



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Marcos Paulo da Silva

**Efeitos na atividade de catecolase de complexos binucleares de cobre(II)
contendo hidrocarbonetos policíclicos aromáticos**

FLORIANÓPOLIS

2020

Marcos Paulo da Silva

**Efeitos na atividade de catecolase de complexos binucleares de cobre(II)
contendo hidrocarbonetos policíclicos aromáticos**

Tese submetida ao Programa de Pós-graduação
em Química da Universidade Federal de Santa
Catarina para a obtenção do título de doutor em
Química.

Orientador: Prof. Dr. Ademir Neves

Coorientador: Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi

Florianópolis

2020

Ficha de identificação da obra

da Silva, Marcos Paulo
Efeitos na atividade de catecolase de complexos binucleares de cobre(II) contendo hidrocarbonetos policíclicos aromáticos / Marcos Paulo da Silva ; orientador, Ademir Neves, coorientador, Adailton João Bortoluzzi, 2020.
186 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, , Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Química. 2. complexos binucleares de cobre(II). 3. atividade de catecolase. 4. hidrocarbonetos policíclicos aromáticos. 5. estudos de interação com CT-DNA. I. Neves, Ademir. II. Bortoluzzi, Adailton João. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. IV. Título.

Marcos Paulo da Silva

**Efeitos na atividade de catecolase de complexos binucleares de cobre(II)
contendo hidrocarbonetos policíclicos aromáticos**

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Marciela Scarpellini, Dr.^a

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Prof.^a Juliana Paula da Silva, Dr.^a

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Prof.^a Renata El-Hage Meyer de Barros Osório, Dr.^a

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Santa Catarina (IFSC)

Prof. Adolfo Horn Júnior, Dr.

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de doutor em Química.

Prof. Marcus Cesar Mandolesi Sá, Dr.

Coordenador do Programa

Prof. Ademir Neves, Dr.

Orientador

Prof. Adailton João Bortoluzzi, Dr.

Coorientador

Florianópolis, 22 de dezembro de 2020.

Dedico este trabalho a Deus, a minha família, especialmente a meus pais José Messias e Josefina e a todos os meus amigos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado forças para concluir este trabalho. Agradeço também primeiramente aos meus pais, pela compreensão, apoio, carinho incondicional e convivência. Não deve ser fácil conviver com um filho doutorando. Agradeço a toda minha família, incluindo meus irmãos Bruno e Sandro, cunhadas Carin e Fabiana e meus queridos sobrinhos Angelina e Enrico por me concederem momentos de muita alegria com suas travessuras.

Aos professores do LABINC: Prof. Dr. Ademir Neves, meu único orientador na vida acadêmica e um exemplo de profissional. Muito obrigado pelo incentivo, amizade e confiança em meu trabalho. Ao Prof. Dr. Adailton J. Bortoluzzi pela coorientação e pela resolução da minha única e preciosa estrutura de raios X neste trabalho. A Prof^a. Dr^a. Rosely A. Peralta pelos conselhos, pela “história do abacaxi” e por ter se disposto a me empurrar nesta fase final, mesmo em tempos muito difíceis. Não tenho como agradecer e nem retribuir por todo apoio. A Dr^a. Suelen M. de Amorim pela parceria e pela disposição em me ajudar.

A todos os meus queridos amigos do LABINC, laboratório este que me proporcionou muitas amizades para a vida inteira. Ao mais “antigos” Renata Heying, Cacau, Thiago Valdares, Sheila, Graciela, Claudia Pereira, Bruna Auras e aos novatos também! Só quem participou de um TIJOTLA saberá!

Aos amigos da vida: Renata Guaita pela paciência de escutar áudios de madrugada, pelas brigas internacionais e pelos memes. Rodrigo, que me ajudou e continua ajudando a enfrentar os desafios da vida de forma mais leve. Também não posso esquecer dos meus parceiros do vôlei e da academia (Dudu, Gabi, Alê, Val, Pablo), que me ajudaram a esvaziar a mente e fortalecer o físico, que também é necessário. Aos irmãos da IECODEC pelo refúgio e acolhimento.

Ao Instituto Federal de Santa Catarina (IFSC), por todo apoio, não somente pela concessão de afastamento integral para conclusão deste curso, mas também pelo incentivo dos colegas dos Campus Criciúma e Florianópolis, em especial ao

Departamento Acadêmico de Linguagem, Tecnologia, Educação e Ciência (DALTEC) e aos meus grandes amigos da Assessoria de Química.

A Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) por ter me acolhido por estes longos anos. Pela formação de excelência, não só em Química, mas como cidadão. Ao Departamento de Química e a Coordenação do PPGQMC pela estrutura oferecida. Ao CEBIME, ao Prof. Dr. Hernan Terenzi e a Dr^a. Vanessa A. de Oliveira pelas análises de espectrometria de massa.

Aos órgãos de fomento: CNPq, FAPESC, FINEP e INCT-Catálise.

Se eu esquecer de citar alguém já peço desculpas de antemão, mas reforço o meu agradecimento a todos que sabem o quão importante este trabalho é para mim. A todos que compreenderam a minha distância física, social (além da pandemia) e emocional durante este longo período.

Muitos diriam que acabou por aqui, mas este é só um novo começo.

“[...] ensinar não é transferir conhecimento, mas criar as possibilidades para a sua produção ou a sua construção.” (FREIRE, 2003)

RESUMO

O presente trabalho contém três novos complexos binucleares de cobre(II) com diferentes hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, capazes de catalisar a oxidação do substrato modelo para a catecol oxidase 3,5-di-*terc*-butilcatecol. Os ligantes **L1** (2-hidroxi-3-(((2-hidroxi-5-metil-3-(((naftalen-1-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-5-metilbenzaldeído), **L2** (3-(((3-(((antracen-9-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-2-hidroxi-5-metilbenzil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-2-hidroxi-5-metilbenzaldeído), **L3** (2-hidroxi-3-(((2-hidroxi-5-metil-3-(((piren-1-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-5-metilbenzaldeído) e complexos **C1**, **C2** e **C3** foram caracterizados com sucesso nos estados sólido e em solução. Os compostos **L4** (2-(((2-hidroxi-5-metil-3-(((naftalen-1-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-((2-(naftalen-2-ilmetilamino)etilamino)metil)fenol), **L5** (2-(((2-hidroxi-5-metil-3-(((naftalen-1-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-((4-(naftalen-2-ilmetilamino)butilamino)metil)fenol), **C4** e **C5** também foram sintetizados e parcialmente analisados. A estrutura de **C1** foi determinada por cristalografia de raios X e contém uma unidade $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{L1-}\mu\text{-fenoxo})(\text{OAc})(\text{H}_2\text{O})_2]$, com dois átomos de cobre em uma geometria quadrada piramidal e uma grande distância de 3,715 Å entre os centros de cobre(II). Todos os complexos foram considerados catalisadores eficazes na oxidação de 3,5-di-*terc*-butilcatecol a sua respectiva quinona e **C1** forneceu as constantes catalíticas mais altas em comparação com **C2** e **C3** nos três valores de pH estudados. Estudos preliminares de segunda esfera de coordenação mostram que a modificação de **C1** para **C5** resultou em valores maiores na eficiência catalítica. Além de seu potencial uso como catalisador biomimético na oxidação do substrato modelo, a interação desses complexos com CT-DNA também foi estudada, sendo que **C3** apresentou maior afinidade com os ácidos nucléicos.

Palavras-chave: complexos binucleares de cobre(II), atividade de catecolase, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, estudos de interação com CT-DNA.

ABSTRACT

Herein, it is present three new binuclear copper(II) complexes containing different polycyclic aromatic hydrocarbons, able to catalyze the oxidation of 3,5-di-*tert*-butylcatechol, a model substrate for catechol oxidase. The ligands **L1** (2-hydroxy-3-((2-hydroxy-5-methyl-3-((naphthalen-1-ylmethyl)(pyridin-3-ylmethyl)amino)benzyl)(pyridin-2-ylmethyl)amino)methyl)-5-methylbenzaldehyde), **L2** (3-((((anthracen-9-ylmethyl)(pyridin-3-ylmethyl)amino)methyl)-2-hydroxy-5-methylbenzyl)(pyridin-2-ylmethyl)amino)methyl)-2-hydroxy-5-methylbenzaldehyde), **L3** (2-hydroxy-3-(((2-hydroxy-5-methyl-3-((pyren-1-ylmethyl)(pyridin-3-ylmethyl)amino)methyl)benzyl)(pyridin-2-ylmethyl)amino)methyl)-5-methylbenzaldehyde) and complexes **C1**, **C2** and **C3** were successful characterized in solid and solution states. Compounds **L4** (2-(((2-hydroxy-5-methyl-3-((naphthalen-1-ylmethyl)(pyridin-3-ylmethyl)amine)methyl)benzyl)(pyridin-2-ylmethyl)amino)methyl)-4-methyl-6-((4-(naphthalen-2-ylmethylamine)butylamine)methyl)phenol), **L5** (2-(((2-hydroxy-5-methyl-3-((naphthalen-1-ylmethyl)(pyridin-3-ylmethyl)amine)methyl)benzyl)(pyridin-2-ylmethyl)amino)methyl)-4-methyl-6-((4-(naphthalen-2-ylmethylamine)butylamine)methyl)phenol), **C4** e **C5** were partially analyzed. The structure of **C1** was determined by X-ray crystallography and it contains a $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{L1}-\mu\text{-phenoxo})(\text{OAc})(\text{H}_2\text{O})_2]$ unit, with two coppers in a pyramidal square geometry and a large distance of 3.715 Å between the copper(II) centers. All the complexes were found to be effective catalysts in the oxidation of 3,5-di-*tert*-butylcatechol to its quinone and **C1** provided the highest catalytic constants as compared with **C2** and **C3** at the three pH values studied. Preliminary second-sphere coordination studies show that **C1** modification to **C5** resulted in greater values in catalytic efficiency. In addition to their potential use as a biomimetic catalyst in oxidation of model substrate, the interaction of these complexes with CT-DNA was also studied, and **C3** showed the greatest affinity with nucleic acids.

Keywords: copper(II) dinuclear complexes, catecholase-like activity, polycyclic aromatic hydrocarbons, CT-DNA interaction studies.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Superposição dos resíduos de histidina ligados aos centros de cobre em proteínas de tipo 3: <i>Limulus polyphemus Hc</i> (azul claro), <i>Octopus dofleini Hc</i> subclasse G (laranja), <i>Panulirus interruptus Hc</i> (vermelho), <i>Ipomoea batatas CO</i> (amarelo).....	30
Figura 2. Representação esquemática tridimensional da enzima catecol oxidase, encontrada na batata doce <i>Ipomoeas batatas</i>	31
Figura 3. Representação esquemática do sítio ativo da enzima catecol oxidase em seu estado oxidado (<i>met</i>).....	31
Figura 4. Sítios ativos de cobre nas estruturas cristalinas da catecol oxidase encontrados em <i>Aspergillus oryzae</i> . A: Estrutura com ligante peroxo em ponte B: Forma met/desoxi and C: Forma desoxi.	32
Figura 5. Proposta de ciclo catalítico para a enzima catecol oxidase segundo Solomon (2014).....	34
Figura 6. Proposta de ciclo catalítico para a catecol oxidase segundo Siegbahn (2004).....	35
Figura 7. Estruturas tridimensionais do DNA, e seus respectivos pares de bases nitrogenadas.	38
Figura 8. Representação esquemática de possíveis modos de interação complexo-DNA.	39
Figura 9. Estrutura do ligante não simétrico H ₂ bpmp.....	42
Figura 10. Estrutura do ligante modificado por Piovezan (2010).	42
Figura 11. Complexos do grupo de pesquisa contendo HPAs.....	43
Figura 12. Estruturas propostas para os novos ligantes deste trabalho modificados com HPAs.	44

Figura 13. Estruturas dos ligantes finais já modificados com N ¹ -(naftalen-1-il)etileno-1,2-diamina e N ¹ -(naftalen-1-il)butano-1,4-diamina.	45
Figura 14. Reação de oxidação do substrato modelo para oxidação 3,5-di- <i>tert</i> -butilcatecol (3,5-DTBC).....	52
Figura 15. Espectro na região no infravermelho do composto (3) em RTA.	56
Figura 16. Espectro de RMN ¹ H em 200 MHz para o composto (3). Solvente: CDCl ₃	57
Figura 17. Espectro na região no infravermelho do composto (4) em RTA.	59
Figura 18. Espectro de RMN ¹ H em 200 MHz para o composto (4). Solvente: CDCl ₃	60
Figura 19. Espectro na região no infravermelho do composto (5) em RTA.	62
Figura 20. Espectro de RMN ¹ H em 200 MHz para o composto (5). Solvente: CDCl ₃	63
Figura 21. Espectro na região no infravermelho do composto (6) em RTA.	65
Figura 22. Espectro de RMN ¹ H em 200 MHz para o composto (6). Solvente: CDCl ₃	66
Figura 23. Espectro na região no infravermelho do composto (7) em RTA.	68
Figura 24. Espectro de RMN ¹ H em 200 MHz para o composto (7). Solvente: CDCl ₃	69
Figura 25. Espectro na região no infravermelho do composto (8) em RTA.	71
Figura 26. Espectro de RMN ¹ H em 200 MHz para o composto (8). Solvente: CDCl ₃	72
Figura 27. Espectro na região no infravermelho do composto (9) em RTA.	74
Figura 28. Espectro de RMN ¹ H em 200 MHz para o composto (9). Solvente: CDCl ₃	75

Figura 29. Espectro na região no infravermelho do composto (10) em RTA.	77
Figura 30. Espectro de RMN ^1H em 200 MHz para o composto (10) . Solvente: CDCl ₃	78
Figura 31. Espectro na região no infravermelho do composto (11) em RTA.	80
Figura 32. Espectro de RMN ^1H em 200 MHz para o composto (11) . Solvente: CDCl ₃	81
Figura 33. Espectro na região no infravermelho do composto L1 em RTA.	83
Figura 34. Espectro de RMN ^1H em 200 MHz para o composto L1 . Solvente: CDCl ₃	84
Figura 35. Espectro de RMN ^{13}C em 100 MHz para o composto L1 . Solvente: CDCl ₃	85
Figura 36. Espectro na região no infravermelho do composto L2 em RTA.	87
Figura 37. Espectro de RMN ^1H em 400 MHz para o composto L2 . Solvente: CDCl ₃	88
Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C em 100 MHz para o composto L2 . Solvente: CDCl ₃	89
Figura 39. Espectro na região no infravermelho do composto L3 em RTA.	91
Figura 40. Espectro de RMN ^1H em 400 MHz para o composto L3 . Solvente: CDCl ₃	92
Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C em 100 MHz para o composto L3 . Solvente: CDCl ₃	93
Figura 42. Espectro na região no infravermelho do composto (12) em RTA.	95

Figura 43. Espectro de RMN ^1H em 400 MHz para o composto (12). Solvente: CDCl_3 .	96
Figura 44. Espectro na região no infravermelho do composto (13) em RTA.	98
Figura 45. Espectro de RMN ^1H em 400 MHz para o composto (13). Solvente: CDCl_3 .	99
Figura 46. Espectro na região no infravermelho do composto (14) em RTA.	101
Figura 47. Espectro na região no infravermelho do composto (15) em RTA.	103
Figura 48. Espectro na região no infravermelho do composto (16) em RTA.	105
Figura 49. Espectro de RMN ^1H em 400 MHz para o composto (16). Solvente: CDCl_3 .	106
Figura 50. Espectro na região no infravermelho do composto (17) em RTA.	108
Figura 51. Espectro de RMN ^1H em 400 MHz para o composto (17). Solvente: CDCl_3 .	109
Figura 52. Espectro na região no infravermelho do composto L4 em RTA.	111
Figura 53. Espectro de RMN ^1H em 400 MHz para o composto (L4). Solvente: CDCl_3 .	112
Figura 54. Espectro na região no infravermelho do composto L5 em RTA.	114
Figura 55. Espectro de RMN ^1H em 400 MHz para o composto (L5). Solvente: CDCl_3 .	115

Figura 56. Estrutura dos compostos de (1) a (5).....	118
Figura 57. Estrutura dos compostos de (6) a (17).....	119
Figura 58. Estrutura dos compostos de L1 a L5.....	120
Figura 59. Espectros na região do IV em RTA para os compostos 3, 6, 9 e L1.	122
Figura 60. Espectros na região do IV em RTA para os compostos 4, 7, 10 e L2.....	122
Figura 61. Espectros na região do IV em RTA para os compostos 5, 8, 11 e L3.....	123
Figura 62. Espectros na região do IV em RTA para os compostos L1, L4 e L5.....	123
Figura 63. Espectro de ESI-MS Ion-Trap para o ligante L1 e o fragmento proposto para $m/z = 637,32$	126
Figura 64. Espectro de ESI-MS Ion-Trap para o ligante L2 e o fragmento proposto para $m/z = 686,33$	126
Figura 65. Espectro de ESI-MS Ion-Trap para o ligante L3 e o fragmento proposto para $m/z = 711,33$	127
Figura 66. Espectro de ESI-MS Ion-Trap para o ligante L4 e o fragmento proposto para $m/z = 821,53$	127
Figura 67. Espectro de ESI-MS Ion-Trap para o ligante L5 e o fragmento proposto para $m/z = 849,55$	128
Figura 68. Estrutura molecular de C1. Os átomos de hidrogênio e parte dos átomos marcados foram removidos para maior clareza e apenas átomos de carbono não são plotados como elipsóides (com nível de probabilidade de 50%).	130
Figura 69. Espectros na região do infravermelho para os compostos L1 e C1.	132

Figura 70. Espectros na região do infravermelho para os compostos L2 e C2	133
Figura 71. Espectros na região do infravermelho para os compostos L3 e C3	133
Figura 72. Espectros na região do infravermelho para os compostos L4 e C4	134
Figura 73. Espectros na região do infravermelho para os compostos L5 e C5	134
Figura 74. Espectros na região do UV-vis em diferentes concentrações dos compostos L1 (esquerda) e C1 em metanol (direita).	137
Figura 75. Espectros na região do UV-vis do naftaleno puro, L1 e C1 em metanol. $[]=2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	138
Figura 76. Espectros na região do UV-vis em diferentes concentrações dos compostos L2 (esquerda) e C2 em metanol (direita).	138
Figura 77. Espectros na região do UV-vis do antraceno puro, L2 e C2 em metanol. $[]=1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	139
Figura 78. Espectros na região do UV-vis em diferentes concentrações dos compostos L3 (esquerda) e C3 em metanol (direita).	139
Figura 79. Espectros na região do UV-vis do pireno puro, L3 e C3 em metanol. $[]=1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	140
Figura 80. Espectros na região do UV-vis em diferentes concentrações dos compostos L4 (esquerda) e C4 em metanol (direita).	140
Figura 81. Espectros na região do UV-vis do naftaleno puro, L4 e C4 em metanol. $[]=1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	141
Figura 82. Espectros na região do UV-vis em diferentes concentrações dos compostos L5 (esquerda) e C5 em metanol (direita).	141

Figura 83. Espectros na região do UV-vis do naftaleno puro, L5 e C5 em metanol. []= 1×10^{-5} mol L ⁻¹	142
Figura 84. Espectros na região do UV-vis qualitativos dos compostos C1 , C2 e C3 no estado sólido em pastilhas de KBr.....	142
Figura 85. Voltamogramas cíclicos dos complexos C1 , C2 , C3 , C4 e C5 , em diclorometano. Concentração dos complexos: $2,0 \times 10^{-4}$ mol L ⁻¹ , eletrólito suporte: 0,1 mol L ⁻¹ de TBAPF ₆ ; eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo de referência: Ag/Ag ⁺ ; contraeletrodo: fio de platina; velocidades de varredura (v) entre 50 e 300 mV s ⁻¹ . O par redox Fc/Fc ⁺ foi usado como padrão interno (GAGNÉ, KOVAL, LISENSKY, 1980).....	147
Figura 86. Voltamogramas de onda quadrada dos complexos C1 , C2 , C3 , C4 e C5 em diclorometano. Concentração dos complexos: $2,0 \times 10^{-4}$ mol L ⁻¹ , eletrólito suporte: 0,1 mol L ⁻¹ de TBAPF ₆ ; eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo de referência: Ag/Ag ⁺ ; contraeletrodo: fio de platina; Potencial de pulso: 4mV; Amplitude: 25mV; Frequência: 25 Hz. O par redox Fc/Fc ⁺ foi usado como padrão interno (GAGNÉ, KOVAL, LISENSKY, 1980).....	148
Figura 87. Espectro de ESI-MS Ion-Trap para o complexo C1	150
Figura 88. Perfil isotópico para o fragmento proposto para C1 com $m/z = 791,14$ (100%).....	151
Figura 89. Perfil isotópico para o fragmento proposto para C1 com $m/z = 819,17$ (17,65%).....	151
Figura 90. Perfil isotópico para o fragmento proposto para C1 com $m/z = 777,16$ (10,39%).....	152
Figura 91. Espectro de ESI-MS Ion-Trap para o complexo C2	152
Figura 92. Perfil isotópico para o fragmento proposto para C2 com $m/z = 841,19$ (100%).....	153

Figura 93. Perfil isotópico para o fragmento proposto para C2 com $m/z = 827,17$ (24,45%).....	153
Figura 94. Perfil isotópico para o fragmento proposto para C2 com $m/z = 869,18$ (16,54%).....	154
Figura 95. Perfil isotópico para o fragmento proposto para C2 com $m/z = 881,18$ (7,06%).....	154
Figura 96. Espectro de ESI-MS Ion-Trap para o complexo C3	155
Figura 97. Perfil isotópico para o fragmento proposto para C3 com $m/z = 865,19$ (100%).....	155
Figura 98. Perfil isotópico para o fragmento proposto para C3 com $m/z = 893,18$ (18,18%).....	156
Figura 99. Perfil isotópico para o fragmento proposto para C3 com $m/z = 905,20$ (6,24%).....	156
Figura 100. Perfil isotópico para o fragmento proposto para C3 com $m/z = 851,17$ (7,45%).....	157
Figura 101. Espectro de ESI-MS Ion-Trap para o complexo C4	157
Figura 102. Perfil isotópico para o fragmento proposto para C4 com $m/z = 1021,31$ (77,0%).....	158
Figura 103. Perfil isotópico para o fragmento proposto para C4 com $m/z = 1051,35$ (32,8%).....	158
Figura 104. Espectro de ESI-MS Ion-Trap para o complexo C5	159
Figura 105. Perfil isotópico para o fragmento proposto para C5 com $m/z = 486,19$ (28,5%).....	159
Figura 106. Perfil isotópico para o fragmento proposto para C5 com $m/z = 1003,42$ (4,5%).....	160

Figura 107. Perfil isotópico para o fragmento proposto para **C5** com $m/z = 1031,43$ (11,54%). 160

Figura 108. Espectros de fluorescência de emissão (em preto) e excitação (em vermelho) para os compostos **L1**, **C1**, **L2**, **C2**, **L3** e **C3** em metanol. [**L1**] = 1×10^{-5} mol L⁻¹; [**C1**] = 1×10^{-4} mol L⁻¹. $\lambda_{exc.}/\lambda_{em.}$ (nm): **L1** 509/345; **C1** 330/430. Slit = 10 nm. [**L2**] = 1×10^{-5} mol. L⁻¹; [**C2**] = 1×10^{-4} mol L⁻¹. $\lambda_{exc.}/\lambda_{em.}$ (nm): **L2** 503/255; **C2** 442/347. Slit = 10 nm. [**L3**] = 1×10^{-5} mol L⁻¹; [**C3**] = 1×10^{-4} mol L⁻¹. $\lambda_{exc.}/\lambda_{em.}$ (nm): **L3** 508/255; **C3** 387/324. Slit = 10 nm. Fonte: Próprio autor. 162

Figura 109. Gráfico de distribuição de espécies para os complexos **C1**, **C2** e **C3** em função do pH ($-\log[H^+]$) com força iônica de 0,1 mol L⁻¹ KCl à 25°C. 164

Figura 110. Proposta geral de equilíbrios em solução observados para os complexos **C1**, **C2** e **C3**. 164

Figura 111. Gráfico de k_{obs} em função do pH para a reação de oxidação do substrato 3,5-DTBC catalisada pelos complexos **C1**, **C2**, **C3**, **C4** e **C5** em MeOH/H₂O (97:3) à 25°C nas seguintes condições: [C]_{final} = $6,67 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹; [3,5-DTBC]_{final} = $6,67 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹; [tampões]_{final} = 0,033 mol L⁻¹ sem força iônica. 166

Figura 112. Gráficos de k_{obs} em função da concentração do substrato para a reação de hidrólise do 3,5-DTBC catalisada pelos complexos **C1**, **C2**, **C3**, **C4** e **C5** em MeOH/H₂O (97:3) à 25°C nas seguintes condições: pHs = 6,58; 7,58 e 9,09; [C]_{final} = $6,67 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹; [3,5-DTBC]_{final} = $8,33 \times 10^{-4}$ a 5×10^{-3} mol L⁻¹; [tampões] = 0,03 mol L⁻¹ sem força iônica. 168

Figura 113. Correlação entre valores de ΔE_{pc} e k_{cat}/K_m obtidos para **C1**, **C2** e **C3** em pH = 6,56. 172

Figura 114. Proposta de mecanismo para a oxidação 3,5-DTBC catalisada pelos compostos **C1**, **C2** e **C3** em pH 6,56. 173

Figura 115. Variação espectral dos complexos C1 a C5 na região do UV-vis com adições sucessivas de solução contendo CT-DNA. Solvente: H₂O; [C]_{inicial cubeta} = 1×10^{-5} mol L⁻¹; [TRIS-HCl]_{inicial cubeta} 0,099 mol L⁻¹; [CT-DNA]_{estoque} = $1,89 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹.

