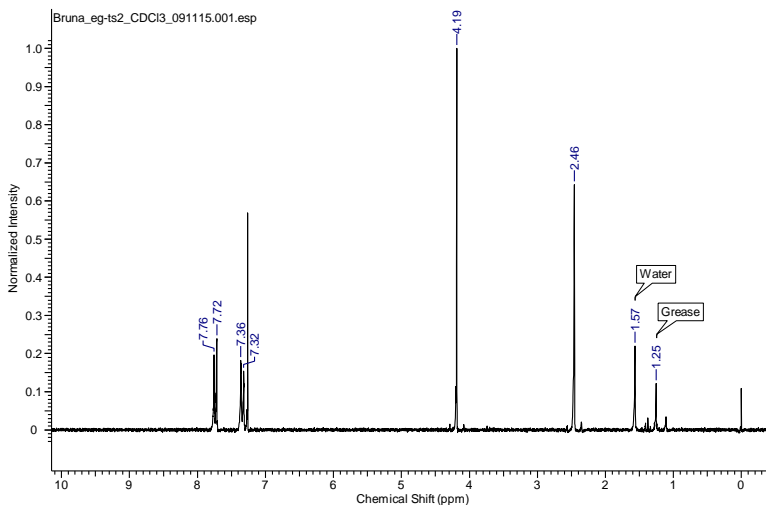
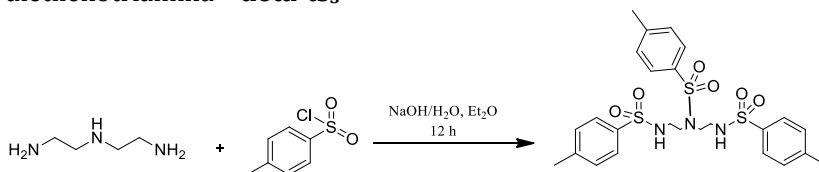


Figura 2. Espectro de RMN de ^1H do eg-ts_2 em CDCl_3 a 200 MHz.

Anexo 1.2 Síntese do N,N,N'' -tris(p-toluenosulfonil)-dietilenotriamina – deta-ts_3



Uma solução levemente aquecida contendo cloreto de toсила (125,48 g; 0,658 mol; $190,70 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) e 400 mL de éter dietílico foi adicionada gota a gota em um béquer de 1 L contendo 21,6 mL de dietilenotriamina ($0,955 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$; 20,6 g; 0,200 mol; $103,17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) e 100 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio (25,0 g; 0,625 mol; $40,0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$). A reação foi mantida sob vigorosa agitação por 12 horas. O precipitado branco formado foi filtrado em funil de placa porosa, lavado com etanol e éter etílico gelado e seco sob vácuo. O composto foi obtido pela recristalização em etanol. Foram obtidos 88,7 g (0,157 mol; $565,72 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) com rendimento de 78,53%. P.F.: 174 - 176°C. . O produto foi caracterizado por IV (Figura 3) e por RMN de ^1H (Figura 4).

IV (KBr, cm^{-1}): ν (N-H) 3295; ν (C-H_{ar}) 3072-3020; ν (C-H_{alif}) 2929-2876; ν (C=C) 1602 e 1440; δ_{ass} (C-H_{alif}) 1449; ν_s (O-S-O) 1325; ν_{ass} (O-S-O) 1155; ν (S-O-C) 1093; δ (C-H_{ar}) 816

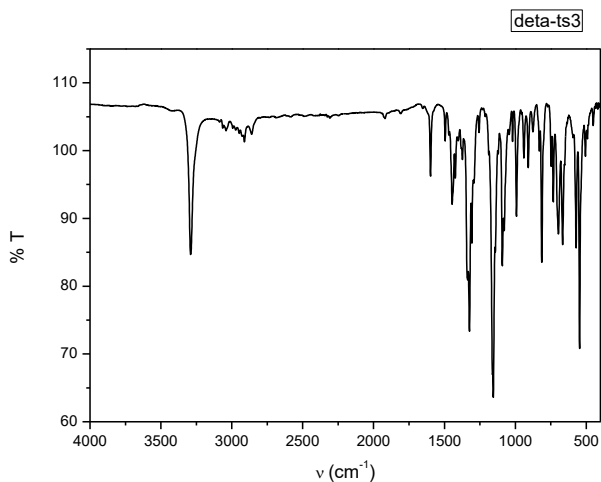


Figura 3. Espectro IV do deta-ts₃ em pastilha de KBr.