Insets: Linearização da equação de Pyle para determinação da constante de interação com CT-DNA (K_B) para os complexos **C1** (223 nm), **C2** (257 nm), **C3** (239 nm), **C4** (223 nm) e **C5** (223 nm). 175

LISTA DE QUADROS E FLUXOGRAMAS

Quadro 1. Classificação das enzimas segundo IUBMB.....28

Fluxograma 1. Relação entre as sínteses dos compostos **(3)** a **(17)** com os ligantes **L1** a **L5** e seus respectivos complexos **C1** a **C5**.....55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Informações acerca das espécies binucleares de cobre propostas para o ciclo da catecol oxidase.	32
Tabela 2. Reagentes e solventes utilizados para as sínteses dos ligantes e dos complexos.	48
Tabela 3. Parâmetros cristalográficos e de refinamento da estrutura para o complexo C1	131
Tabela 4. Principais valores de número de onda e respectivas atribuições para bandas na região do infravermelho para os compostos L1, C1, L2, C2, L3 e C3 ...	135
Tabela 5. Principais valores de número de onda e respectivas atribuições para bandas na região do infravermelho para os compostos L4, C4, L5 e C5	136
Tabela 6. Comprimentos de onda máximos e respectivos coeficientes de absorção molar encontrados no espectros na região do UV-vis para L1, L2, L3, C1, C2 e C3	143
Tabela 7. Comprimentos de onda máximos e respectivos coeficientes de absorção molar encontrados no espectros na região do UV-vis para L4, L5, C4 e C5	144
Tabela 8. Valores de condutividade molar obtidos para os complexos de C1 a C5 em metanol. $[C]=1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$	145
Tabela 9. Valores de potenciais obtidos para os processos redox dos complexos C1, C2 e C3 em diclorometano via voltametria cíclica e de onda quadrada.	149
Tabela 10. Valores de pK_a s obtidos para os complexos C1, C2 e C3	163
Tabela 11. Valores das constantes catalíticas obtidas para os complexos C1, C2, C3, C4 e C5 nos pHs 6,56, 7,58 e 9,09.	169

Tabela 12. Comparação das constantes catalíticas obtidas para C1 , C2 e C3 na presença e ausência de oxigênio.	170
Tabela 13. Comparação das constantes catalíticas obtidas para C4 e C5 na presença e ausência de oxigênio.	171
Tabela 14. Valores de ΔE_{pc} para C1 , C2 , C3 e outros complexos binucleares de cobre(II).	172
Tabela 15. Valores de K_B determinados para os complexos C1 , C2 , C3 , C4 e C5 nos diferentes comprimentos de onda.	176

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese do composto (3)	55
Esquema 2. Síntese do composto (4)	58
Esquema 3. Síntese do composto (5)	61
Esquema 4. Síntese do composto (6)	64
Esquema 5. Síntese do composto (7)	67
Esquema 6. Síntese do composto (8)	70
Esquema 7. Síntese do composto (9)	73
Esquema 8. Síntese do composto (10)	76
Esquema 9. Síntese do composto (11)	79
Esquema 10. Síntese do ligante L1	82
Esquema 11. Síntese do ligante L2	86
Esquema 12. Síntese do ligante L3	90
Esquema 13. Síntese do composto (12)	94
Esquema 14. Síntese do composto (13)	97
Esquema 15. Síntese do composto (14)	100
Esquema 16. Síntese do composto (15)	102
Esquema 17. Síntese do composto (16)	104
Esquema 18. Síntese do composto (17)	107
Esquema 19. Síntese do ligante L4	110
Esquema 20. Síntese do ligante L5	113
Esquema 21. Síntese geral dos complexos de C1 a C5	116

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ϵ	Coeficiente de absorvidade molar
ν	Banda de deformação angular na região do infravermelho
3,5-DTBC	3,5-di- <i>tert</i> -butilcatecol
3,5-DTBQ	3,5-di- <i>tert</i> -butilquinona
A	Absorbância
Å	Ângstrom
ATP	Adenosina Trifosfato
CHES	Ácido 2-(ciclohexilamino)etanosulfônico
CO	Catecol oxidase
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ENH	Eletrodo normal de Hidrogênio
E_{pa}	Potencial de pico anódico
E_{pc}	Potencial de pico catódico
Hc	Hemocianina
HEPES	Ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazino]etanossulfônico
HPA	Hidrocarboneto Policíclico Aromático
IUBMB	Do inglês “ <i>International Union of Biochemistry and Molecular Biology</i> ”
IV	Infravermelho
K_{ass}	Constante de associação
$k_{cat.}$	Constante catalítica
K_M	Constante de Michaelis-Menten
LABINC	Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia
MES	Ácido 2-morfolinoetanosulfônico monohidratado
p.e.	Ponto de ebulição
pH	Potencial hidrogeniônico
ppm	Partes por milhão
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RTA	Reflectância Total Atenuada
T	Transmitância
Ty	Tirosinase
UV-Vis	Espectroscopia na região do Ultravioleta visível
δ	Banda de estiramento axial na região do infravermelho
δ_c	Deslocamento químico de carbono
δ_H	Deslocamento químico de hidrogênio
Λ_m	Condutância molar

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA.....	27
2	REVISÃO DA LITERATURA	28
2.1	ENZIMAS E ATIVIDADE CATALÍTICA.....	28
2.1.1	Oxidases.....	29
2.2	Segunda esfera de coordenação.....	36
2.3	DNA e suas interações	38
3	OBJETIVOS	46
3.1	Objetivo geral	46
3.2	Objetivos específicos.....	46
4	Parte experimental.....	47
4.1	Materiais	47
4.2	Métodos e instrumentação	49
4.2.1	Espectroscopia no infravermelho – FT-IR.....	49
4.2.2	Espectroscopia eletrônica	49
4.2.3	Condutimetria	49
4.2.4	Eletroquímica.....	50
4.2.5	Titulação potenciométrica	50
4.2.6	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono.....	51
4.2.7	Espectrometria de massa	51
4.2.8	Difratometria de raios X	52
4.2.9	Estudo da atividade catalítica na oxidação do 3,5-di-<i>tert</i>-butilcatecol ..	52

4.2.10	Estudos de interação com o DNA	54
4.3	Sínteses.....	54
4.3.1	Nafpma – 1-(naftalen-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)metilamina - (3).....	55
4.3.2	Antpma – 1-(antracen-9-il)-N-(piridin-2-ilmetil)metilamina - (4)	58
4.3.3	Pirpma – 1-(piren-1-il)-N-(piridin-2-ilmetil)metilamina - (5).....	61
4.3.4	Nafpmamff – 2-hidroxi-5-metil-3-(((naftalen-1-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzaldeído – (6)	64
4.3.5	Antpmamff – 3-(((antracen-9-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-2-hidroxi-5-metilbenzaldeído – (7).....	67
4.3.6	Pirpmamff – 2-hidroxi-5-metil-3-(((piren-1-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzaldeído – (8)	70
4.3.7	Hpy₂naf – 4-metil-2-(((naftalen-1-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-6-(((piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenol – (9).....	73
4.3.8	Hpy₂ant – 2-(((antracen-9-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenol– (10).....	76
4.3.9	Hpy₂pir – 2-(((antracen-9-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenol– (11).....	79
4.3.10	Lnafald – 2-hidroxi-3-(((2-hidroxi-5-metil-3-(((naftalen-1-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-5-metilbenzaldeído – L1	82
4.3.11	Lantald – 3-(((3-(((antracen-9-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-2-hidroxi-5-metilbenzil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-2-hidroxi-5-metilbenzaldeído – L2	86
4.3.12	Lpirald – 2-hidroxi-3-(((2-hidroxi-5-metil-3-(((piren-1-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-5-metilbenzaldeído – (L3)	90
4.3.13	DAE-Boc - 2-aminoetilcarbamato de <i>terc</i>-butila – (12)	94

4.3.14	DAB-Boc - 4-aminobutilcarbamato de <i>terc</i> -butila (13).....	97
4.3.15	DAE-Boc-naf - 2-(naftalen-1-ilmetilamino)etilcarbamato de <i>terc</i> -butila (14)	100
4.3.16	DAB-Boc-naf - 4-(naftalen-1-ilmetilamino)butilcarbamato de <i>terc</i> -butila (15)	102
4.3.17	Síntese do DAE-naf - N-(naftalen-1-ilmetil)etileno-1,2-diamina (16).....	104
4.3.18	DAB-naf - N-(naftalen-1-ilmetil)butano-1,4-diamina (17)	107
4.3.19	L2N2 - 2-(((2-hidroxi-5-metil-3-(((naftalen-1-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)methyl)benzil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-((2-(naftalen-2-ilmetilamino)etilamino)metil)fenol – L4.....	110
4.3.20	L2N4 - 2-(((2-hidroxi-5-metil-3-(((naftalen-1-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)methyl)benzil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-((4-(naftalen-2-ilmetilamino)butilamino)metil)fenol – L5.....	113
4.3.21	Síntese geral dos complexos C1-C5.....	Erro! Indicador não definido.
5	Resultados e discussões	118
5.1	Ligantes L1 a L5.....	118
5.1.1	Espectroscopia na região do infravermelho	120
5.1.2	Espectrometria de massas	125
5.2	Complexos C1-C5: Efeitos de primeira e segunda esfera de coordenação	128
5.2.1	Difração de Raios X.....	128
5.2.2	Espectroscopia na região do infravermelho	132
5.2.3	Espectroscopia na região do ultravioleta.....	136
5.2.4	Condutimetria	144
5.2.5	Análises Eletroquímicas	145
5.2.6	Espectrometria de massa (ESI-MS).....	150
5.2.7	Espectroscopia de fluorescência.....	161

5.2.8	Titulações potenciométricas	163
5.2.9	Oxidação do substrato modelo 3,5-di-<i>terc</i>-butilcatecol (3,5-DTBC).....	165
5.2.10	Interação dos complexos C1-C5 com CT-DNA	174
6	Conclusões	177
	REFERÊNCIAS.....	179
	ANEXO A –DADOS CRISTALOGRAFICOS	187

1INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA

Nos últimos anos, o contexto científico tem se desenvolvido de uma forma muito interdisciplinar, através da descoberta de novas sínteses, novos compostos ou novas técnicas de análise, purificação ou detecção. Sabe-se que desde a sistematização dos compostos químicos, em torno de 20 milhões de novas substâncias foram descobertas. A química é uma área tão ampla que nos permite, mesmo já existindo uma enorme diversidade de moléculas tão relevantes, a cada dia propor novas ideias e modelos que podem potencializar a ação e até substituir os compostos de origem.

Ao longo do desenvolvimento da química, surgem cada vez mais novas subáreas, com suas especificidades e contextualizações, porém, com seus limites quase indistinguíveis. Nestas fronteiras do conhecimento, caminha a química inorgânica, que é comumente conhecida pelos estudos envolvendo metais. Porém, com a necessidade de se estudar aspectos biológicos envolvendo íons metálicos, além de outros temas, surgiu então a química bioinorgânica, que atua na interface, de forma mais direta entre química e biologia, mas também está presente na medicina, nas engenharias, física, farmácia, dentre outras áreas. O presente trabalho está baseado nesta interface, visando um avanço nos estudos relacionados a catálise de substratos modelo e efeitos de primeira e segunda esfera de coordenação.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ENZIMAS E ATIVIDADE CATALÍTICA

Num contexto biológico, sabe-se que muitas reações importantes que se desenvolvem nos seres vivos só acontecem em tempo hábil porque são catalisadas, geralmente por biomoléculas que possuem características específicas para aquela determinada reação. Estas estruturas proteicas são chamadas de enzimas (NELSON; COX, 2013; AGARWAL; 2006; ORTH; CAMPOS, 2016). Assim como diversos catalisadores, as enzimas funcionam basicamente de forma similar: dividindo o processo em etapas, elas diminuem a energia de ativação do sistema. Sabe-se também, que as interações secundárias entre resíduos de aminoácidos presentes em enzimas e substratos, auxiliam energeticamente o sistema, diminuindo sua variação da entropia.

As enzimas, como já citado, são formadas por cadeias proteicas, e desempenham funções importantes em meio biológico. A IUBMB (*International Union of Biochemistry and Molecular Biology*) classifica as enzimas em sete grandes grupos, conforme as reações que estas catalisam, assim como mostra a Quadro 1 (IUBMB, 2020).

Quadro 1. Classificação das enzimas segundo IUBMB.

Tipos de enzimas	Função catalítica
Oxiredutases	Transferência de elétrons
Transferases	Transferência de grupos funcionais
Hidrolases	Reações de hidrólise
Liases	Clivagem de ligações C-O, C-N, C-C e outras ligações por eliminação, clivagem de duplas ligações ou anéis, e adição de grupos a duplas ligações
Isomerases	Transferência de grupos de moléculas produzindo formas isoméricas
Ligases	Formação de ligações C-C, C-S, C-O e C-N por reações de condensação acopladas a clivagem de ATP
Translocases	Transporte de íons ou moléculas por meio de membranas

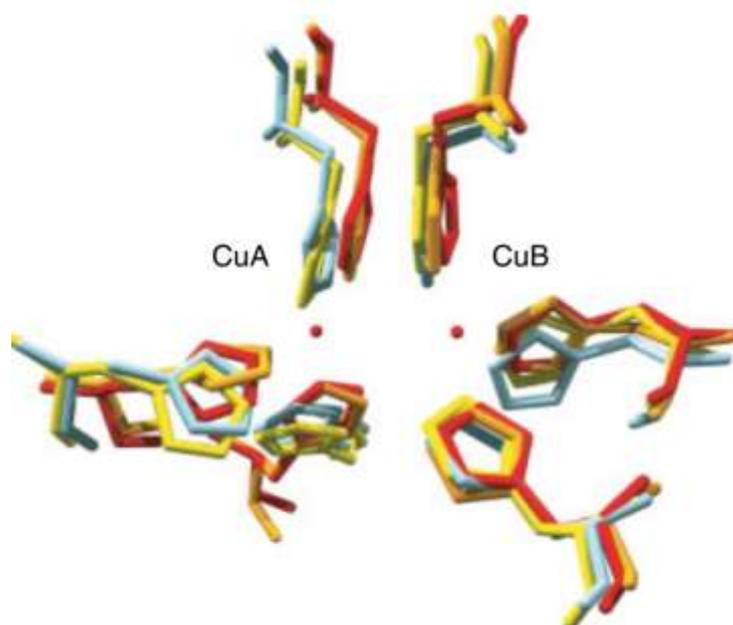
Fonte: IUBMB (2020).

De forma geral, existem teorias acerca de como são realizadas as catálises enzimáticas. Diversos fatores podem estar relacionados a uma catálise mais eficiente como por exemplo: orientação, aproximação e fixação do substrato; tensionamento e polarização de ligações; caráter ácido-base do sistema; e estabilização do estado de transição (HOLLIDAY, MITCHELL, THORNTON, 2009). Outro ponto a ser destacado, é que muitas enzimas desenvolveram como modo de potencialização de sua atividade, a inserção de átomos metálicos, que atuam como ácidos de Lewis e em grande parte, auxiliam no reconhecimento do substrato da qual a reação será catalisada, o que podemos classificar como metaloenzimas (VALDEZ; SMITH; NECHAY; ALEXANDROVA, 2014; YU *et.al.*, 2014). No presente trabalho, um enfoque maior será dado aos compostos miméticos da enzima catecol oxidase, que faz parte da classe de enzimas chamadas oxidases.

2.1.1 Oxidases

As oxidases são enzimas que catalisam reações envolvendo transferência de elétrons. Elas estão presentes em diversos processos biológicos. Como exemplos, pode-se citar a tirosinase (Ty) e a catecol oxidase (CO), que se enquadram no grupo das proteínas de cobre do tipo 3. Tepper e colaboradores (2011) fazem uma comparação entre estas três enzimas, usando alguns exemplos como *Octopus dofleini Hc*, *Ipomoeas batatas CO* e *Neurospora crassa Ty*. Relata-se neste trabalho que mesmo que as sequências de aminoácidos sejam em torno de 25% compatíveis, de forma geral as estruturas são espacialmente semelhantes, inclusive na forma como que os centros ativos de cobre coordenam com os três resíduos de histidina, assim como mostra a Figura 1.

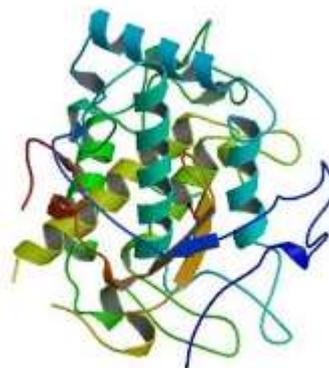
Figura 1. Superposição dos resíduos de histidina ligados aos centros de cobre em proteínas de tipo 3: *Limulus polyphemus Hc* (azul claro), *Octopus dofleini Hc* subclasse G (laranja), *Panulirus interruptus Hc* (vermelho), *Ipomoea batatas CO* (amarelo).



Fonte: Tepper *et al.* (2011).

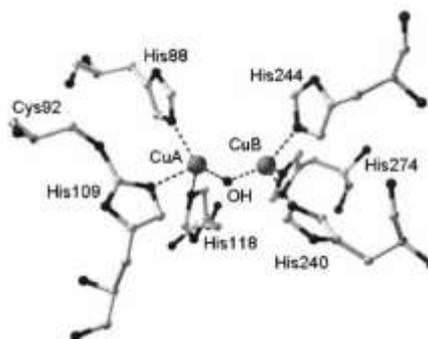
A catecol oxidase [E.C. 1.1.3.14] (IUBMB, 2020) é uma enzima que catalisa reações de oxidação de catecóis à suas respectivas quinonas, porém não catalisa a hidroxilação de monofenóis assim como descrito para a tirosinase. Esta enzima tem uma massa molar que varia de 38 a 45 kg mol⁻¹ e uma forma elipsoidal com dimensões de 55 x 45 x 45 Å. A estrutura secundária é dominada por regiões de α -hélices (GERDEMANN; EICKEN; KREBS, 2002), como mostra a Figura 2. Sua estrutura tridimensional foi extraída da batata doce *Ipomoeas batatas* e resolvida nas formas oxidada Cu^{II}-Cu^{II} e reduzida Cu^I-Cu^I. Na Figura 3 (EICKEN; ZIPPEL; BÜLDT-KARENTZOPOULOS; KREBS, 1998; KLABUNDE *et al.*, 1998) está representada a forma oxidada do sítio ativo da enzima catecol oxidase. Recentemente, o trabalho reportado por Penttinen e colaboradores (2018) também mostra algumas possibilidades de sítios ativos da catecol oxidase isolada da espécie *Aspergillus oryzae* (Figura 4).

Figura 2. Representação esquemática tridimensional da enzima catecol oxidase, encontrada na batata doce *Ipomoeas batatas*.



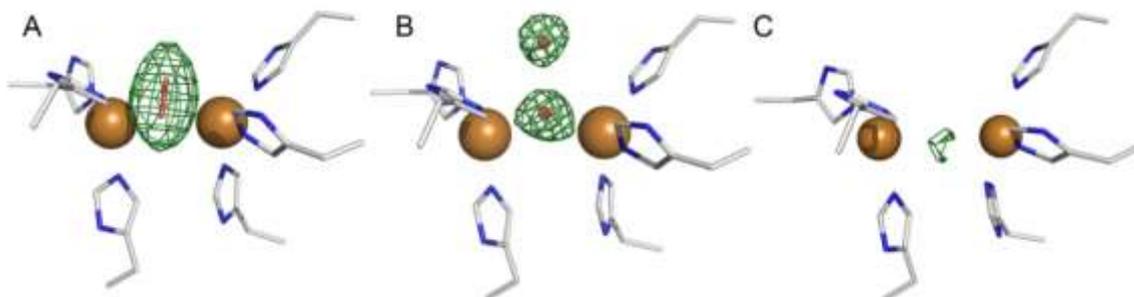
Fontes: Eicken; Zippel; Büldt-Karentzopoulos; Krebs (1998) e Klabunde et al. (1998).

Figura 3. Representação esquemática do sítio ativo da enzima catecol oxidase em seu estado oxidado (*met*).



Fonte: Koval *et al.* (2006).

Figura 4. Sítios ativos de cobre nas estruturas cristalinas da catecol oxidase encontrados em *Aspergillus oryzae*. A: Estrutura com ligante peroxo em ponte B: Forma met/desoxi and C: Forma desoxi.



Fonte: Penttinen *et al.* (2018).

Como a catecol oxidase atua através de uma reação de oxirredução, algumas espécies no ciclo catalítico podem ser destacadas. A Tabela 1 abaixo mostra algumas informações sobre estas espécies, cujos respectivos sítios ativos seguem descritos resumidamente pela Figura 5. Observa-se que a distância entre os centros metálicos aumenta conforme há a redução dos sítios de cobre do estado de oxidação +2 (estado *met*) para +1 (estado *desoxi*), o que também justifica a ausência de ligantes em ponte na espécie *desoxi*.

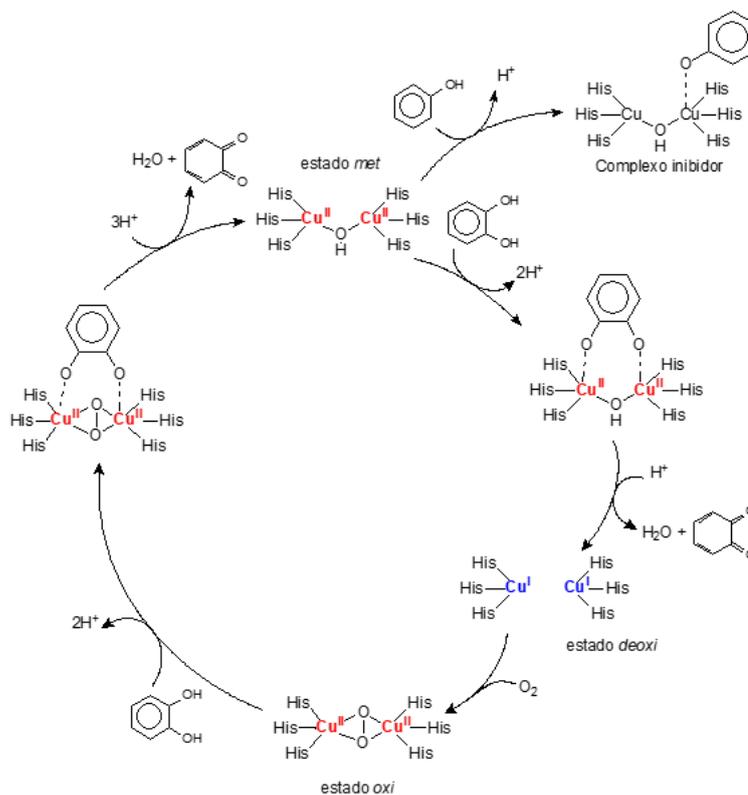
Tabela 1. Informações acerca das espécies binucleares de cobre propostas para o ciclo da catecol oxidase.

Espécie	Estado de oxidação dos átomos de cobre	Distância média entre os átomos de cobre (Å)	Geometria
Met	+2	2,9	Pirâmide de base quadrada
Desoxi	+1	4,4	Piramidal
Oxy	+2	-	Bipirâmide trigonal

Fonte: Koval *et al.* (2006)

Assim como diversas enzimas, existem poucas evidências acerca do mecanismo de atuação da transferência de elétrons realizada pela catecol oxidase, porém a proposta de mecanismo que se refere à transferência simultânea de dois elétrons é o mais citado pela literatura (SOLOMON, 2014). A desprotonação do substrato seguido pela coordenação em forma bidentada ao centro binuclear de cobre (II) na forma *met*, inicia o ciclo catalítico. Após, ocorre a redução dos centros de cobre (forma *desoxi*) e a liberação de uma molécula de quinona e H₂O. Na presença de oxigênio, os centros são oxidados e O₂ se liga em ponte ao centro na forma μ, η^2, η^2 -peroxo. Mais uma molécula de substrato desprotonada se liga e desta forma mais um equivalente de quinona e água são formados. Assim, a enzima retorna ao estado *met* e o ciclo catalítico é então reestabelecido. A presença de monofenóis pode favorecer a formação de um complexo inibidor neste ciclo, visto que a catecol oxidase não atua na monohidroxilação de fenóis para formação do respectivo catecol. A Figura 5 mostra a representação deste ciclo proposto por Solomon (2014) em etapas. Destaca-se aqui, que este mecanismo também pode ser utilizado como parâmetro inicial de propostas de mecanismos para os complexos modelos na oxidação de catecóis, conforme as evidências apresentadas.

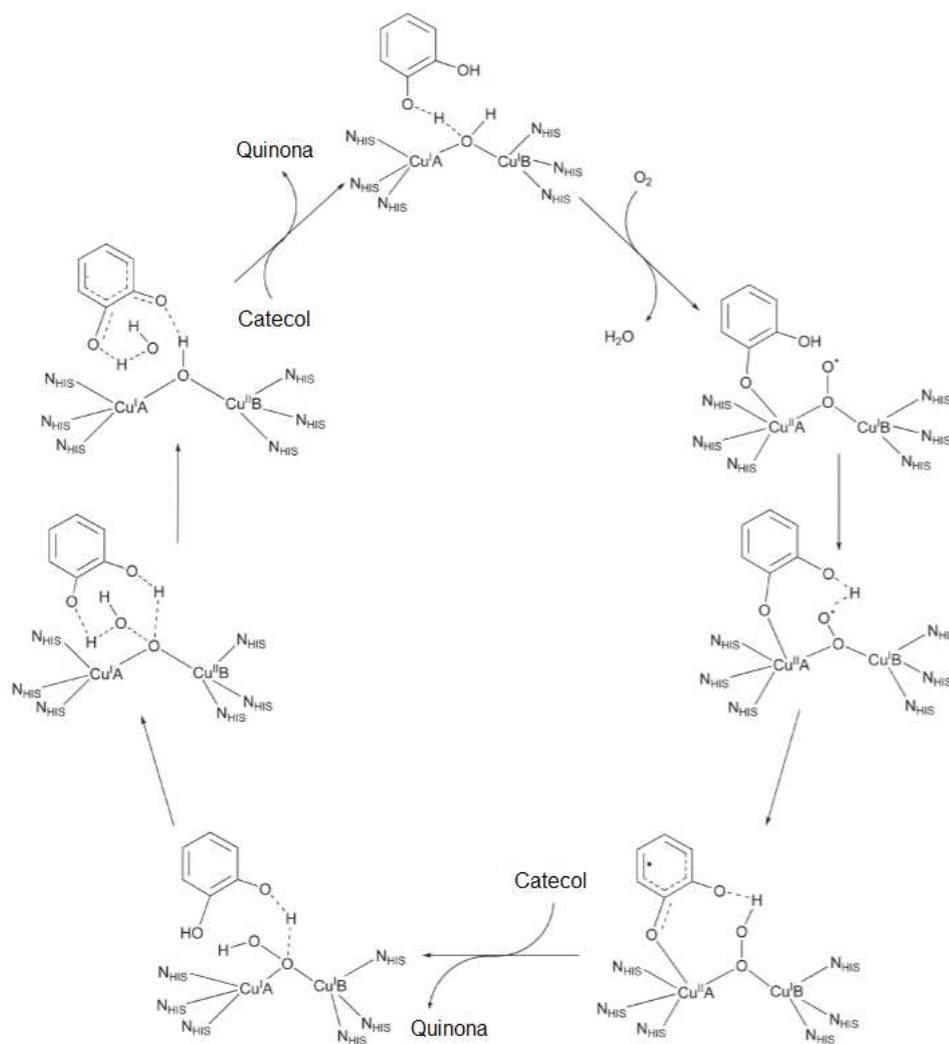
Figura 5. Proposta de ciclo catalítico para a enzima catecol oxidase segundo Solomon (2014).



Fonte: Adaptado de Solomon (2014).

Outra proposta é citada por Siegbahn (2004), citada na Figura 6, onde o ciclo catalítico se desenvolve prioritariamente com a intermediação do ligante em ponte e com a coordenação monodentada do substrato a apenas um dos centros, o que consequentemente gera espécies intermediárias homo e heterovalentes ao longo do ciclo (SIEGBAHN, 2004).

Figura 6. Proposta de ciclo catalítico para a catecol oxidase segundo Siegbahn (2004).



Fonte: Adaptado de Siegbahn (2004).

Como podemos observar na representação da Figura 5, nem todos os resíduos de aminoácidos estão diretamente coordenados aos centros metálicos. Entender como as unidades de aminoácidos não diretamente ligadas aos centros metálicos contribuem para a atividade enzimática e assim, replicar possíveis

interações em um modelo sintético são de extrema importância para o avanço da modelagem biomimética.

2.2 Segunda esfera de coordenação

Sabe-se que em grande parte a diferença entre as atividades catalíticas de modelos sintéticos e enzimas se deve ao fato que modelos biológicos possuem um ambiente muito propício, com grandes estruturas poliméricas e conseqüentemente muitas interações químicas, fato que favorece energeticamente o sistema. Um novo caminho que tem sido proposto para os modelos sintéticos é o da modificação da segunda esfera de coordenação, seguido do estudo de seus efeitos, projetando assim a síntese de modelos mais eficientes.

A segunda esfera de coordenação se resume aos componentes do sistema que não estão ligados diretamente ao centro metálico, porém auxiliam o sistema catalítico de alguma forma. Como exemplos, citam-se os resíduos de aminoácidos presentes em várias enzimas. O sistema apresentado por Souza (2013) é um exemplo do efeito secundário da adição de polímeros em um sistema catalítico sintético. Após cinco ciclos de adição do polímero polietilenoimina (PEI), o sistema catalítico obteve acréscimos substanciais em sua eficiência. Outro exemplo é apresentado no trabalho de Jaividhya *et al.* (2015), onde foi sintetizada uma série de cinco complexos de cobre(II) com bases de Schiff e a inserção de uma unidade antraceno em cada estrutura. Essa modificação resultou em espécies com atividades de clivagem de DNA plasmidial superiores aos complexos análogos.

Compostos biomiméticos contendo cobre(II) têm sido importantes para revelar os papéis químicos dos centros metálicos e/ou dos resíduos de aminoácidos na ativação de espécies de oxigênio ou do substrato durante os processos de oxidação biológica. No caso da catecol oxidase, foi proposto que os aminoácidos Phe 261, Ile 241 e His 244 no sítio ativo da enzima contribuem para a ligação do substrato, com interações hidrofóbicas entre o substrato e os resíduos de aminoácidos.

Segundo Camargo (2013): “Uma das principais razões para haver poucos exemplos na modelagem da segunda esfera de coordenação, se encontra na

inabilidade de utilizar interações não covalentes de uma forma planejada ou premeditada”. Comba e colaboradores (2012) relatam a síntese e estudos de atividade de hidrolase de um complexo binuclear heterobivalente de Fe(III)/Fe(II), que com a presença de uma amina aromática, consegue favorecer um estado intermediário entre substrato e complexo, potencializando assim as constantes catalíticas para este tipo de reação. O grupo de pesquisa também possui modelos como descrito por Silva (2020), onde dois novos complexos de cobre(II) foram sintetizados a partir de um modelo já estabelecido, através da inserção de grupos amino e pireno, onde as eficiências catalíticas aumentaram de 3 a 4 vezes em relação ao modelo de partida. Também foi identificada neste estudo, uma forte interação entre grupo $-NH_3^+$ pelos oxigênios presentes nas bases timínicas, e por fosfatos presentes nos sulcos menores, o que indica uma certa seletividade e especificidade a estes compostos nestas interações. Também são relatados na literatura outros compostos modelos que apresentaram algum efeito de segunda esfera de coordenação em catálises envolvendo processos hidrolíticos ou oxidativos (FENG; et al., 2005; SIMMONS et al., 2014; ZHAO et al., 2013; BHATTACHARYA; PROKOPCHUK; MOCK, 2017).

Neste contexto, atualmente têm sido desenvolvidos no grupo de pesquisa LABINC trabalhos envolvendo a inserção de agentes modificadores em sistemas catalíticos já conhecidos. O objetivo é potencializar a catálise e simultaneamente, quando possível, o monitoramento do fármaco em meio biológico, via fluorescência, eletroquímica, UV-vis, etc. Nesse sentido, a inserção de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs) é uma opção interessante para melhorar a interação entre complexo e substrato, pois, além da contribuição de forças intermoleculares, também é conhecida a aptidão dessas moléculas em realizar interações de π -stacking, e isso poderia contribuir para a ligação com ácidos nucleicos (POIRIER *et al.*, 2020; ASTAKHOVA *et al.*, 2017; CAMARGO *et al.*, 2017; WOLFE; SHIMER; MEEHAN, 1987). Outro aspecto importante é o obtido por Comba (2013), onde se existe a possibilidade de estabilizar intermediários da reação e desta forma, não só favorecer a catálise, mas também ter mais subsídios para propostas mecanísticas. Isto leva a

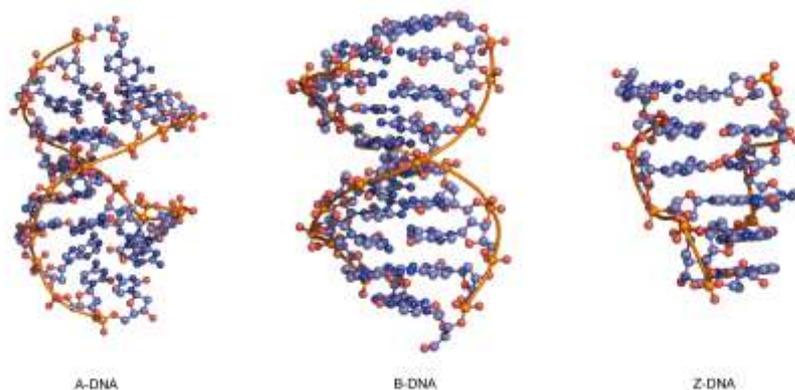
investigar possíveis efeitos de segunda esfera de coordenação em modelos sintéticos, visando também uma maior interação com os ácidos nucleicos.

2.3 DNA e suas interações

Hoje, o tratamento de células tumorais em geral se baseia no desenvolvimento de novos compostos capazes de eliminar sequências genéticas errôneas e sua multiplicação. Para tal, deve-se conhecer basicamente como se constitui o material genético e quais as possíveis interações que o fármaco pode efetivar com este material.

Estudos realizados por Mieschen e Chargaff, e por Watson e Crick idealizaram a estrutura do DNA e propuseram que duas fitas de DNA estão ligadas através da interação de quatro bases nitrogenadas em pares nitrogenados: adenina (A) e timina (T), e guanina (G) e citosina (C), formando respectivamente 2 e 3 ligações de hidrogênio entre elas (Figura 7). Estas, por sua vez, se organizam numa estrutura tridimensional de forma helicoidal, e criam cavidades, maiores e menores. Cada base nucleotídica está pareada no mesmo plano com a base da outra fita (NELSON; COX, 2013). Através destas investigações, posteriormente, o estudo genômico se tornou algo de grande interesse no contexto científico.

Figura 7. Estruturas tridimensionais do DNA, e seus respectivos pares de bases nitrogenadas.

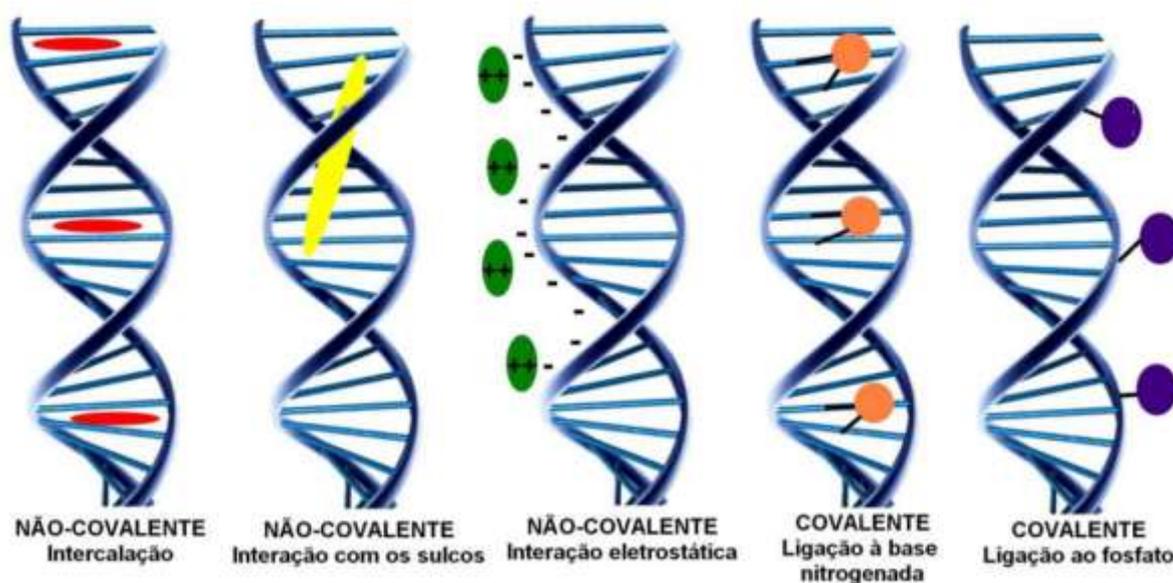


Fonte: ATDBIO (2017).

Compostos em geral, podem interagir com o DNA por diferentes formas, seja covalentemente (ligações às bases nitrogenadas ou a fosfatos) e não-covalentemente (interações de sulco maiores e menores, interações eletrostáticas e intercalações).

As interações covalentes, como o nome já indica, são caracterizadas pela formação de ligações covalentes entre o composto e o DNA. As interações de sulco geralmente são as menos efetivas. Nesse caso, as proteínas geralmente interagem com o DNA pelo sulco maior, por haver uma melhor adequação espacial, pois dos 36 Å do comprimento unitário total, aproximadamente 23 Å se referem ao sulco maior e os 13 Å restantes, ao sulco menor. As interações externas possuem caráter eletrostático e dependem de sítios eletronicamente positivos que interajam com os fosfatos constituintes do DNA. E por fim, as intercalações se definem por interações e inclusões de partes de moléculas (geralmente anéis aromáticos, policiclos e estruturas planares) entre dois pares de bases nucleotídicas. A Figura 8 traz uma representação de cada tipo de interação com o DNA.

Figura 8. Representação esquemática de possíveis modos de interação complexo-DNA.



Fonte: Barra e Neto (2015).

Desta forma se inserem os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs) neste trabalho. Estes compostos possuem baixa solubilidade em água e alta lipofilicidade. Mesmo assim, são conhecidos por serem agentes poluentes nocivos capazes de formar espécies reativas na presença de oxigênio (ORIS, GIESY, 1987). No entanto, se esta inserção for feita controladamente, os efeitos da adição de HPAs em sistemas catalíticos podem vir a ser extremamente benéficos, como são os casos de diversos trabalhos contendo compostos com unidades pireno, antraceno e naftaleno inseridas em sua estrutura (MARDANYA, KARMAKAR, BAR, BAITALIK, 2015; SRINIVASAN *et al.*, 2020; YOSHIZAWA; CATTI, 2019).

Como já citado anteriormente, acerca da quebra de ligações da dupla fita do DNA, tem-se a preferência por estudos hidrolíticos ao invés de oxidativos pois, sabe-se que os fragmentos gerados oxidativamente não são regenerados pela ação das enzimas ligases (GONZÁLEZ-ÁLVAREZ *et al.*, 2008). Contudo, com o avanço de novas tecnologias, a clivagem oxidativa poderá vir a ser monitorada e possivelmente controlada. Portanto, somado a sua efetividade nas quebras deste tipo de ligação, vem a ser uma vantagem estudar estes dois mecanismos de clivagem.

Existem duas proposições mecanísticas para a clivagem oxidativa: uma delas propõe a oxidação da desoxirribose, através da perda de um átomo de hidrogênio; outra indica a oxidação das bases nucleotídicas por absorção de elétrons (JIANG *et al.*, 2007; METCALFE; THOMAS, 2007; DeROSA; CRUTCHLEY, 2002).

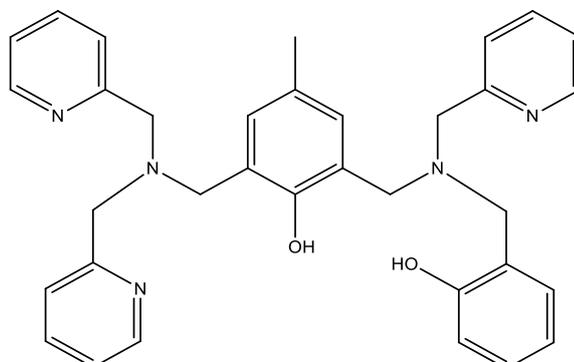
Os processos oxidativos são muito efetivos, porém pouco seletivos, dessa forma, existe uma dificuldade em conhecer os mecanismos realizados em meio biológico e em modelos sintéticos. Neste contexto, a chance de outras ligações além das de interesse serem clivadas aumenta, e por conseguinte, a especificidade destas acaba sendo menor que a dos modelos hidrolíticos. Porém, os estudos envolvendo modelos oxidativos devem ser ampliados, justamente porque ao se encontrar maior especificidade, estes poderão ser modelos tão eficazes quanto os hidrolíticos.

Como visto na Figura 8, as diferentes formas de interação de um composto modelo com o DNA contribuem favoravelmente ao sistema, seja através de uma clivagem ou apenas uma intercalação, alterando assim a estrutura tridimensional das duplas fitas e impedindo sua replicação.

De forma geral, seja no contexto das clivagens hidrolíticas ou oxidativas do DNA, um dos objetivos do grupo de pesquisa como um todo, é de buscar o aumento da eficiência catalítica de sistemas sintéticos já conhecidos e conhecer quais modificações auxiliam na catálise das respectivas reações. Os sítios ativos das enzimas aqui citadas até então, foram amplamente estudados e modelos sintéticos eficientes já foram propostos, mas poucos apresentam parâmetros cinéticos a ponto de serem equiparados a níveis enzimáticos.

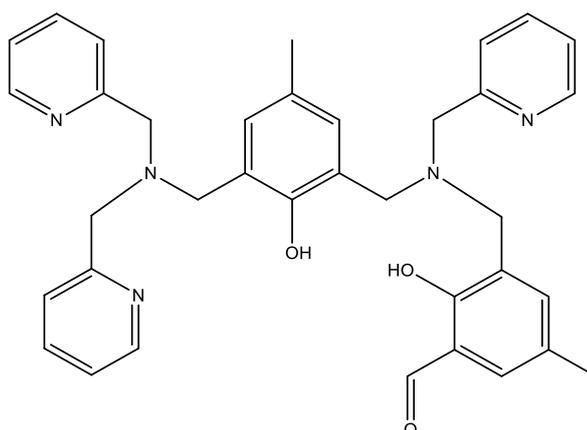
Um dos objetivos do grupo de pesquisa LABINC (Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia) é o de avaliar possibilidades para aprimorar os modelos catalíticos conhecidos até então, e desta forma, extrair ao máximo informações sobre o modelo enzimático estudado. A proposta inicial deste trabalho se fez com base em um ligante amplamente conhecido e estudado pelo grupo de pesquisa (KARSTEN *et. al.*, 2002): o H₂bbpmp (Figura 9). Este sistema apresentou valores de constantes catalíticas promissoras para reações de hidrólise e, por este motivo, foi modificado por Piovezan *et al.* (2010), Figura 10, com a adição de um grupo aldeído na posição orto em relação ao fenol terminal. Isto possibilitou uma gama enorme de modificações propostas e avanços para o estudo deste sistema, principalmente pela reatividade do grupo aldeído.