RMN ¹H – δ_{H} (200 MHz, CDCl₃), em ppm: 1,56 (s, 2H, NH); 2,43 (s, 9H, CH₃); 3,17 (m, 8H, CH₂); 7,30 (m, 6H, CH_{ar}); 7,59 (d, 2H, CH_{ar}); 7,74 (d, 3H, CH_{ar}); 7,78 (d, 1H, CH_{ar}).

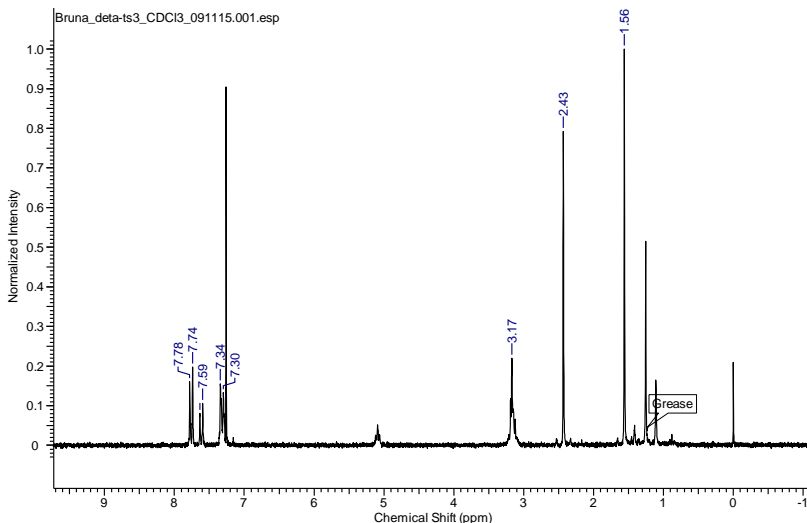
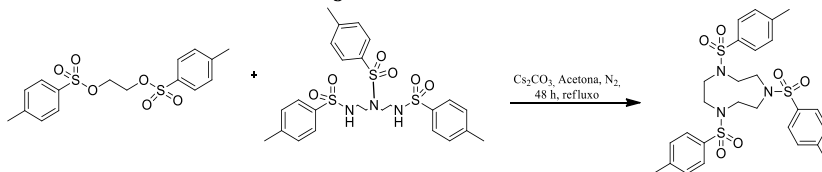


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H do **deta-ts₃** em CDCl_3 a 200 MHz.

Anexo 1.3 Síntese do 1,4,7-tris-(p-toluenosulfonil)-1,4,7-triazaciclono-nano – **ta₃n-ts₃**

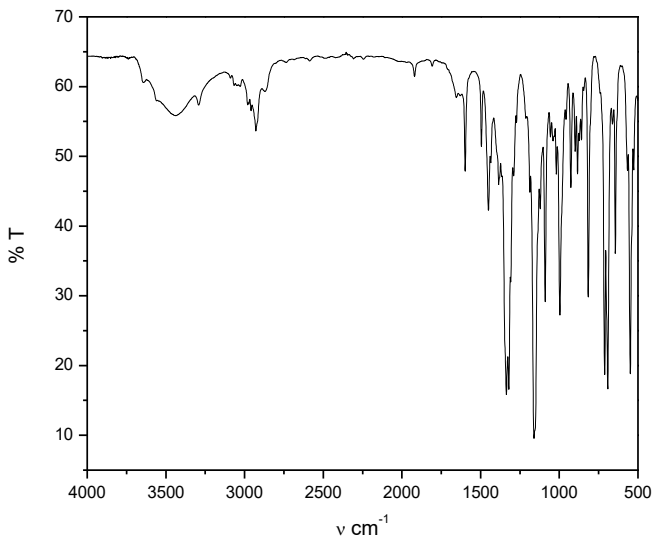


Em um balão de 2 L, sob atmosfera inerte, foram adicionados 65,2 g de carbonato de céσιο (0,200 mol; 325,82 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$) em 600 mL de acetona previamente filtrada em Na_2SO_4 anidro (100 g). Em seguida, 53,7 g de **deta-ts₃** (95 mmol; 565,72 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$) foram adicionados ao sistema sob fluxo de nitrogênio e deixado em refluxo por 1 hora. À suspensão formada, adicionou-se 35,2 g de **eg-ts₂** (95 mmol; 370,44 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$) sólido, seguido de 600 mL de acetona previamente filtrada (Na_2SO_4) e a reação foi deixada em refluxo por 48 h. Após esse período, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e ao sólido branco restante foram adicionados 800 mL de água. A suspensão foi mantida sob vigorosa agitação durante 1 hora e posteriormente filtrada em funil de placa porosa, sendo o sólido branco lavado três vezes com água, etanol gelado e éter gelado. Foram obtidos 41,63 g (79,37 mmol; 591,76 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$) do produto,