Figura 9. Estrutura do ligante não simétrico H₂bpbpm.



Fonte: Próprio autor.

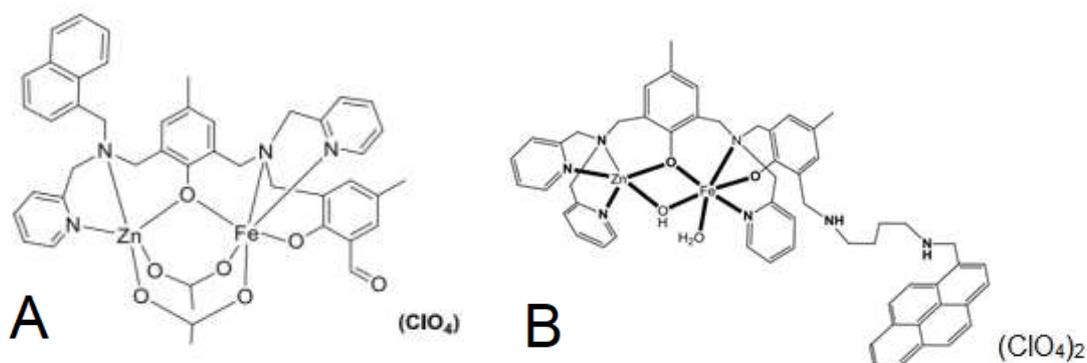
Figura 10. Estrutura do ligante modificado por Piovezan (2010).



Fonte: Próprio autor.

Dois exemplos de modificações contendo HPAs propostas por Camargo (2013), onde o grupo pireno se apresenta conectado por meio de um grupo espaçador etilenodiamina e Heying (2019), que reporta um grupo naftaleno em sua estrutura, podem ser citadas na Figura 11, onde a reatividade de complexos de ferro e/ou zinco frente a hidrólise de diésteres de fosfato foi avaliada. Os resultados apresentaram valores melhores que os obtidos para os modelos sem as alterações propostas e servem como motivação inicial para a síntese dos compostos apresentados neste trabalho.

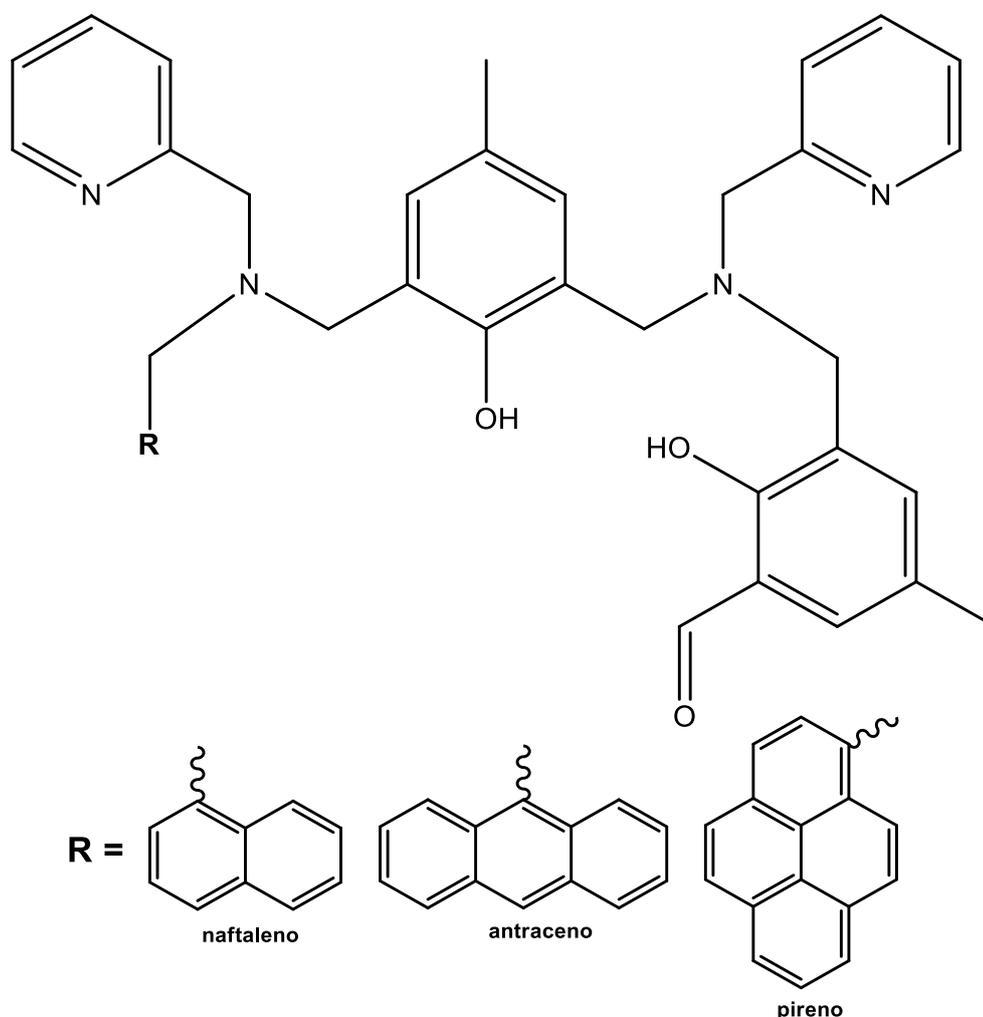
Figura 11. Complexos sintetizados pelo grupo de pesquisa LABINC contendo HPAs.



Fontes: A – Heying (2019); B – Camargo (2013).

Tendo como referência o ligante proposto por Heying (2013), propôs-se alterar uma das piridinas dos ligantes (derivada da porção macia do ligante) para um agente intercalante (naftaleno, antraceno ou pireno), conforme descrito pela Figura 12. O intuito é específico: aumentar a afinidade dos complexos sintetizados a partir destes ligantes com o DNA por interações do tipo π , aumentando a efetividade da clivagem.

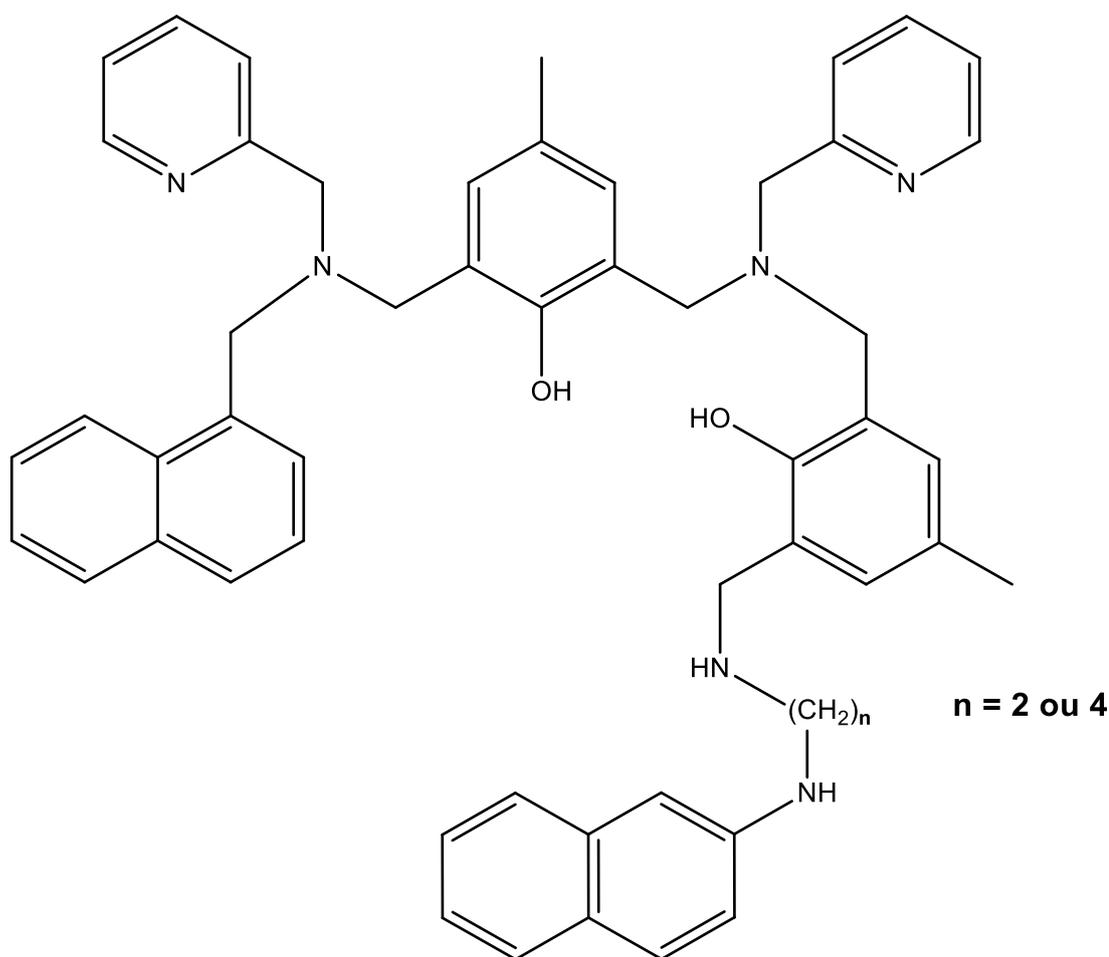
Figura 12. Estruturas propostas para os novos ligantes deste trabalho modificados com HPAs.



Fonte: Próprio autor.

Em um segundo momento, propôs-se modificar o grupamento aldeído de um dos ligantes citados anteriormente através de aminação reductiva com N¹-(naftalen-1-il)etileno-1,2-diamina e N¹-(naftalen-1-il)butano-1,4-diamina, para identificar um possível efeito de segunda esfera de coordenação na catálise do substrato modelo 3,5-DTBC e em estudos de interação com CT-DNA (Figura 13).

Figura 13. Estruturas dos ligantes finais já modificados com N¹-(naftalen-1-il)etileno-1,2-diamina e N¹-(naftalen-1-il)butano-1,4-diamina.



Fonte: Próprio autor.

Portanto, este trabalho teve como objetivo a síntese de novos ligantes de **L1** a **L5**, bem como a avaliação dos efeitos dessas modificações estruturais propostas, tanto em primeira como em segunda esfera de coordenação, sintetizando novos complexos metálicos binucleares de cobre(II) de **C1** a **C5** e incluindo modificações inspiradas em compostos já descritos pela literatura.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a natureza de compostos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs) na estrutura de ligantes polidentados e na atividade de catecolase de novos complexos binucleares de cobre(II).

3.2 Objetivos específicos

- Sintetizar e caracterizar novos ligantes polidentados contendo grupos N,O-doadores adequados e HPAs como naftaleno (**L1**), antraceno (**L2**) e pireno (**L3**).
- Modificar o ligante **L1** através de aminação redutiva com N¹-(naftalen-1-il)etileno-1,2-diamina e N¹-(naftalen-1-il)butano-1,4-diamina, formando os compostos **L4** e **L5**, respectivamente;
- Síntese de novos compostos de coordenação homobinucleares de **C1** a **C5**, com os ligantes sintetizados de **L1** a **L5**, utilizando acetato de cobre(II);
- Caracterizar os ligantes e os complexos a partir de diversas técnicas físico-químicas: ponto de fusão; difração de raios X; espectroscopias de estrutura de absorção de raios X, UV-Vis, ressonância magnética nuclear; eletroquímica; voltametrias cíclica e de onda quadrada e espectrometria de massas;
- Comparar as propriedades físico-químicas dos novos compostos sintetizados com oxidases sintéticas descritas na literatura;
- Avaliar a reatividade destes complexos frente a oxidação de catecóis, buscando compreender o mecanismo de atividade dos mesmos e comparar com outros modelos já descritos;
- Investigar os efeitos de primeira e segunda esfera de coordenação da adição dos espaçadores, bem como da adição dos HPAs nos sistemas estudados;
- Avaliar a capacidade de interação dos complexos obtidos com CT-DNA.

4PARTE EXPERIMENTAL

Partindo-se do princípio utilizado na química bioinorgânica para a síntese de compostos modelos bioinspirados, neste trabalho foram desenvolvidos ligantes adequados para formar compostos que mimetizem os sítios ativos e os resíduos de aminoácidos presentes na estrutura da enzima catecol oxidase.

Após a caracterização dos ligantes finais, foram sintetizados e caracterizados os respectivos complexos. Em seguida, estudos de reatividade frente a substratos modelo adequados avaliaram a capacidade catalítica dos compostos sintetizados na tentativa de contribuir para a elucidação do mecanismo pelo qual os processos de clivagem ou oxidação ocorrem. Por fim, foi avaliada via espectroscopia eletrônica, a interação desses novos complexos com CT-DNA.

4.1 Materiais

As sínteses e caracterizações dos ligantes e dos complexos, além dos estudos cinéticos envolveram a utilização dos solventes e reagentes de partida descritos pela Tabela 2.

Tabela 2. Reagentes e solventes utilizados para as sínteses dos ligantes e dos complexos.

Reagentes e solventes	Marca	Pureza
2-aminometilpiridina	Sigma-Aldrich	Destilado para uso
1-naftaldeído	Sigma-Aldrich	95%
9-antracencarboxaldeído	Sigma-Aldrich	Recristalizado em isopropanol a quente
1-pirenocarboxaldeído	Sigma-Aldrich	Recristalizado em isopropanol a quente
Hidróxido de sódio	Vetec	99%
Trietilamina	Vetec	98%
Ácido clorídrico	Vetec	37,5%
Formaldeído	Vetec	37%
Clorofórmio	Vetec	99%
Diclorometano	Vetec	99,5%
Sulfato de sódio anidro	Vetec	99%
Bicarbonato de sódio	Vetec	99,7%-100,3%
Acetato de cobre(II) hidratado	Sigma-Aldrich	98%
Metanol	Vetec	99,8%
Acetonitrila UV/HPLC	Vetec	99,9%
HEPES	Sigma-Aldrich	99,5%
CHES	Sigma-Aldrich	99,0%
MES	Sigma-Aldrich	99,0%

Fonte: Próprio autor.

Os tampões HEPES, CHES e MES foram utilizados nas devidas faixa de tamponamento (pH entre 4,0 e 10,0), comprados de fontes comerciais e utilizados sem purificação prévia. Já o substrato modelo 3,5-DTBC foi adquirido de fonte comercial (Sigma-Aldrich) e recristalizado em hexano a quente.

4.2 Métodos e instrumentação

4.2.1 Espectroscopia no infravermelho – FT-IR

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Perkin Elmer Spectrum 100, na região de 4000 a 450 cm^{-1} no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia, Departamento de Química – UFSC. As amostras foram analisadas em pastilha de KBr (grau espectroscópico) ou por Reflectância Total Atenuada (RTA).

4.2.2 Espectroscopia eletrônica

Os espectros eletrônicos nas regiões do ultravioleta, visível e infravermelho próximo foram obtidos para todos os complexos em um espectrofotômetro Perkin-Elmer modelo Lambda-750, no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia, Departamento de Química – UFSC. As análises foram realizadas utilizando-se solventes de grau espectroscópico e cubetas de quartzo com capacidade para 4 mL e 1,00 cm de caminho óptico. Os valores de ϵ são dados em $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$.

4.2.3 Condutimetria

As análises de condutividade molar para todos os complexos foram efetuadas em um condutímetro Metrohm 900 Touch Control, utilizando-se metanol (grau espectroscópico) e concentrações de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ das espécies a serem analisadas, no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia, Departamento de Química – UFSC. As análises foram realizadas após a calibração do equipamento com solução padrão de KCl ($0,01 \text{ mol L}^{-1}$; $\Lambda_M = 1408 \text{ } \Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$) a temperatura de $25,00 \pm 0,05 \text{ } ^\circ\text{C}$. Os valores para sistemas não aquosos foram ajustados segundo Geary (1971).

4.2.4 Eletroquímica

O comportamento redox dos complexos foi investigado por voltametria de onda quadrada no potenciostato-galvanostato BAS (Bioanalytical Systems, Inc.) modelo Epsilon, no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia, Departamento de Química – UFSC.

Nos experimentos realizados para os compostos foram utilizadas soluções dos respectivos complexos em diclorometano ou metanol, sob atmosfera de argônio com hexafluorofosfato de tetrabutílamônio ou perclorato de sódio ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) como eletrólito suporte e a cela eletroquímica composta por três eletrodos: eletrodo de trabalho (carbono vítreo); eletrodo auxiliar (fio de platina); eletrodo de referência (Ag^0/Ag^+). Para correção do eletrodo de referência foi utilizado o ferroceno ($E_{1/2}$ vs NHE = 400 mV) como padrão interno. (GAGNE, KOVAL *et al.* 1980).

4.2.5 Titulação potenciométrica

As constantes de protonação para os complexos foram determinadas por titulação potenciométrica no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia, Departamento de Química – UFSC. Todas as soluções foram preparadas com água bidestilada na presença de KMnO_4 e fervida para eliminar a presença de CO_2 dissolvido. Estes experimentos foram realizados em solução de metanol/água (1:1 v/v) devido à baixa solubilidade dos complexos em água.

Foi utilizado o titulador automático Metrohm 848 Titrino Plus acoplado a um eletrodo de vidro combinado (Ag/AgCl) e uma solução aquosa de KOH ($\sim 0,100 \text{ mol L}^{-1}$), como titulante, que foi padronizado a partir do padrão primário biftalato de potássio (em triplicata e previamente seco em estufa a $110 \text{ }^\circ\text{C}$ por 4 horas). Uma solução estoque de metanol/água (1:1 v/v) contendo KCl (força iônica para $\sim 0,100 \text{ mol L}^{-1}$) e HCl ($\sim 0,010 \text{ mol L}^{-1}$) foi preparada para realizar as medidas de titulação potenciométrica. As medidas foram realizadas em uma célula termostatizada a $25,00 \pm 0,05 \text{ }^\circ\text{C}$, sob fluxo de argônio, para leitura da diferença de potencial e posterior

conversão para pH. Foram utilizados 25,00 mL de solução estoque e 0,03 mmol de cada complexo.

As constantes de equilíbrio foram calculadas com o programa BEST7 (MARTELL *et al.*, 1992), a partir do valor de pK_w de 15,40 (ROCHESTER, 1972) referente à solução metanol/água (1:1 v/v) e os diagramas de distribuição das espécies, presentes em solução em função do pH, foram obtidos com os programas SPE e SPEPLOT (MARTELL *et al.*, 1992).

4.2.6 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos em um espectrofotômetro Bruker FT-NMR 200 MHz ou Varian Mercury Plus 400 MHz, na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC. As amostras foram acondicionadas em tubo de quartzo de 5 mm e solubilizadas em 0,75 mL de solvente deuterado. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao pico residual interno usado: clorofórmio (TMS = 0,00 ppm), no caso dos espectros de hidrogênio. Os deslocamentos químicos foram expressos ainda, em relação ao pico central do CDCl_3 (77,36 ppm), no caso do espectro de carbono.

4.2.7 Espectrometria de massa

Os espectros de massa (ESI-MS) foram realizados num equipamento Amazon – Ion Trap MS, no Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME) do Departamento de Bioquímica da Universidade Federal de Santa Catarina. As análises foram realizadas no modo de detecção íon positivo, sob atmosfera de N_2 com fluxo de $180 \mu\text{L min}^{-1}$, temperatura do capilar entre 150 e 200 °C e voltagem do capilar entre -400 e -500 V. As amostras foram injetadas por infusão direta de $20 \mu\text{L min}^{-1}$, concentração da amostra: $2 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ em metanol grau HPLC/MS.

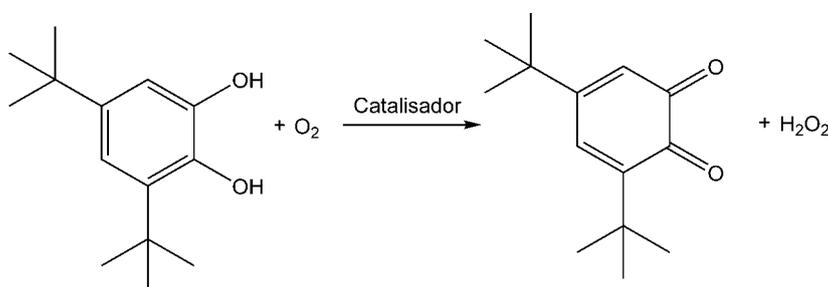
4.2.8 Difractometria de raios X

A análise por difração de raios X de monocristal do complexo **C1** foi realizada na Central de Análises do Departamento de Química – UFSC pelo Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi. Os dados de difração foram coletados em um difratômetro Bruker (APEX II DUO) usando radiação de Mo monocromada em grafite ($\text{MoK}\alpha$ $\lambda = 0,71073$ Å) a uma temperatura de 200(2) K. As intensidades foram integradas com o pacote de software Bruker SAINT limitado a uma resolução de 0,76 Å (BRUKER, 2011). Todos os dados foram corrigidos para efeitos de Lorentz e polarização e para absorção usando o método multi-scan SADABS (BRUKER, 2011). A estrutura foi resolvida por espaço dual e refinada com o método dos mínimos quadrados de matriz completa usando o programa SHELXL2018/1 (SHELDRICK, 2015).

4.2.9 Estudo da atividade catalítica na oxidação do 3,5-di-*tert*-butilcatecol

A atividade dos complexos frente a oxidação do substrato modelo 3,5-DTBC a 3,5-di-*tert*-butilquinona (3,5-DTBQ) em metanol (Figura 14) foi averiguada na região do UV-vis (400 nm; $\epsilon = 1570 \text{ L cm}^{-1} \text{ mol}^{-1}$) (TORELLI *et al.*, 2002; KAIZER *et al.*, 2002; NEVES *et al.*, 2002) em diferentes valores de pH, a fim de avaliar o pH ótimo da reação.

Figura 14. Reação de oxidação do substrato modelo para oxidação 3,5-di-*tert*-butilcatecol (3,5-DTBC).



Fonte: Próprio autor.

A dependência da velocidade de oxidação em função do pH para o substrato 3,5-DTBC foi determinada na faixa de pH 3,5 a 10,0 a 25°C, obtendo-se assim uma curva de constantes observadas em função do pH. Para examinar o efeito da variação do pH, as concentrações de substrato foram mantidas constantes ($[C]_{\text{cubeta}} = 6,7 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; $[S]_{\text{cubeta}} = 6,7 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$; $[\text{tampão}]_{\text{cubeta}} = 3,3 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$). O efeito da concentração de substrato foi determinado em três pHs para cada complexo: 6,56, 7,58 e 9,09. Este efeito foi investigado de forma semelhante ao efeito do pH, mantendo a concentração do complexo e do tampão constantes na célula de reação e variando a concentração do substrato ($[C]_{\text{cubeta}} = 6,7 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; $[S]_{\text{cubeta}}$ variando de $8,3 \times 10^{-4}$ a $1,3 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$; $[\text{tampão}]_{\text{cubeta}} = 3,3 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$). O tratamento matemático utilizado para a obtenção dos parâmetros cinéticos foi o ajuste não linear da equação de Michaelis-Menten.

A formação de peróxido de hidrogênio na reação de oxidação do 3,5-DTBC catalisada pelos complexos foi detectada por uma modificação do método de iodometria (MEYER, ACKERMANN, KAIFER, PRITZKOW, 2002). Uma mistura de reação foi preparada com uma solução estoque do complexo, tampão e soluções de substrato na concentração e pH apropriados. Após 1 h de reação, a concentração da solução foi reduzida para metade pela adição de água e a quinona foi extraída com diclorometano. A fase aquosa foi acidificada com ácido sulfúrico a pH~2 para interromper a reação de oxidação. Esta mistura foi adicionada a uma solução aquosa de iodeto de potássio e 3 gotas de uma solução de molibdato de amônio. Na presença de peróxido de hidrogênio, ocorre a seguinte reação: $\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{I}^- + 2\text{H}^+ \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O} + \text{I}_2$. Com um excesso de iodeto, ocorre a formação do íon tri-iodeto ($\text{I}_{2(\text{aq})} + \text{I}^- \rightarrow \text{I}_3^-$). Esta reação costuma ser lenta, mas em meio ácido e com a adição de molibdato de amônio torna-se quase instantânea. A formação de I_3^- foi monitorada espectrofotometricamente com o aparecimento de uma banda característica em 353 nm ($\epsilon = 26000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) (MEYER, ACKERMANN, KAIFER, PRITZKOW, 2002).

Os números de ciclos catalíticos (TON) foram obtidos monitorando a reação entre 3,5-DTBC e os complexos (**C1** a **C5**) em razão estequiométrica de 50:1, respectivamente, em pH 6,56, entre 36 h. A determinação das constantes catalíticas

na ausência de O₂ foi realizada nas mesmas condições da reação em meio saturado de O₂ a pH 6,56 (NELSON; COX, 2013).

4.2.10 Estudos de interação com o DNA

A determinação das constantes de interação com o DNA para os complexos de **C1** a **C5** foi realizada através de uma titulação via espectroscopia eletrônica e/ou de fluorescência dos complexos utilizando-se uma solução 200 μmol L⁻¹ de DNA-CT, 50 mmol L⁻¹ de tampão Tris-HCl (pH 7,2), sendo a proporção inicial de metanol/água de 1/99 (v/v). A concentração final da solução de DNA-CT foi obtida através da absorbância em 260 nm ([DNA]= 1,87 μmol; ε = 6600 mol⁻¹ cm⁻¹). Os complexos foram titulados com 10 alíquotas sucessivas de 2 μL de solução estoque de DNA-CT e o espectro obtido em cada ponto. Os valores de absorbância foram corrigidos para a diluição e a constante de equilíbrio K_b foi obtida pelos ajustes dos valores à seguinte equação:

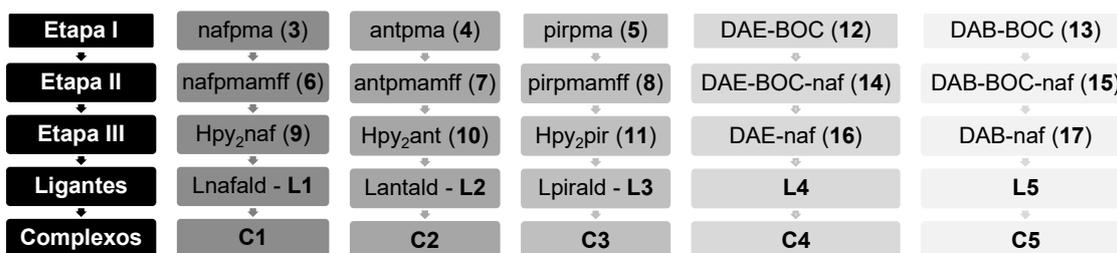
$$\frac{[DNA]}{\varepsilon_a - \varepsilon_f} = \frac{[DNA]}{\varepsilon_b - \varepsilon_f} + \frac{1}{K_b(\varepsilon_b - \varepsilon_f)} \quad \text{Equação (1)}$$

ε_f e ε_b são as absorptividades molares do complexo livre e completamente ligado, respectivamente, e ε_a absorptividade após cada adição (WOLFE; SHIMER; MEEHAN, 1987).

4.3 Sínteses

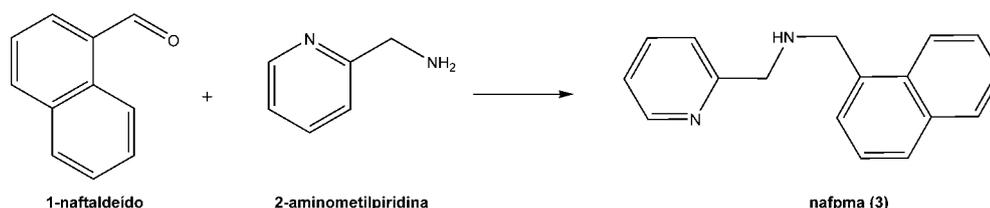
Os compostos hmb (**1**) e cmff (**2**) foram sintetizados conforme metodologia da literatura²⁴. As sínteses dos compostos (**3**) a (**17**) foram realizadas de acordo com Heying *et al.* (2019), Amendola (1998) e Osório (2012), com alterações. Foram sintetizados neste trabalho cinco complexos (**C1-C5**). A síntese de cada complexo envolveu ao todo cinco etapas sendo três envolvendo a modificação e obtenção de compostos precursores do ligante, uma para obtenção dos ligantes finais de interesse e uma para síntese dos complexos. Um esquema simplificado das sínteses dos compostos, ligantes e complexos é apresentado no Fluxograma 1.

Fluxograma 1. Relação entre as sínteses dos compostos (3) a (17) com os ligantes L1 a L5 e seus respectivos complexos C1 a C5.



4.3.1 Nafpma – 1-(naftalen-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)metilamina - (3)

Esquema 1. Síntese do composto (3)

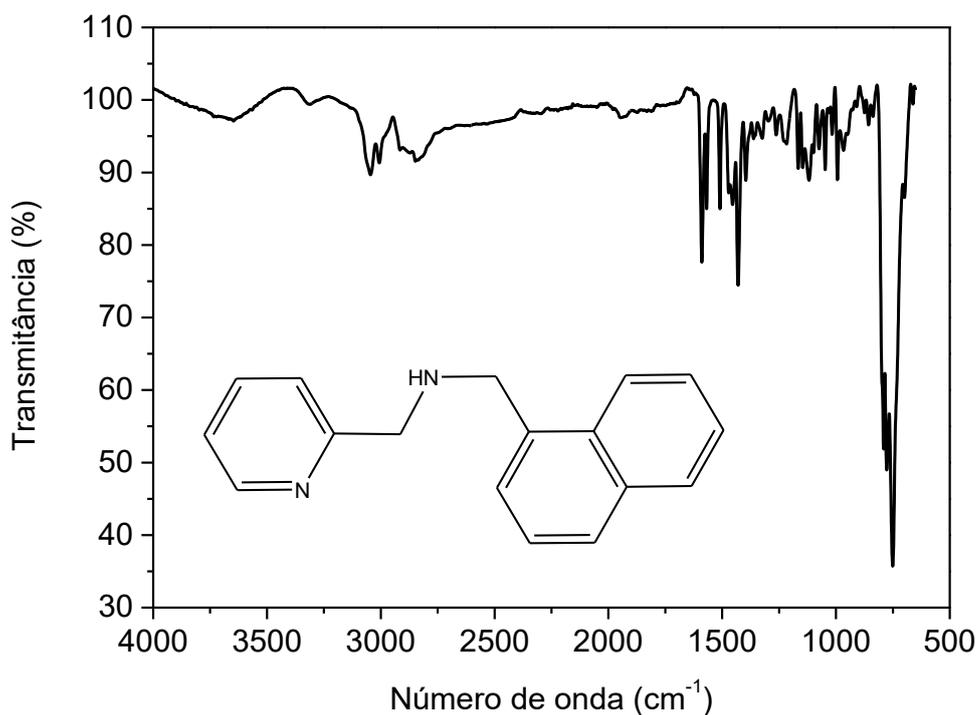


Fonte: Próprio autor.

20 mmol de 1-naftaldeído ($1,150 \text{ g cm}^{-3}$; $158,18 \text{ g mol}^{-1}$) foram dissolvidos em 40 mL de CH_2Cl_2 e 20 mmol de 2-aminometilpiridina destilada ($1,049 \text{ g cm}^{-3}$; $108,14 \text{ g mol}^{-1}$) foram adicionados à essa solução sob argônio. Essa mistura foi agitada por 24h sob refluxo e argônio e em seguida foi tratada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e rotaevaporada. O óleo amarelo resultante foi dissolvido em 140 mL de metanol e tratado com 106 mmol de NaBH_4 , adicionado aos poucos com o sistema resfriado à 0°C . A mistura foi mantida sob refluxo por 18 h e o solvente foi rotaevaporado. Ao óleo resultante foram adicionados 80 mL de água e a suspensão formada foi extraída com CH_2Cl_2 (3x40 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e

rotaevaporada, obtendo-se um óleo amarelo (Rendimento: 87% em relação ao 1-naftaldeído).

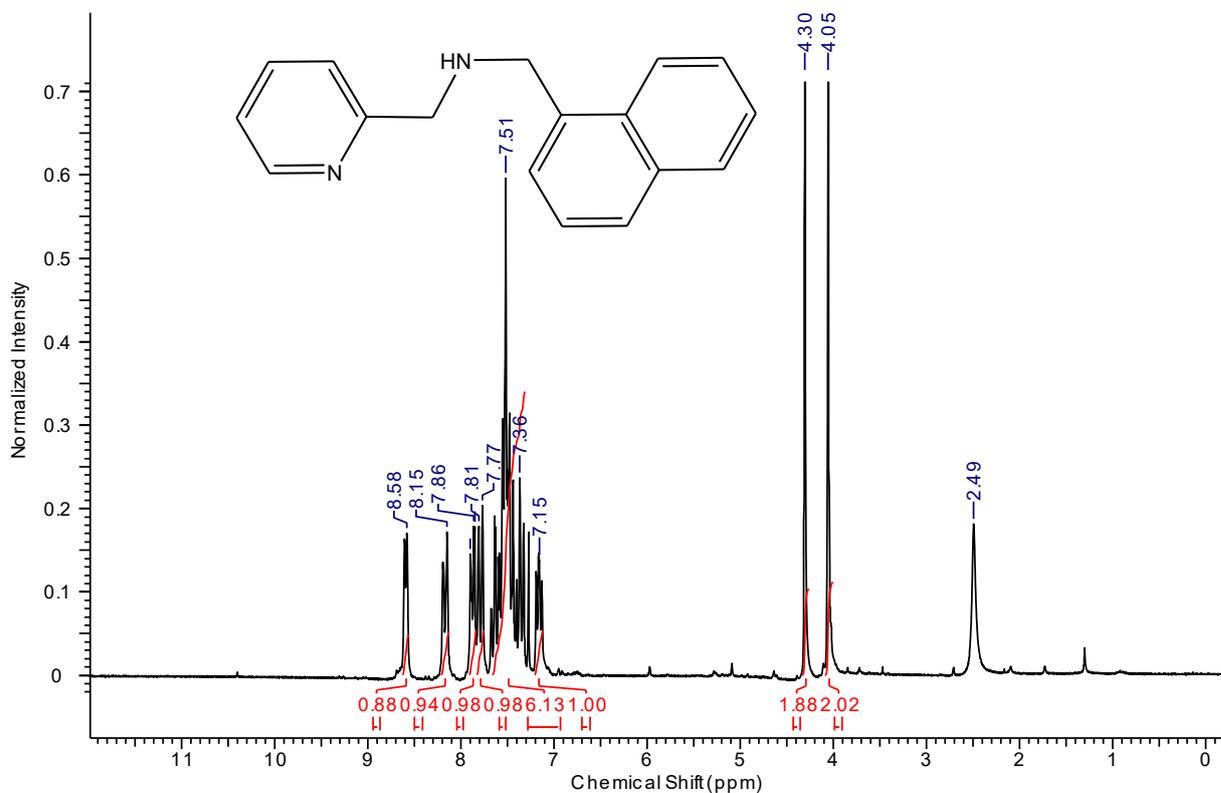
Figura 15. Espectro na região no infravermelho do composto (3) em RTA.



Fonte: Próprio autor.

IV (RTA) em cm⁻¹: ν (N-H) 3302; ν (C-H_{ar} e C-H_{alif}) 3054-2806; ν (C=N e C=C) 1592-1428; ν (C-N) 1146; δ (C-H_{ar}) 772.

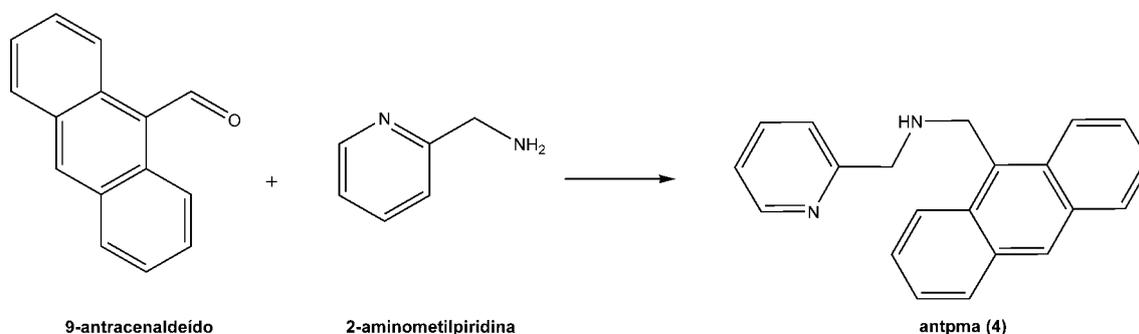
Figura 16. Espectro de RMN ^1H em 200 MHz para o composto (**3**). Solvente: CDCl_3 .



Fonte: Próprio autor.

RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3), δ em ppm: 2,49 (s, 1H); 4,05 (s, 2H, CH_2); 4,30 (s, 2H, CH_2); 7,15 (dd, 1H, CH_{ar}); 7,36 (dd, 1H, CH_{ar}); 7,33-7,67 (m, 6H, CH_{ar}); 7,77 (d, 1H, CH_{ar}); 7,85 (m, 1H, CH_{ar}); 8,15 (d, 1H, CH_{ar}); 8,58 (d, 1H, CH_{ar}).

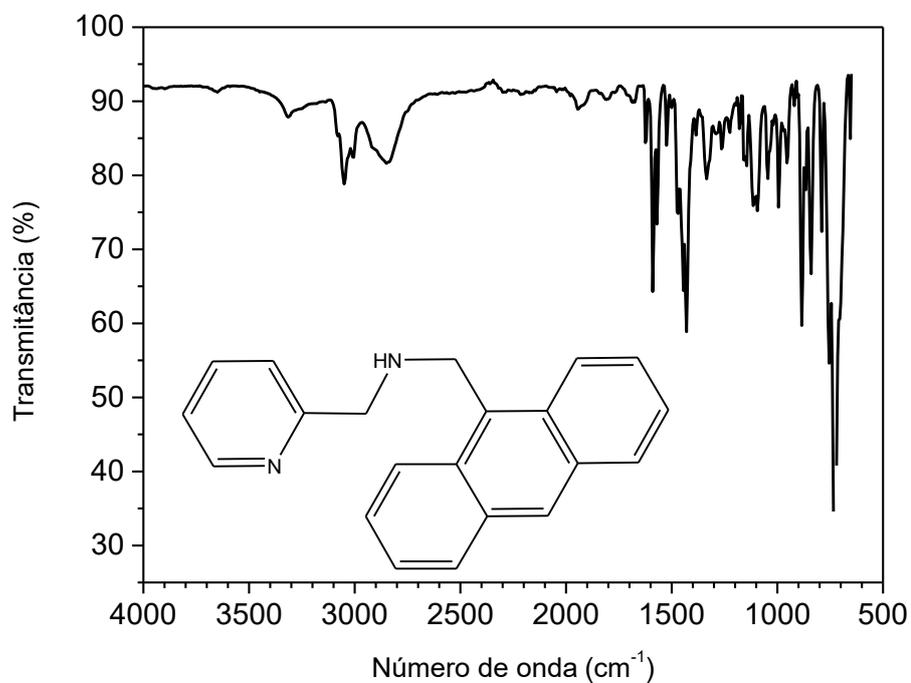
4.3.2 Antpma – 1-(antracen-9-il)-N-(piridin-2-ilmetil)metilamina - (4)

Esquema 2. Síntese do composto (4)

Fonte: Próprio autor.

20 mmol de 9-antracenaldeído ($206,24 \text{ g mol}^{-1}$) foram dissolvidos em 40 mL de CH_2Cl_2 e 20 mmol de 2-aminometilpiridina destilada ($1,049 \text{ g cm}^{-3}$; $108,14 \text{ g mol}^{-1}$) foram adicionados à essa solução sob argônio. Essa mistura foi agitada por 24 h sob refluxo e argônio e em seguida foi tratada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e rotaevaporada. O óleo amarelo resultante foi dissolvido em 140 mL de metanol e tratado com 106 mmol de NaBH_4 , adicionado aos poucos com o sistema resfriado à 0°C . A mistura foi mantida sob refluxo por 18 h e o solvente foi rotaevaporado. Ao óleo resultante foram adicionados 80 mL de água e a suspensão formada foi extraída com CH_2Cl_2 (3x40 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e rotaevaporada, obtendo-se um óleo amarelo (Rendimento: 85% em relação ao 9-antracenaldeído).

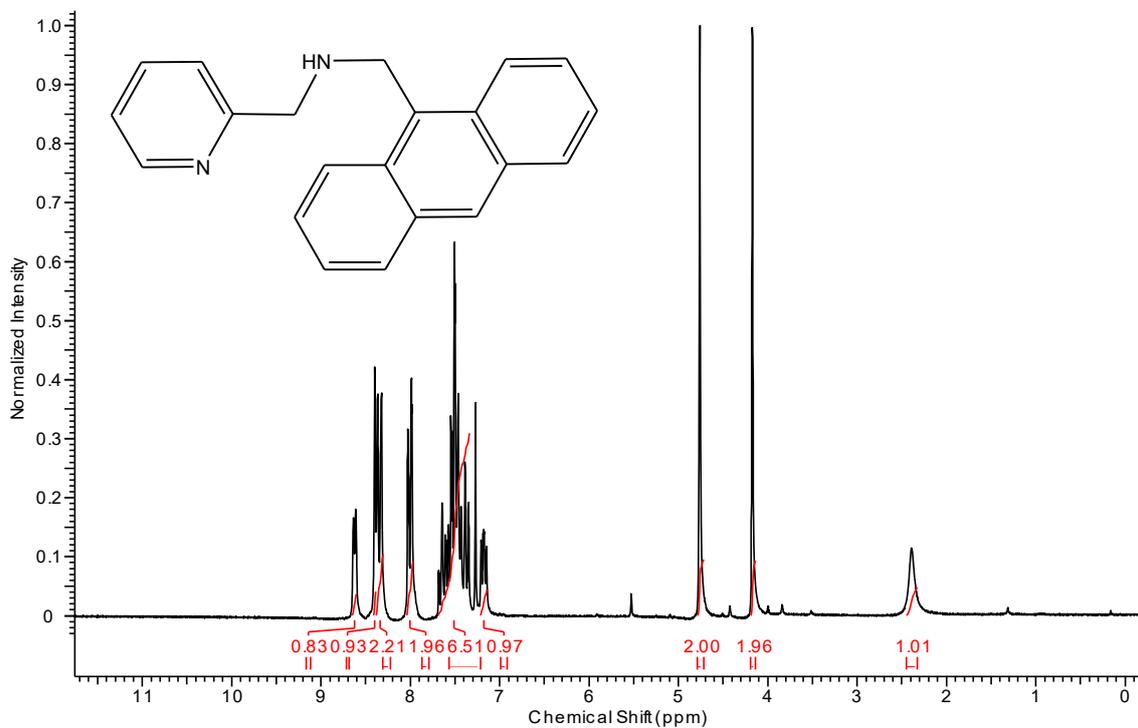
Figura 17. Espectro na região no infravermelho do composto (4) em RTA.



Fonte: Próprio autor.

IV (RTA) em cm⁻¹: ν (N-H) 3320; ν (C-H_{ar} e C-H_{alif}) 3055-2840; ν (C=N e C=C) 1595-1429; ν (C-N) 1147; δ (C-H_{ar}) 727.

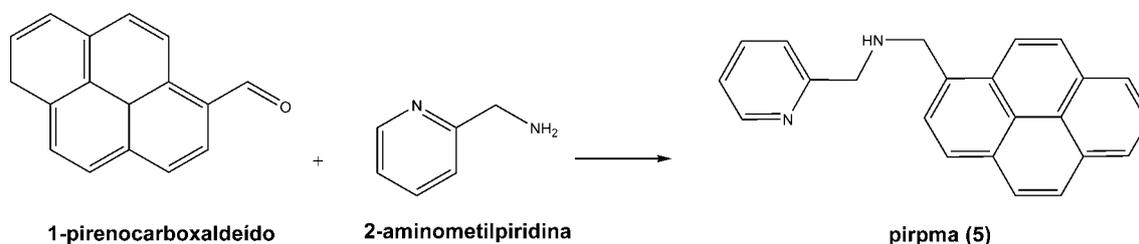
Figura 18. Espectro de RMN ^1H em 200 MHz para o composto (**4**). Solvente: CDCl_3 .



Fonte: Próprio autor.

RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3), δ em ppm: 2,39 (s, 1H); 4,10 (s, 2H, CH_2); 4,76 (s, 2H, CH_2); 7,18 (dd, 1H, CH_{ar}); 7,37 (dd, 1H, CH_{ar}); 7,41-7,58 (m, 4H, CH_{ar}); 7,64 (dt, 1H, CH_{ar}); 8,00 (dd, 2H, CH_{ar}); 8,35 (d, 2H, CH_{ar}); 8,40 (s, 1H, CH_{ar}); 8,62 (d, 1H, CH_{ar}).