com rendimento de 74,11%. P.F.: 210°C. O **tacn-ts₃** foi caracterizado por IV (Figura 5) e RMN de ¹H (Figura 6).

IV (KBr, cm⁻¹): ν (C-H_{ar}/ C-H_{alif}) 3090 - 2840; ν (C=C) 1596; ν_s (O-S-O) 1330; ν_{ass} (O-S-O) 1154; ν (S-O-C) 1093; ν (C-N) 1095; δ (C-H_{ar}) 816

Figura 5. Espectro IV do tacn-ts₃ em pastilha de KBr.



RMN ¹H – δ_H (200 MHz, CDCl₃), em ppm: 2,44 (s, 9H, CH₃); 3,42 (s, 12H, CH₂); 7,30 (d, 6H, CH_{ar}); 7,68 (d, 2H, CH_{ar});

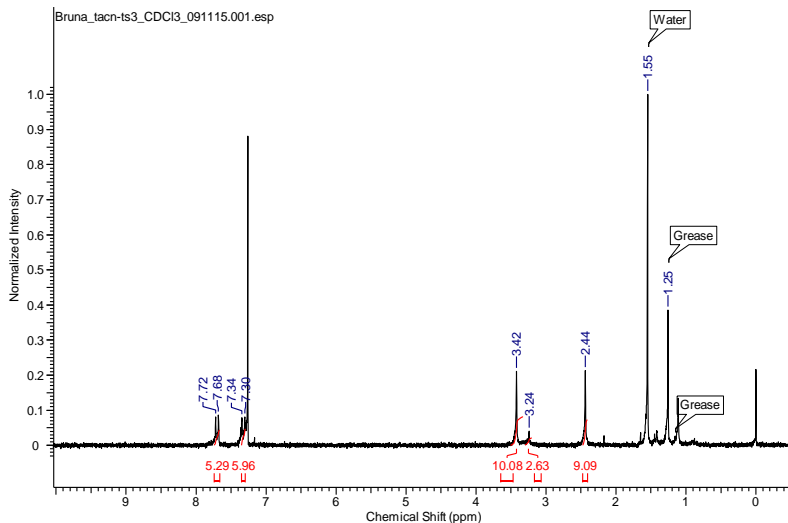
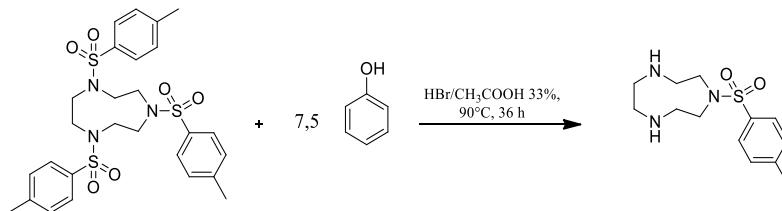


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H tacn-ts $_3$ em CDCl_3 a 200 MHz.

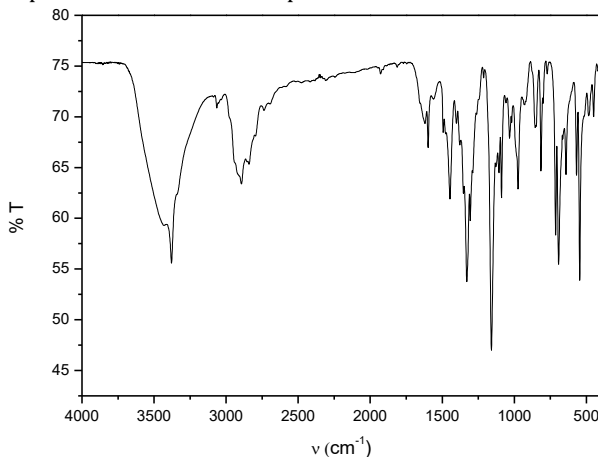
Anexo 1.4 Síntese do 1-(p-toluenosulfonil)-1,4,7-triazaciclono-nano- tacn-ts