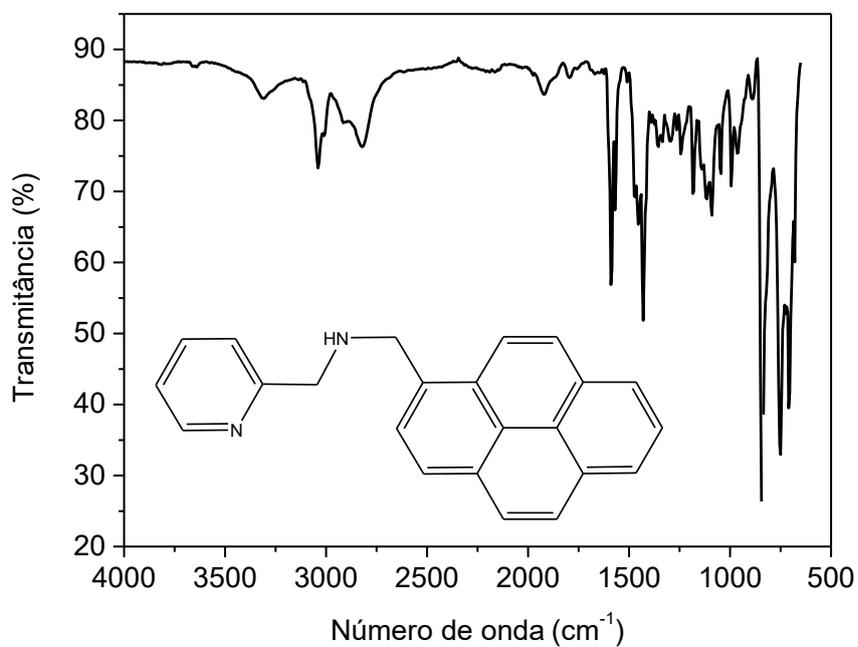
4.3.3Pirpma – 1-(piren-1-il)-N-(piridin-2-ilmetil)metilamina - (5)

Esquema 3. Síntese do composto (5)

Fonte: Próprio autor.

20 mmol de 1-pirenocarboxaldeído ($230,26 \text{ g mol}^{-1}$) foram dissolvidos em 40 mL de CH_2Cl_2 e 20 mmol de 2-aminometilpiridina destilada ($1,049 \text{ g cm}^{-3}$; $108,14 \text{ g mol}^{-1}$) foram adicionados à essa solução sob argônio. Essa mistura foi agitada por 24 h sob refluxo e argônio e em seguida foi tratada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e rotaevaporada. O óleo amarelo resultante foi dissolvido em 140 mL de metanol e tratado com 106 mmol de NaBH_4 , adicionado aos poucos com o sistema resfriado à 0°C . A mistura foi mantida sob refluxo por 18 h e o solvente foi rotaevaporado. Ao óleo resultante foram adicionados 80 mL de água e a suspensão formada foi extraída com CH_2Cl_2 (3x40 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e rotaevaporada, obtendo-se um óleo amarelo (Rendimento: 90% em relação ao 1-pirenocarboxaldeído).

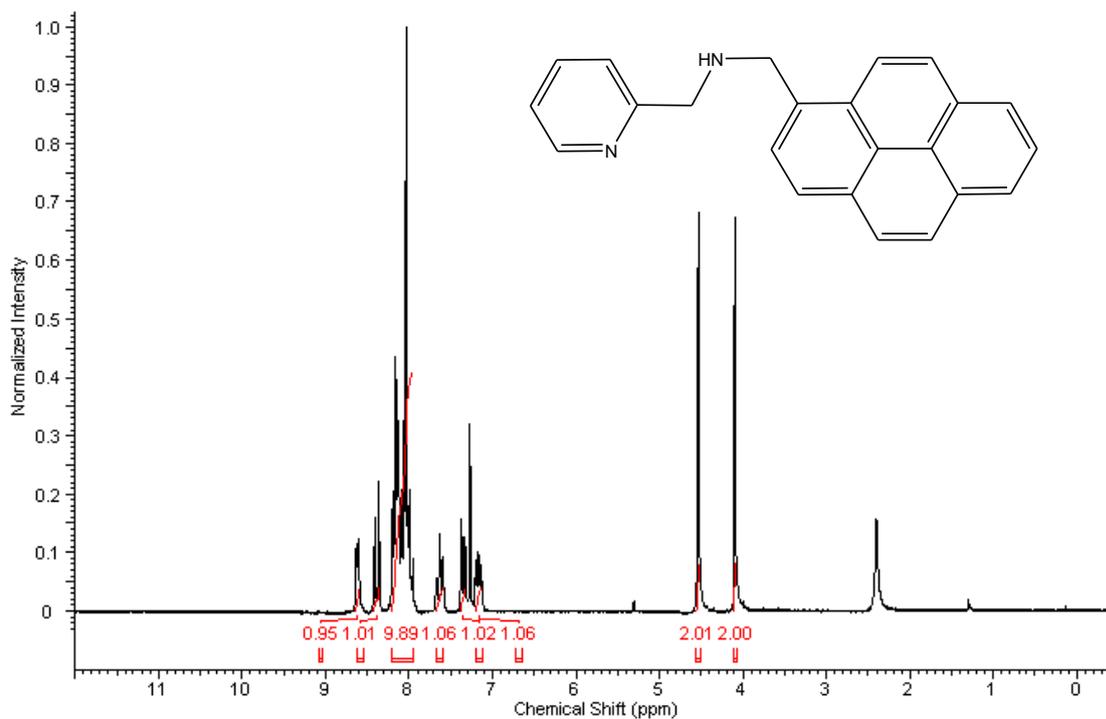
Figura 19. Espectro na região no infravermelho do composto (5) em RTA.



Fonte: Próprio autor.

IV (RTA) em cm⁻¹: ν (N-H) 3312; ν (C-H_{ar} e C-H_{alif}) 3044-2820; ν (C=N e C=C) 1587-1468; ν (C-N) 1139; δ (C-H_{ar}) 751.

Figura 20. Espectro de RMN ^1H em 200 MHz para o composto (5). Solvente: CDCl_3 .

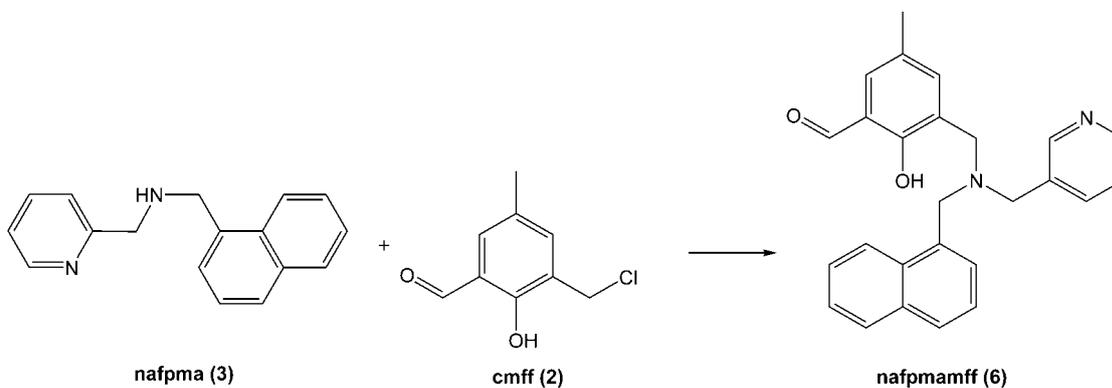


Fonte: Próprio autor.

RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3), δ em ppm: 2,39 (s, 1H); 4,17 (s, 2H, CH_2); 4,53 (s, 2H, CH_2); 7,17 (dd, 1H, CH_{ar}); 7,35 (dd, 1H, CH_{ar}); 7,63 (dt, 1H, CH_{ar}); 7,95-8,22 (m, 8H, CH_{ar}); 8,39 (d, 1H, CH_{ar}); 8,61 (d, 1H, CH_{ar}).

4.3.4 Nafpmamff – 2-hidroxi-5-metil-3-(((naftalen-1-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzaldeído – (6)

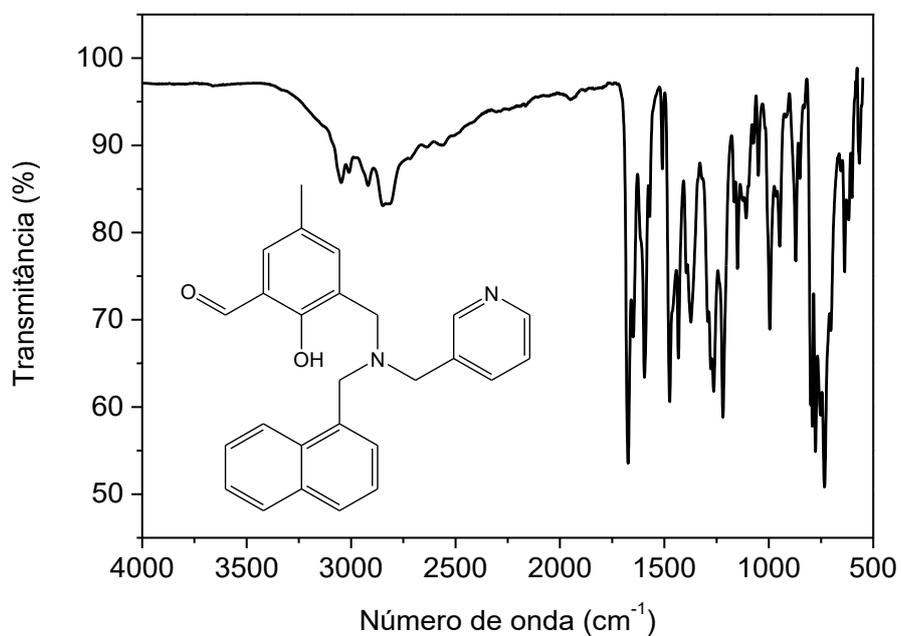
Esquema 4. Síntese do composto (6)



Fonte: Próprio autor.

7,6 mmol de nafpma (248 g mol^{-1} ; 1,88 g) foram dissolvidos em 40 mL de CH_2Cl_2 . O sistema foi resfriado à 0°C e foi adicionado 7,6 mmol de trietilamina destilada ($0,726 \text{ g cm}^{-3}$; $101,19 \text{ g mol}^{-1}$). Em seguida, 40 mL de uma solução de CH_2Cl_2 contendo 7,6 mmol de 3-(clorometil)-2-hidroxi-5-metilbenzaldeído (cmff) (2) ($184,62 \text{ g mol}^{-1}$; 1,40 g) foi adicionada lentamente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2,5 h e, em seguida, foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 (6x30 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e rotaevaporada, obtendo-se um óleo amarelo como produto (Rendimento: 99% em relação a 3).

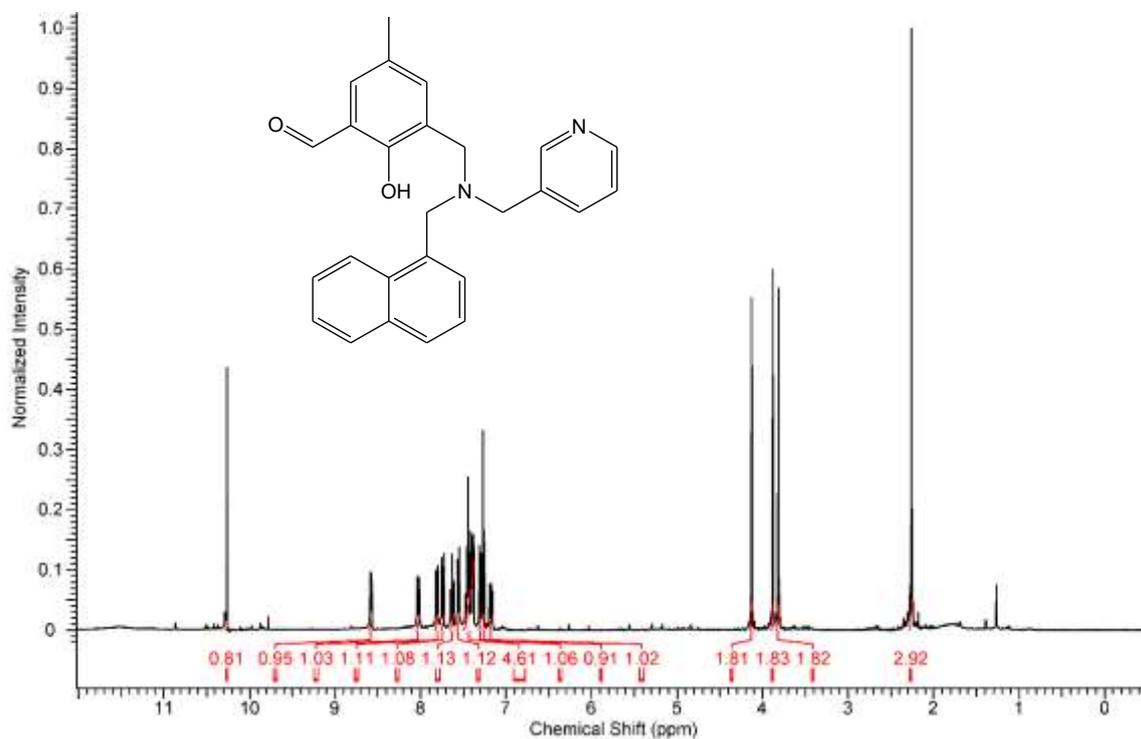
Figura 21. Espectro na região no infravermelho do composto (6) em RTA.



Fonte: Próprio autor.

IV (RTA), em cm⁻¹: ν (C-H_{Ar} e C-H_{Alif}) 3048-2810; ν (C=O) 1675; ν (C=N e C=C) 1595-1436; δ (O-H_{fenol}) 1378; ν (C-O_{fenol}) 1269; ν (C-N)1149; δ (C-H_{Ar}) 747.

Figura 22. Espectro de RMN ^1H em 200 MHz para o composto (**6**). Solvente: CDCl_3 .

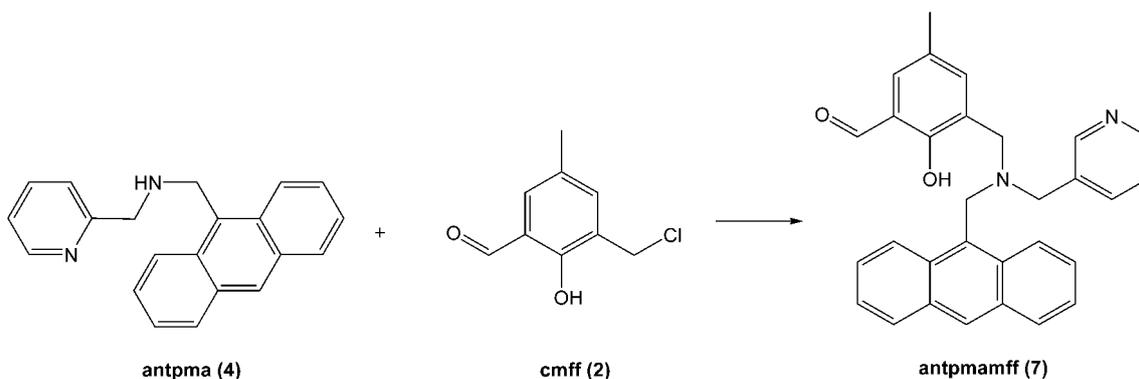


Fonte: Próprio autor.

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3), δ em ppm: 2,26 (s, 3H, CH_3); 3,82 (s, 2H, CH_2); 3,88 (s, 2H, CH_2); 4,13 (s, 2H, CH_2); 7,18 (dd, 1H, CH_{ar}); 7,26 (m, 1H, CH_{ar}); 7,30 (dd, 1H, CH_{ar}); 7,37-7,50 (m, 4H, CH_{ar}); 7,56 (d, 1H, CH_{ar}); 7,63 (dt, 1H, CH_{ar}); 7,74 (d, 1H, CH_{ar}); 7,81 (m, 1H, CH_{ar}); 8,03 (d, 1H, CH_{ar}); 8,58 (d, 1H, CH_{ar}); 10,26 (s, 1H, CH_{ald}).

4.3.5 Antpmamff – 3-(((antracên-9-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-2-hidroxi-5-metilbenzaldeído – (7)

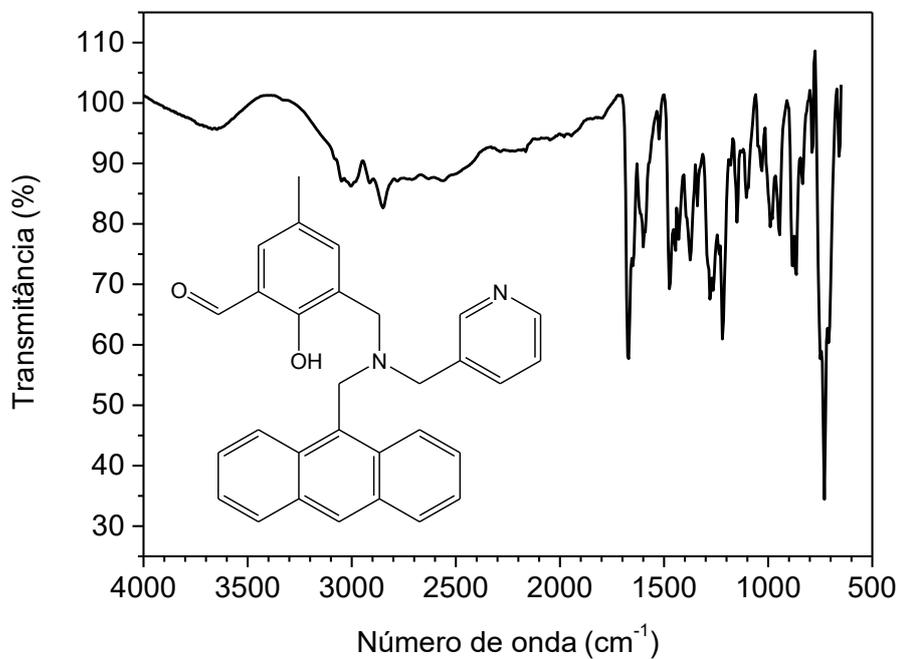
Esquema 5. Síntese do composto (7)



Fonte: Próprio autor.

10 mmol de antpma (298 g mol^{-1} ; 2,98 g) foram dissolvidos em 40 mL de CH_2Cl_2 . O sistema foi resfriado à 0°C e foram adicionados 10 mmol de trietilamina destilada ($0,726 \text{ g cm}^{-3}$; $101,19 \text{ g mol}^{-1}$). Em seguida, 40 mL de uma solução de CH_2Cl_2 contendo 10 mmol de cmff (2) ($184,62 \text{ g mol}^{-1}$; 1,85 g) foi adicionada lentamente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2,5 h. Em seguida, a solução foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 (6x30 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e rotaevaporada, obtendo-se um óleo amarelo como produto (Rendimento: 84% em relação a 4).

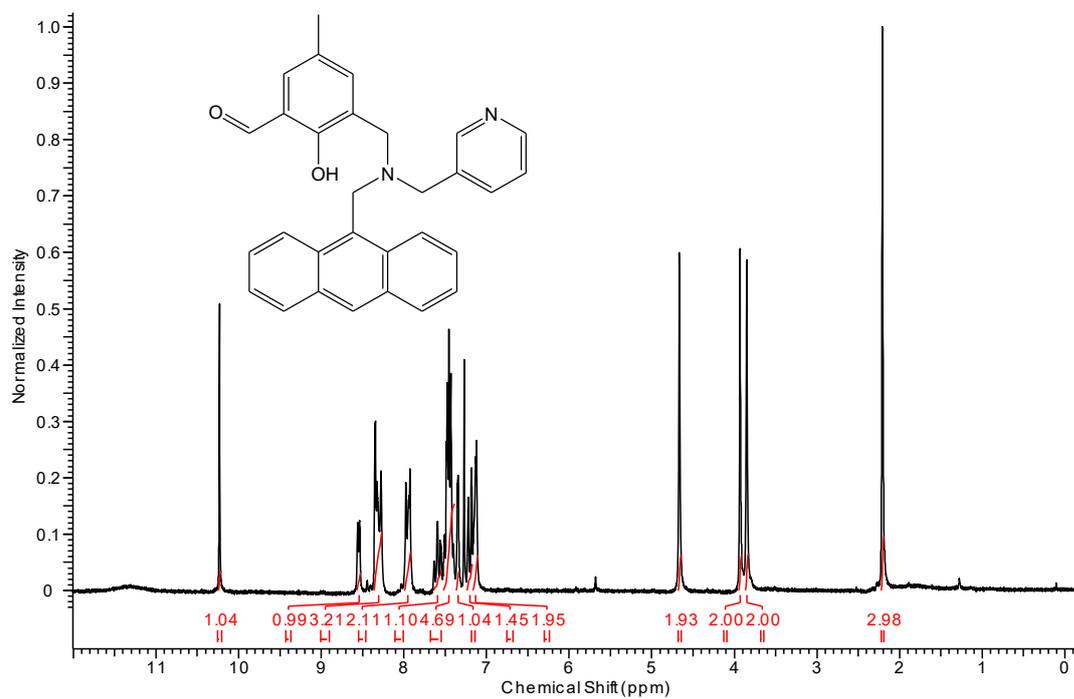
Figura 23. Espectro na região no infravermelho do composto (7) em RTA.



Fonte: Próprio autor.

IV (RTA), em cm⁻¹: ν (C-H_{Ar} e C-H_{Alif}) 3049-2847; ν (C=O) 1674; ν (C=N e C=C) 1595-1432; δ (O-H_{fenol}) 1372; ν (C-O_{fenol}) 1269; ν (C-N) 1153; δ (C-H_{Ar}) 734.

Figura 24. Espectro de RMN ^1H em 200 MHz para o composto (7). Solvente: CDCl_3 .

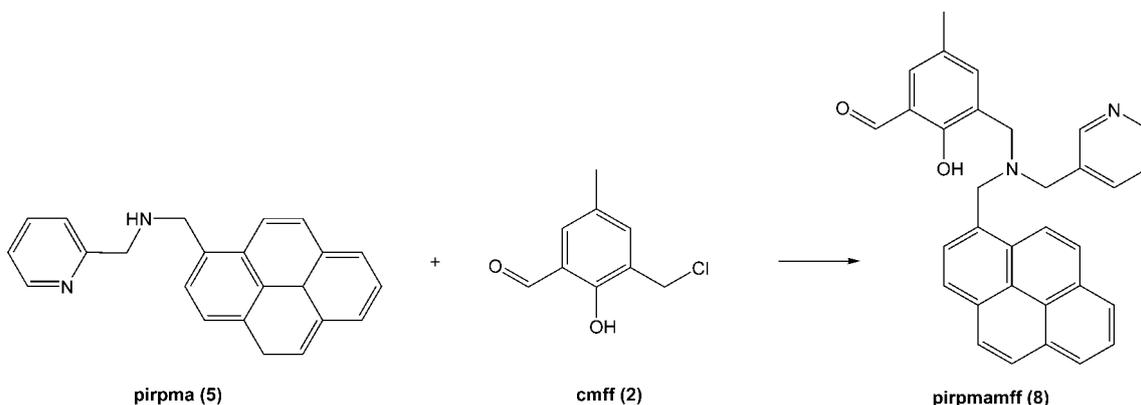


Fonte: Próprio autor.

RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3), δ em ppm: 2,21 (s, 3H, CH_3); 3,85 (s, 2H, CH_2); 3,93 (s, 2H, CH_2); 4,67 (s, 2H, CH_2); 7,12 (m, 2H, CH_{ar}); 7,20 (dd, 1H, CH_{ar}); 7,35 (m, 1H, CH_{ar}); 7,40-7,52 (m, 4H, CH_{ar}); 7,59 (dt, 1H, CH_{ar}); 7,95 (m, 2H, CH_{ar}); 8,32 (m, 3H, CH_{ar}); 8,55 (d, 1H, CH_{ar}); 10,23 (s, 1H, CH_{ald}).

4.3.6 Pirpmamff – 2-hidroxi-5-metil-3-(((piren-1-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzaldeído – (8)

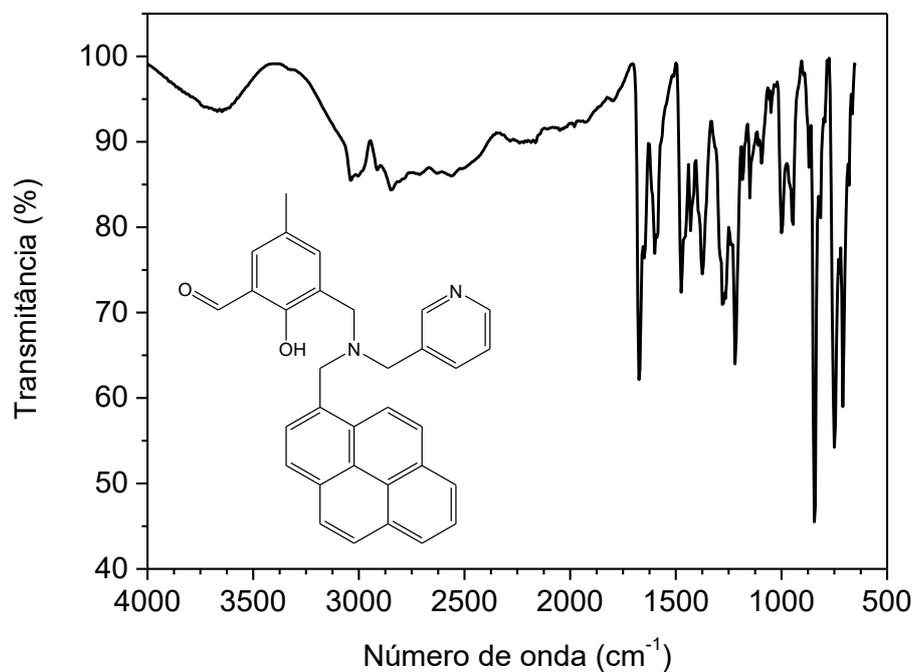
Esquema 6. Síntese do composto (8)



Fonte: Próprio autor.

10 mmol de pirpma (324 g mol^{-1} ; 3,24 g) foram dissolvidos em 40 mL de CH_2Cl_2 . O sistema foi resfriado à $0 \text{ }^\circ\text{C}$ e foram adicionados 10 mmol de trietilamina destilada ($0,726 \text{ g cm}^{-3}$; $101,19 \text{ g mol}^{-1}$). Em seguida, 40 mL de uma solução de CH_2Cl_2 contendo 10 mmol de cmff (2) ($184,62 \text{ g mol}^{-1}$; 1,85 g) foi adicionada lentamente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2,5 h. Em seguida, a solução foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 (6x30 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e rotaevaporada, obtendo-se um óleo amarelo como produto (Rendimento: 90% em relação a 5).

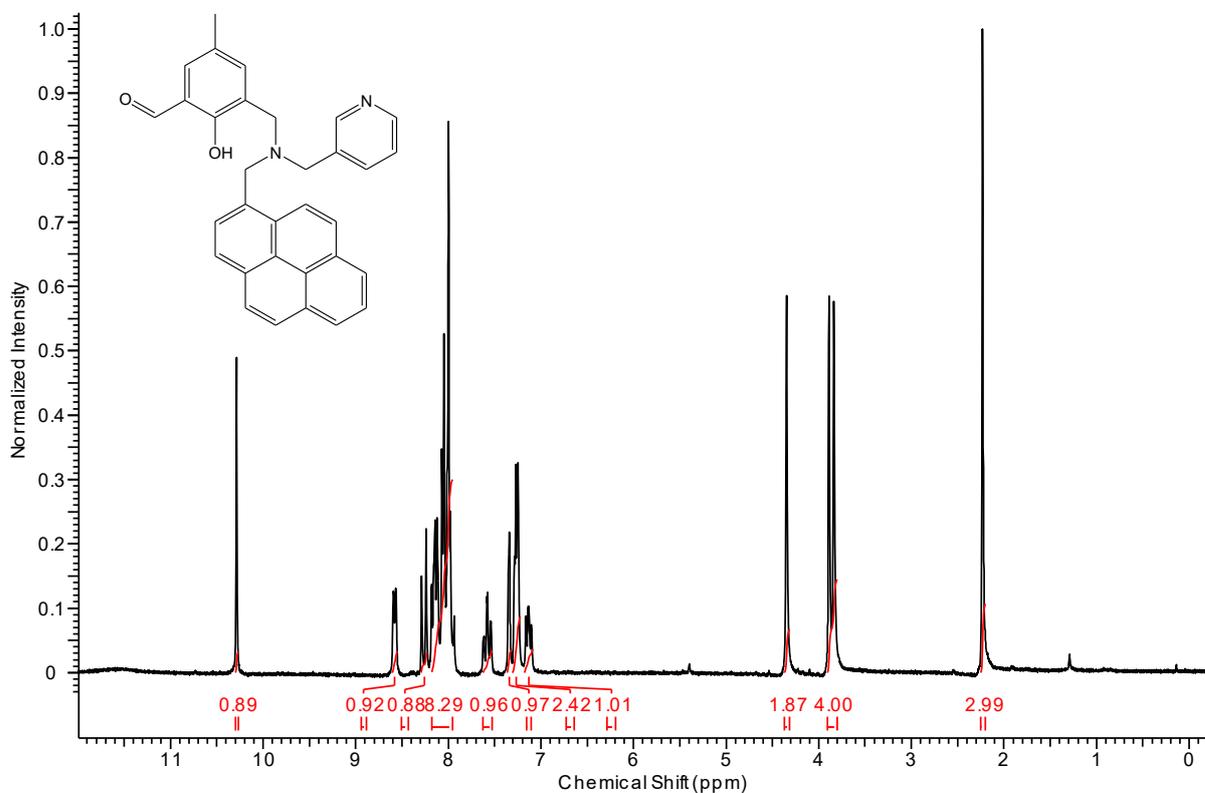
Figura 25. Espectro na região no infravermelho do composto (8) em RTA.



Fonte: Próprio autor.

IV (RTA), em cm⁻¹: ν (C-H_{Ar} e C-H_{Alif}) 3041-2846; ν (C=O) 1673; ν (C=N e C=C) 1594-1427; δ (O-H_{fenol}) 1375; ν (C-O_{fenol}) 1273; ν (C-N) 1152; δ (C-H_{Ar}) 747.

Figura 26. Espectro de RMN ^1H em 200 MHz para o composto (**8**). Solvente: CDCl_3 .

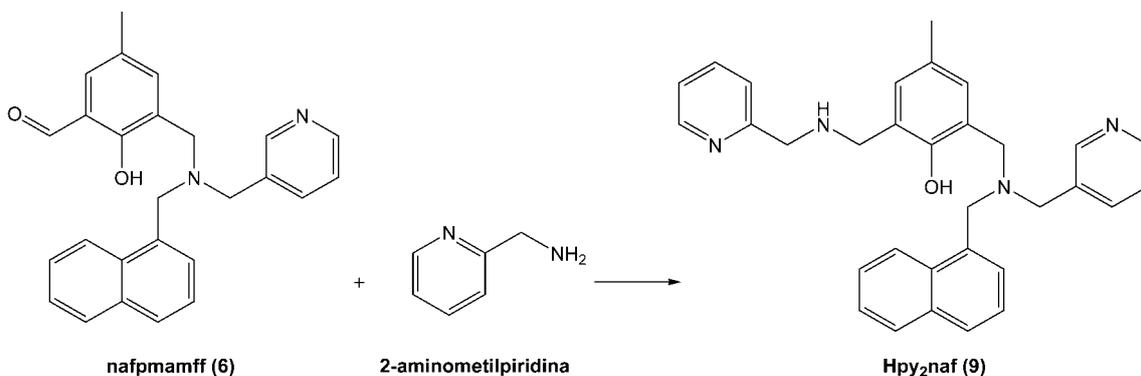


Fonte: Próprio autor.

RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3), δ em ppm: 2,23 (s, 3H, CH_3); 3,84 (s, 2H, CH_2); 3,89 (s, 2H, CH_2); 4,35 (s, 2H, CH_2); 7,13 (dd, 1H, CH_{ar}); 7,26 (m, 2H, CH_{ar}); 7,35 (m, 1H, CH_{ar}); 7,58 (dt, 1H, CH_{ar}); 7,93-8,20 (m, 8H, CH_{ar}); 8,26 (d, 1H, CH_{ar}); 8,58 (d, 1H, CH_{ar}); 10,27 (s, 1H, CH_{ald}).

4.3.7Hpy₂naf – 4-metil-2-(((naftalen-1-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-6-(((piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenol – (9)

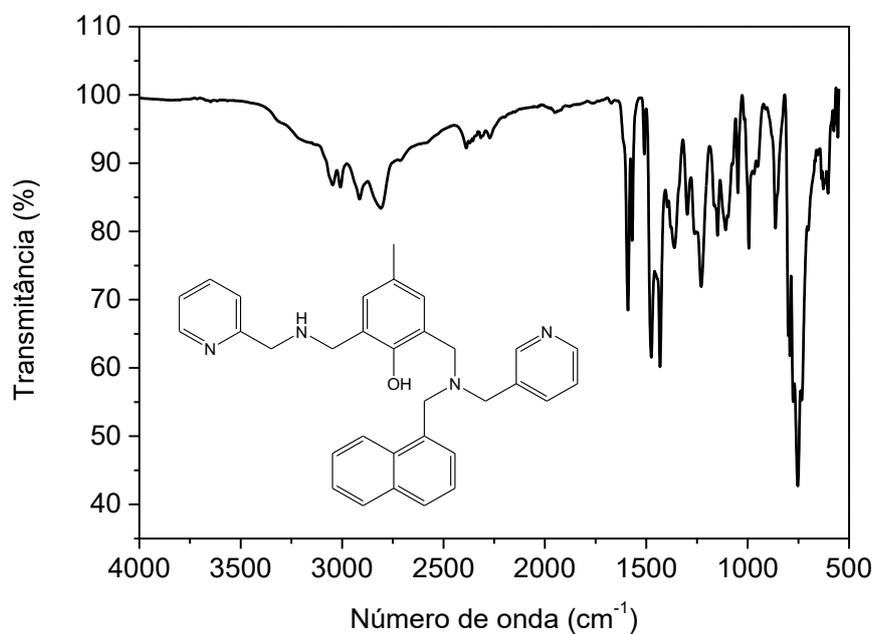
Esquema 7. Síntese do composto (9)



Fonte: Próprio autor.

À uma mistura de 60 mL de metanol/THF (1:1 v/v) contendo 7,5 mmol de nafpmamff ($396,18 \text{ g mol}^{-1}$), foram adicionados 7,6 mmol de 2-aminometilpiridina destilada. Essa mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 3 h. O sistema foi resfriado à $0 \text{ }^{\circ}\text{C}$ e 21,9 mmol de NaBH_4 foram adicionados lentamente à solução durante 30 min. A solução foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 1 h. O solvente foi rotaevaporado e, em seguida, foram adicionados 40 mL de CH_2Cl_2 e a solução foi extraída com NaHCO_3 saturado (6x40 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e rotaevaporada, obtendo-se um óleo marrom escuro (Rendimento: 90% em relação a 6).

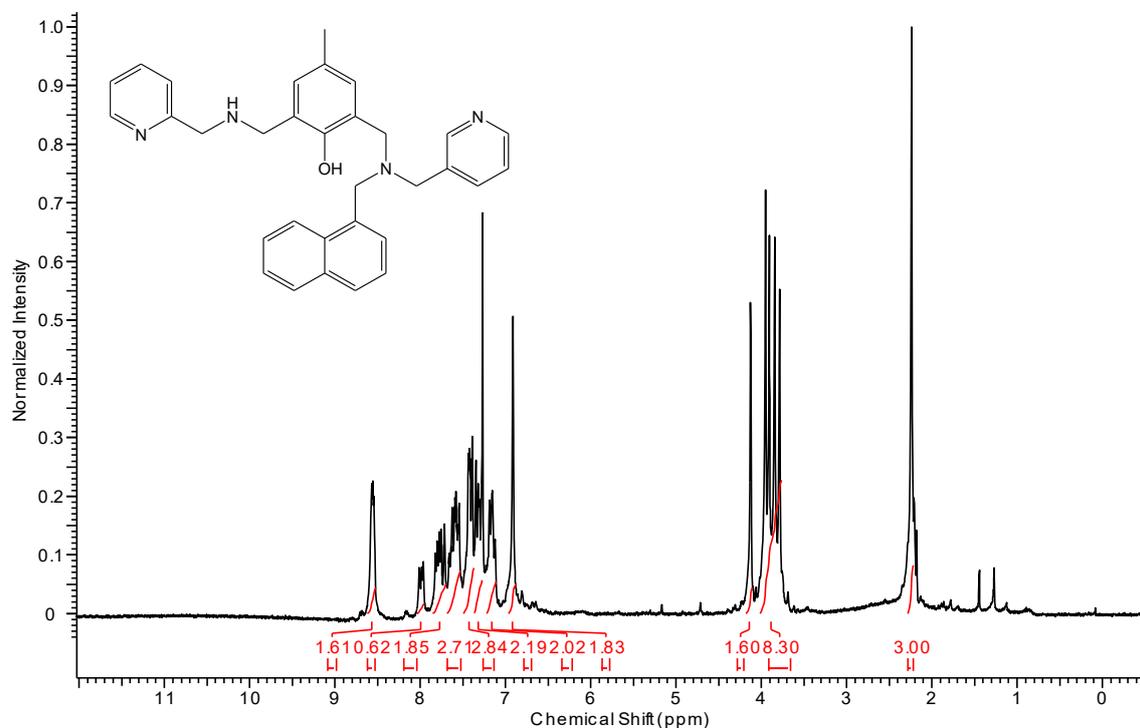
Figura 27. Espectro na região no infravermelho do composto (9) em RTA.



Fonte: Próprio autor.

IV (RTA), em cm⁻¹: ν (C-H_{Ar} e C-H_{Alif}) 3058-2804; ν (C=N e C=C) 1592-1433; δ (O-H_{fenol}) 1362; ν (C-O_{fenol}) 1230; ν (C-N) 1150; δ (C-H_{Ar}) 749.

Figura 28. Espectro de RMN ^1H em 200 MHz para o composto (9). Solvente: CDCl_3 .

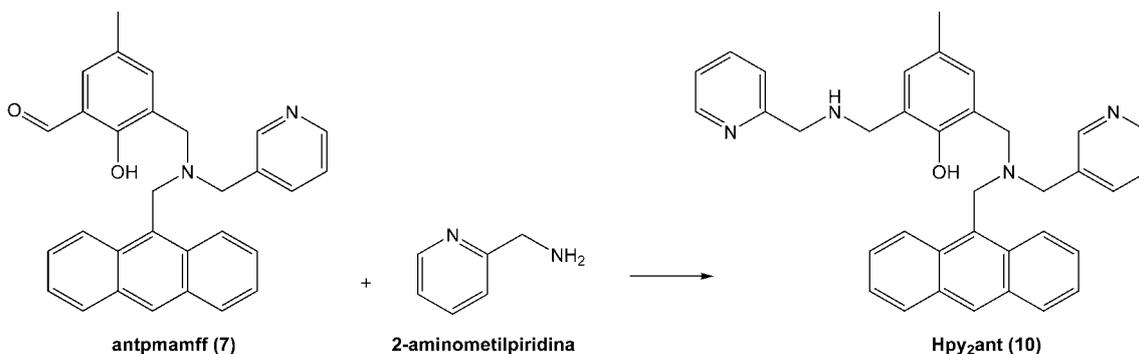


Fonte: Próprio autor.

RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3), δ em ppm: 2,24 (s, 3H, CH_3); 3,79 (s, 2H, CH_2); 3,84 (s, 2H, CH_2); 3,91 (s, 2H, CH_2); 3,95 (s, 2H, CH_2); 4,13 (s, 2H, CH_2); 6,91 (s, 2H, CH_{ar}); 7,16 (dd, 2H, CH_{ar}); 7,31 (m, 2H, CH_{ar}); 7,43 (m, 3H, CH_{ar}); 7,60 (m, 3H, CH_{ar}); 7,77 (m, 2H, CH_{ar}); 7,99 (m, 1H, CH_{ar}); 8,56 (m, 2H, CH_{ar}).

4.3.8Hpy₂ant – 2-(((antracen-9-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenol– (10)

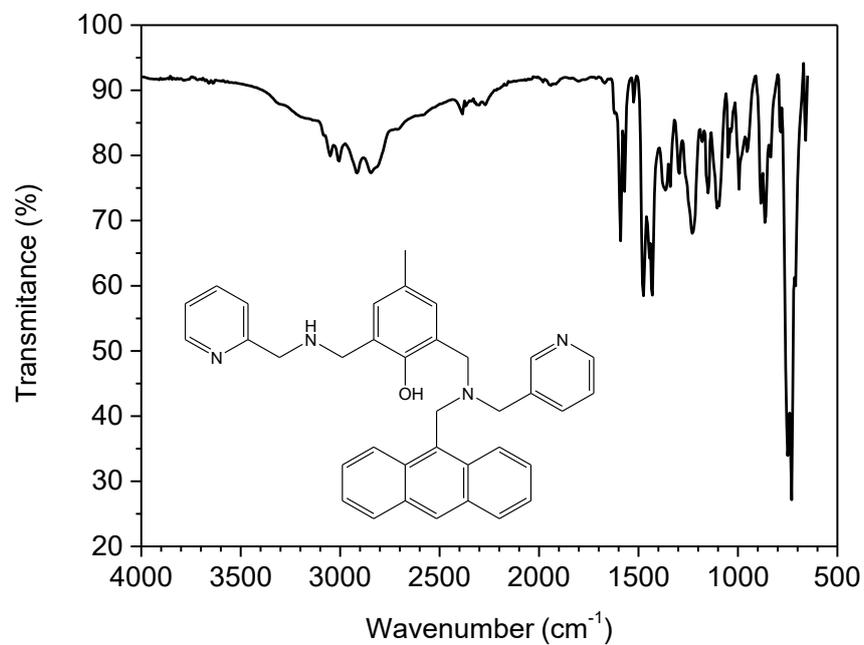
Esquema 8. Síntese do composto (10)



Fonte: Próprio autor.

À uma mistura de 60 mL de metanol/THF (1:1 v/v) contendo 8,4 mmol de antpmamff (396,18 g mol⁻¹), foram adicionados 8,5 mmol de 2-aminometilpiridina destilada e a mesma foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 3 h. O sistema foi resfriado à 0 °C e 24,4 mmol de NaBH₄ foram adicionados lentamente à solução durante 30 min. A solução foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 1 h. O solvente foi rotaevaporado e, em seguida, foram adicionados 40 mL de CH₂Cl₂ e a solução foi extraída com NaHCO₃ saturado (6x40 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e rotaevaporada, obtendo-se um óleo marrom escuro (Rendimento: 80% em relação a 7).

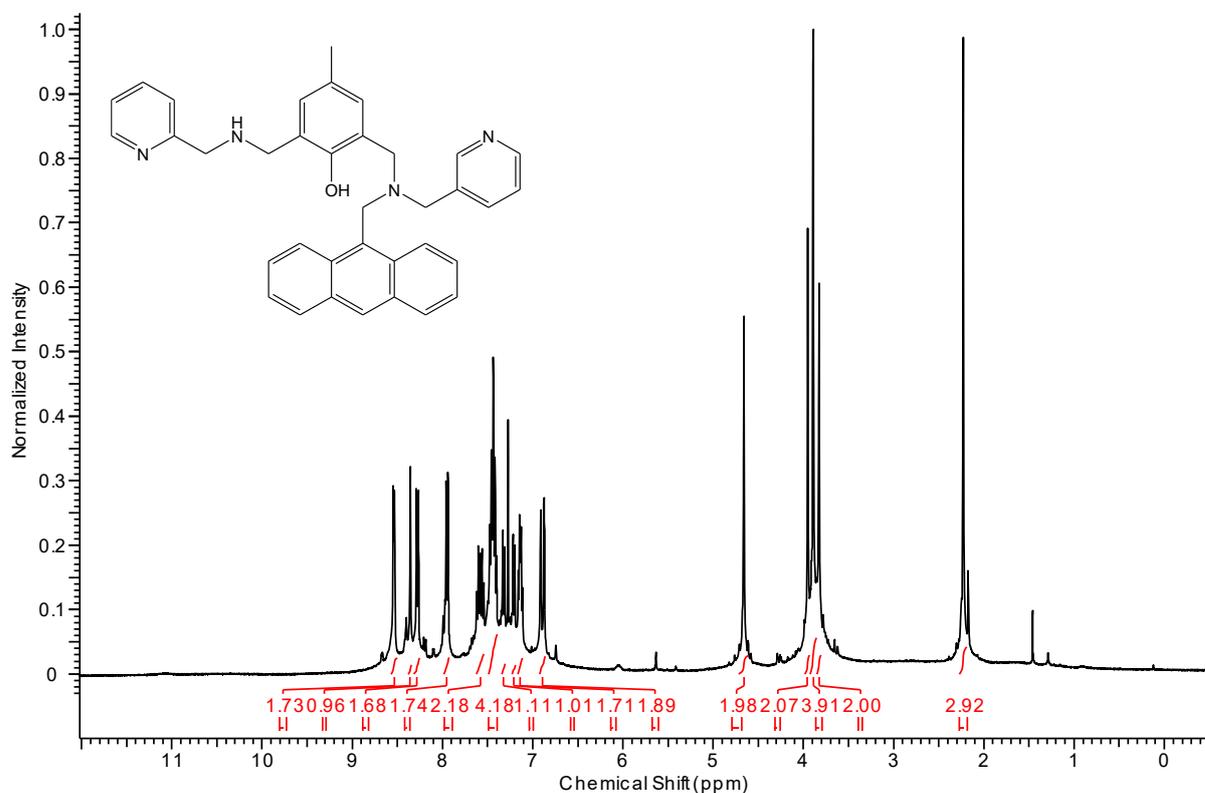
Figura 29. Espectro na região no infravermelho do composto (**10**) em RTA.



Fonte: Próprio autor.

IV (RTA), em cm⁻¹: ν (C-H_{Ar} e C-H_{Alif}) 3053-2816; ν (C=N e C=C) 1591-1432; δ (O-H_{fenol}) 1366; ν (C-O_{fenol}) 1228; ν (C-N) 1144; δ (C-H_{Ar}) 735.

Figura 30. Espectro de RMN ^1H em 200 MHz para o composto (**10**). Solvente: CDCl_3 .