Em um balão de 1 L foram dissolvidos 37,3 g de tacn-ts $_3$ (63 mmol; 591,76 g.mol $^{-1}$) e 44,4 g de fenol (0,472 mol; 94,11 g.mol $^{-1}$) em 500 mL de HBr/ CH_3COOH 33%. A mistura foi aquecida a 90°C por 36 horas. O precipitado formado foi então filtrado em funil de placa porosa, lavado com etanol e éter gelado. O produto branco coletado foi dissolvido em 125 mL de hidróxido de sódio 1,0 mol.L $^{-1}$, mantendo-se o pH acima de 12. O composto foi extraído com 10 porções de 50 mL de clorofórmio, e as fases orgânicas foram combinadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e um óleo que cristaliza a pressão reduzida foi obtido. Foram obtidos 16,65 g (58 mmol, 283,39 g.mol $^{-1}$) do produto com rendimento de 94,71%.

IV (KBr, cm^{-1}): ν (N-H) 3382; ν (C-H_{ar}/ C-H_{alif}) 3098 - 2789; ν (C=C) 1596; ν_s (O-S-O) 1320; ν_{ass} (O-S-O) 1157; ν (S-O-C) 1062-896; ν (C-N) 1087; δ (C-H_{ar}) 820.

Figura 7. Espectro IV do deta-ts em pastilha de KBr.



RMN ^1H - δ_{H} (200 MHz, CDCl_3), em ppm: 2,19 (s, 2H, NH); 2,42 (s, 3H, CH₃); 2,90 (s, 4H, CH₂); 3,11 (m, 4H, CH₂); 3,17 (m, 4H, CH₂); 7,33 (d, 2H, CH_{ar}); 7,66 (d, 2H, CH_{ar}).

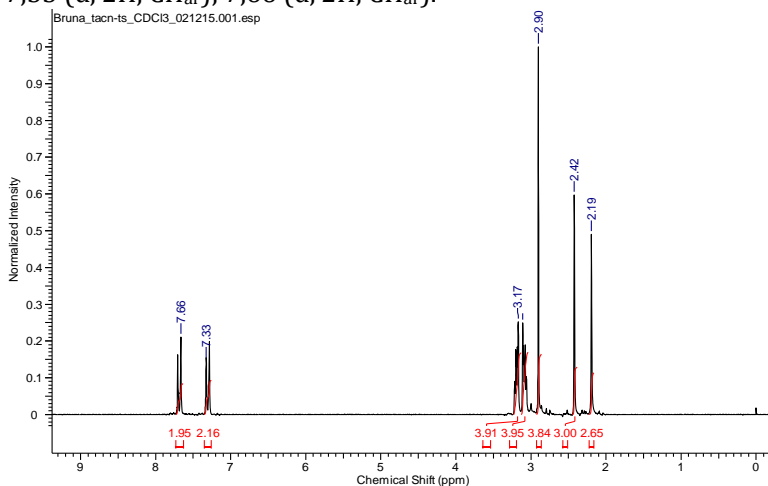
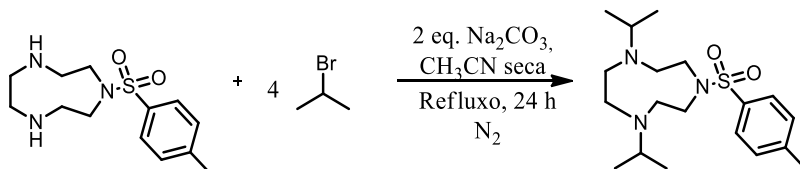


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H tacn-ts em CDCl_3 a 200 MHz.

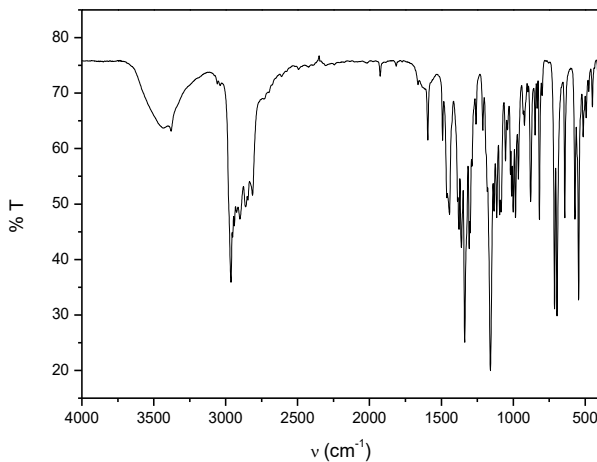
Anexo 1.4 Síntese do 1,4-diisopropil-7-(*p*-toluenosulfonyl)-1,4,7-triazaciclono-nano - **tacnⁱPr₂-ts**



Foram dissolvidos em um balão de 100 mL, 9,1 g de 1-(*p*-toluenosulfonyl)-1,4,7-triazaciclono-nano (32,05 mmol; 283,39 g mol⁻¹) em 40 mL de CH₃CN seca e o sistema foi purgado com N₂ por 10 minutos. Esta solução foi transferida sob atmosfera inerte para um balão de 3 bocas de 125 mL contendo 13,56 g de carbonato de sódio (128 mmol; 105,99 g mol⁻¹). Uma solução de 12,02 mL de 2-bromopropano (1,31 g mL⁻¹; 15,74 g; 128 mmol; 122,99 g mol⁻¹) e 30 mL de CH₃CN seca foi preparada em um balão de 50 mL, onde, por 5 minutos, foi purgada com N₂ e transferido ao balão de 3 bocas inicial. O sistema foi mantido sob fluxo de nitrogênio constante até a temperatura de refluxo ser atingida. O sistema foi lacrado e mantido sob agitação por 24 horas. O meio reacional foi resfriado a temperatura ambiente, o precipitado removido por filtração e lavado com acetonitrila gelada. O solvente foi evaporado a pressão reduzida restando um óleo amarelado que foi dissolvido em 100 mL de CHCl₃ e lavado com uma solução aquosa (20 mL) de NaOH 1 mol L⁻¹. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido à pressão reduzida produzindo 9,1 g (24,75 mmol; 367,55 g mol⁻¹) de um óleo amarelado com rendimento de 77,11%.

IV (KBr, cm⁻¹): ν (C-H_{ar}/ C-H_{alif}) 3070 - 2873; ν(C=C) 1595; ν_s (O-S-O) 1335; δ (C-H_{terc}) 1384-1377; ν_{ass} (O-S-O) 1156; ν (S-O-C) 1072-870; ν (C-N) 1093; δ (C-H_{ar}) 815.

Figura 9. Espectro IV do $\text{tacn}^1\text{Pr}_2\text{-ts}$ em pastilha de KBr.



RMN ^1H – δ_{H} (200 MHz, CDCl_3), em ppm: 0,92 (d, 12H, CH_3); 2,42 (s, 3H, CH_3); 2,46 (s, 4H, CH_2); 2,78 (h, 2H, CH_{IPr}); 2,84 (m, 4H, CH_2); 3,28 (m, 4H, CH_2); 7,31 (d, 2H, CH_{ar}); 7,66 (d, 2H, CH_{ar}).

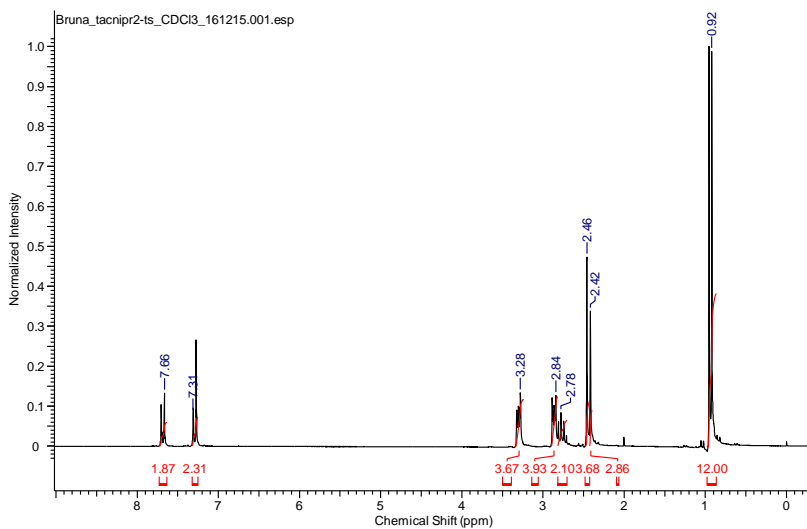


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H $\text{tacn}^1\text{Pr}_2\text{-ts}$ em CDCl_3 a 200 MHz.