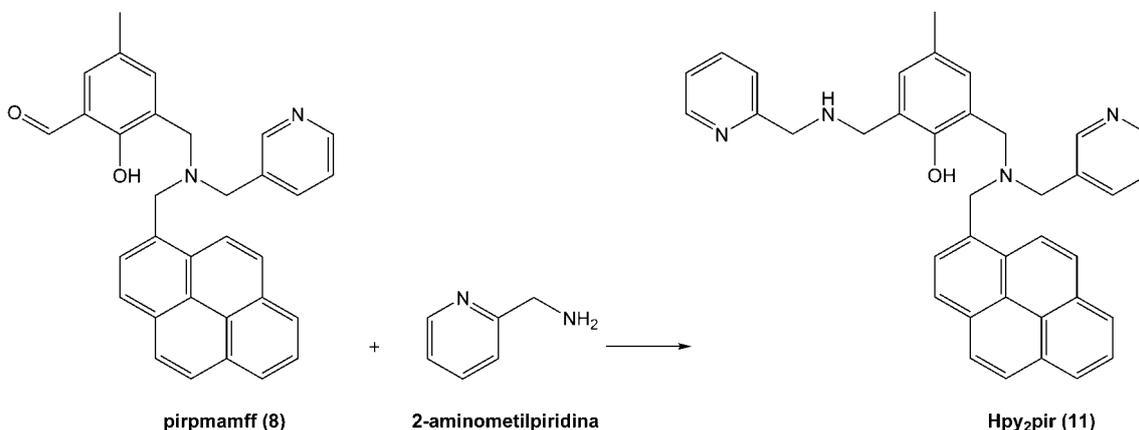


Fonte: Próprio autor.

RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3), δ em ppm: 2,23 (s, 3H, CH_3); 3,83 (s, 2H, CH_2); 3,89 (s, 4H, CH_2); 3,95 (s, 2H, CH_2); 4,66 (s, 2H, CH_2); 6,87 (s, 1H, CH_{ar}); 6,91 (s, 1H, CH_{ar}); 7,14 (dd, 2H, CH_{ar}); 7,21 (d, 1H, CH_{ar}); 7,32 (d, 1H, CH_{ar}); 7,38-7,49 (m, 4H, CH_{ar}); 7,59 (dt, 2H, CH_{ar}); 7,95 (d, 2H, CH_{ar}); 8,28 (d, 2H, CH_{ar}); 8,36 (s, 1H, CH_{ar}); 8,54 (d, 1H, CH_{ar}).

4.3.9Hpy₂pir – 2-(((antracên-9-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenol– (11)

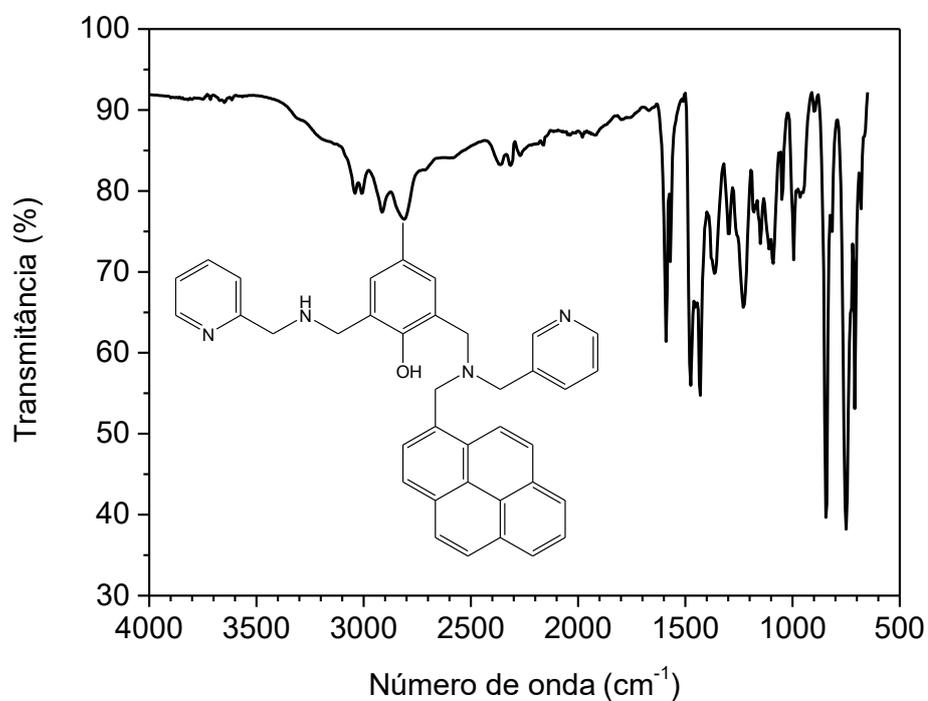
Esquema 9. Síntese do composto (11)



Fonte: Próprio autor.

À uma mistura de 60 mL de metanol/THF (1:1 v/v) contendo 9 mmol de pirpmamff ($396,18 \text{ g mol}^{-1}$), foram adicionados 9,1 mmol de 2-aminometilpiridina destilada e a mesma foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 3 h. O sistema foi resfriado à $0 \text{ }^{\circ}\text{C}$ e 27 mmol de NaBH_4 foram adicionados lentamente à solução durante 30 min. A solução foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 1 h. O solvente foi rotaevaporado e, em seguida, foram adicionados 40 mL de CH_2Cl_2 e a solução foi extraída com NaHCO_3 saturado (6x40 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e rotaevaporada, obtendo-se um óleo marrom escuro (Rendimento: 85% em relação a 8).

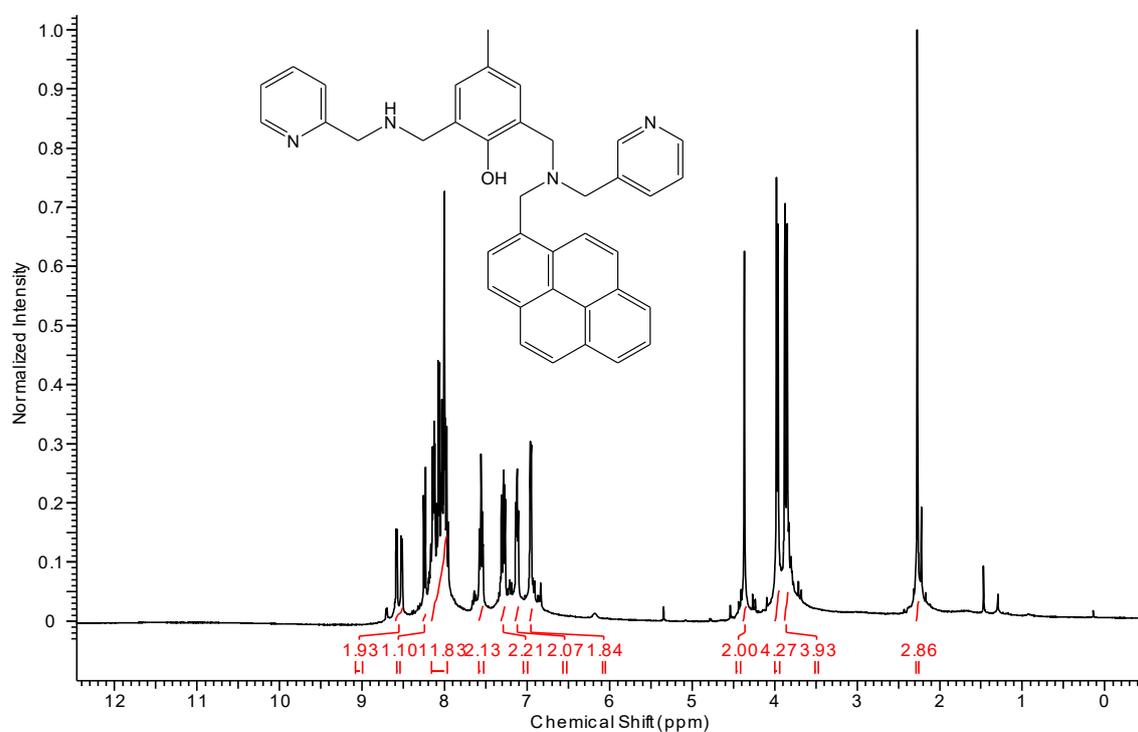
Figura 31. Espectro na região no infravermelho do composto (11) em RTA.



Fonte: Próprio autor.

IV (RTA), em cm⁻¹: ν (C-H_{Ar} e C-H_{Alif}) 3042-2809; ν (C=N e C=C) 1593-1431; δ (O-H_{fenol}) 1365; ν (C-O_{fenol}) 1229; ν (C-N) 1150; δ (C-H_{Ar}) 749.

Figura 32. Espectro de RMN ^1H em 200 MHz para o composto (**11**). Solvente: CDCl_3 .

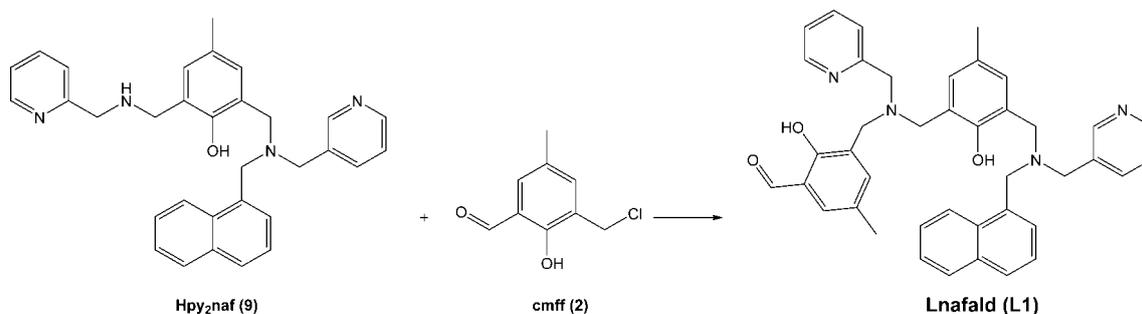


Fonte: Próprio autor.

RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3), δ em ppm: 2,27 (s, 3H, CH_3); 3,84 (s, 2H, CH_2); 3,88 (s, 2H, CH_2); 3,96 (s, 2H, CH_2); 3,98 (s, 2H, CH_2); 4,37 (s, 2H, CH_2); 6,96 (d, 2H, CH_{ar}); 7,12 (dd, 2H, CH_{ar}); 7,29 (dd, 2H, CH_{ar}); 7,56 (dt, 2H, CH_{ar}); 7,93-8,18 (m, 8H, CH_{ar}); 8,24 (d, 1H, CH_{ar}); 8,52 (d, 1H, CH_{ar}); 8,58 (d, 2H, CH_{ar}).

4.3.10 Lnafald – 2-hidroxi-3-(((2-hidroxi-5-metil-3-(((naftalen-1-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-5-metilbenzaldeído – **L1**

Esquema 10. Síntese do ligante L1

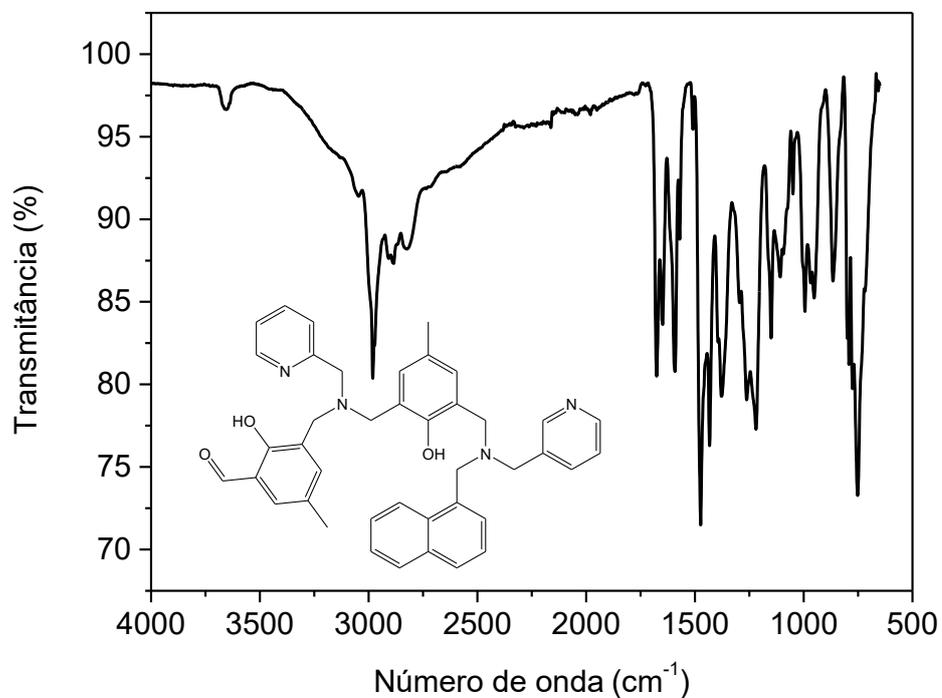


Fonte: Próprio autor.

Foram adicionados 5,3 mmol de Hpy₂naf (**9**) (488,26 g mol⁻¹; 2,59 g) e 7,1 mmol de trietilamina destilada à 60 mL de CH₂Cl₂. À essa solução, 5,3 mmol de cmff foram adicionados e a reação foi mantida sob agitação e refluxo durante 5 dias. Após esse período, o solvente foi rotaevaporado. O óleo obtido foi dissolvido novamente em 60 mL de CH₂Cl₂ e extraído com uma solução saturada de NaHCO₃ (4x40 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e rotaevaporada. O produto foi obtido como um sólido marrom pálido (Rendimento: 90% em relação a **9**; p.f.= 82,9 - 85,6 °C).

Análise elementar de CHN - C₄₁H₄₀N₄O₃·0.4H₂O; Experimental (calculado): C 76,67 (76,47), H 6,12 (6,39), N 8,42 (8,70).

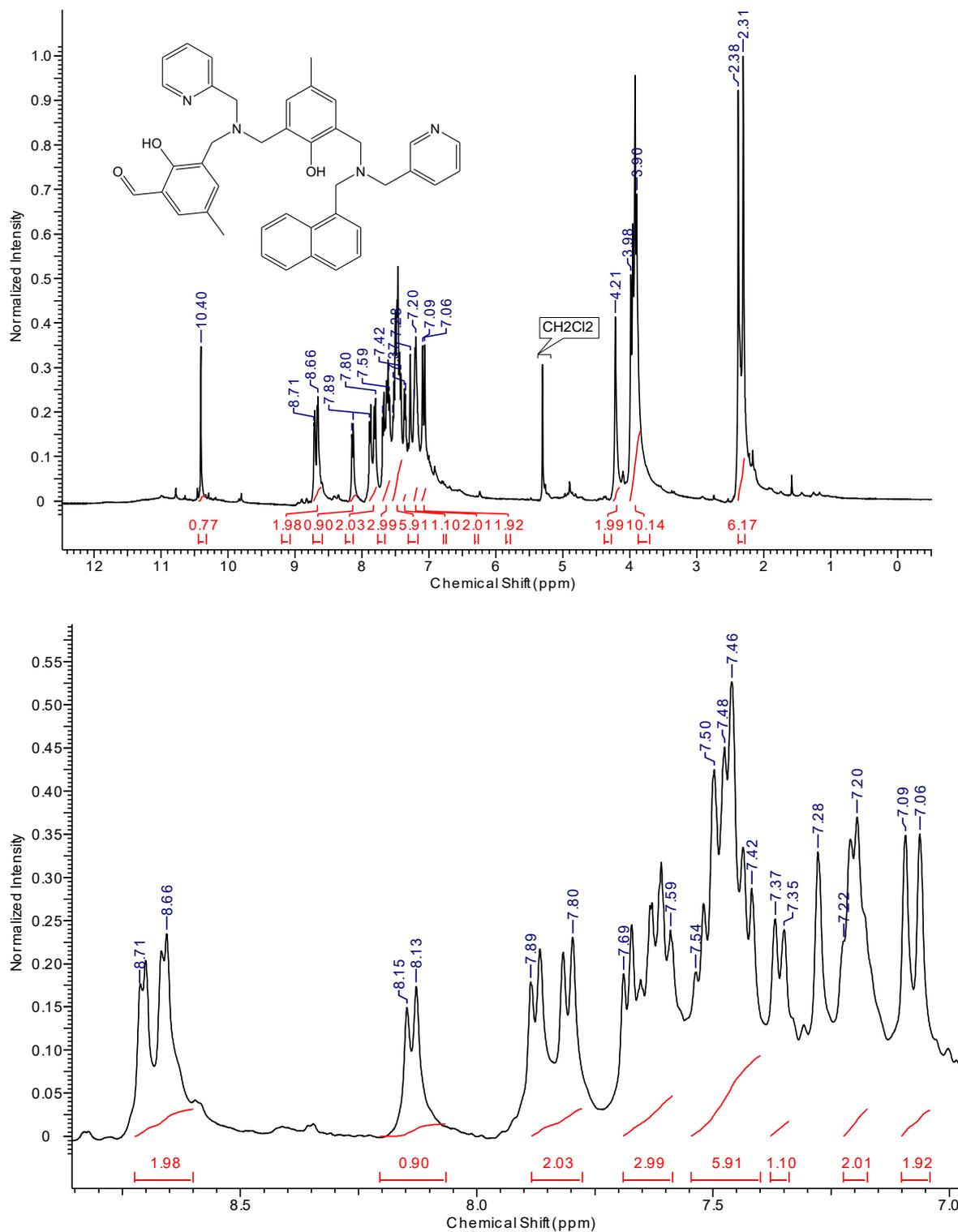
Figura 33. Espectro na região no infravermelho do composto L1 em RTA.



Fonte: Próprio autor.

IV (RTA), em cm⁻¹: ν (C-H_{Ar} e C-H_{Alif}) 3049-2819; ν (C=O) 1678; ν (C=N e C=C) 1594-1431; δ (O-H_{fenol}) 1377; ν (C-O_{fenol}) 1264; ν (C-N) 1148; δ (C-H_{Ar}) 751.

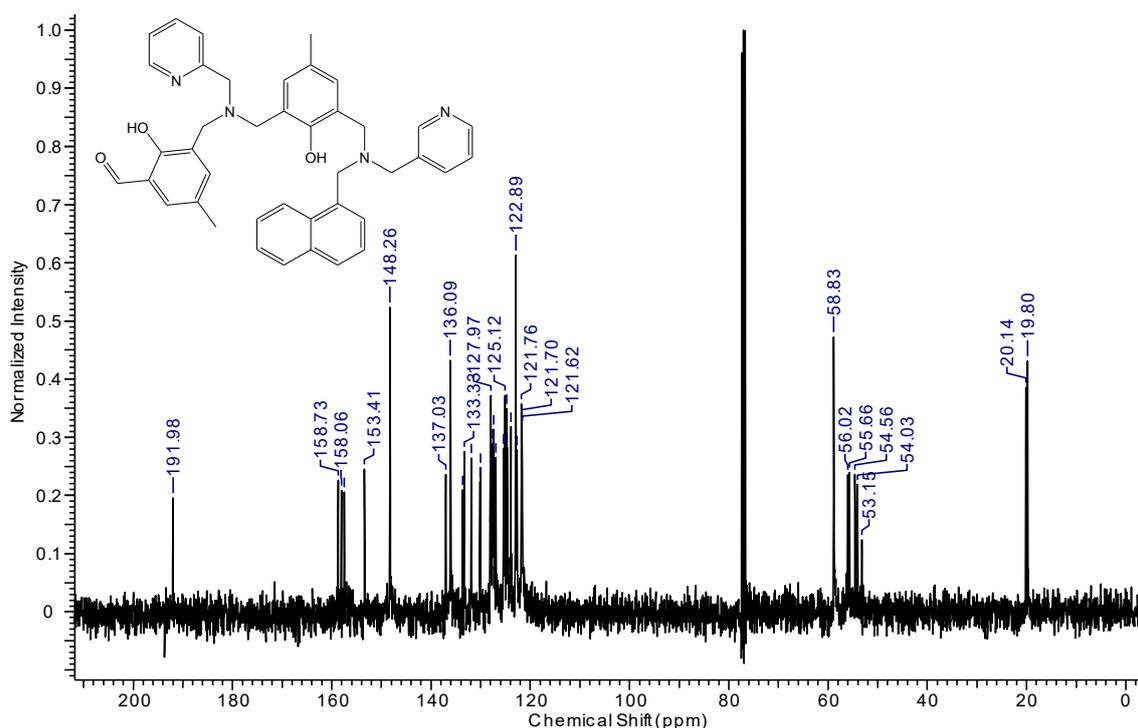
Figura 34. Espectro de RMN ^1H em 200 MHz para o composto **L1**. Solvente: CDCl_3 .



Fonte: Próprio autor.

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3), δ em ppm: 2,31 (s, 3H, CH_3); 2,38 (s, 3H, CH_3); 3,90-3,98 (m, 10H, CH_2); 4,21 (s, 2H, CH_2); 7,06-7,09 (s, 2H, CH_{ar}); 7,20 (m, 2H, CH_{ar}); 7,35-7,37 (m, 2H, CH_{ar}); 7,42-7,54 (m, 6H, CH_{ar}); 7,59-7,69 (m, 3H, CH_{ar}); 7,80 - 7,89 (dd, 2H, CH_{ar}); 8,15-8,13 (d, 1H, CH_{ar}); 8,66-8,71 (d, 2H, CH_{ar}); 10,40 (s, 1H, CH_{ald}).

Figura 35. Espectro de RMN ^{13}C em 100 MHz para o composto **L1**. Solvente: CDCl_3 .

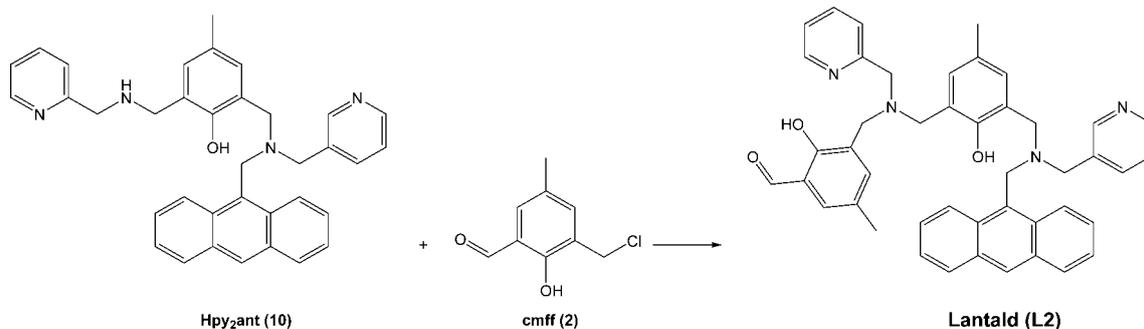


Fonte: Próprio autor.

RMN ^{13}C (100MHz) em CDCl_3 : δ (ppm): 19,80; 20,14; 53,15; 54,03; 54,56; 55,66; 56,02; 58,83; 121,62; 121,70; 121,76; 122,64; 122,89; 123,91; 124,61; 124,74; 125,12; 125,36; 126,95; 127,35; 127,53; 127,63; 127,97; 128,09; 130,05; 130,17; 131,88; 133,33; 133,61; 136,09; 137,03; 148,26; 153,41; 157,46; 158,06; 158,73; 191,98.

4.3.11 Lantald – 3-(((3-(((antracen-9-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-2-hidroxi-5-metilbenzil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-2-hidroxi-5-metilbenzaldeído – **L2**

Esquema 11. Síntese do ligante L2

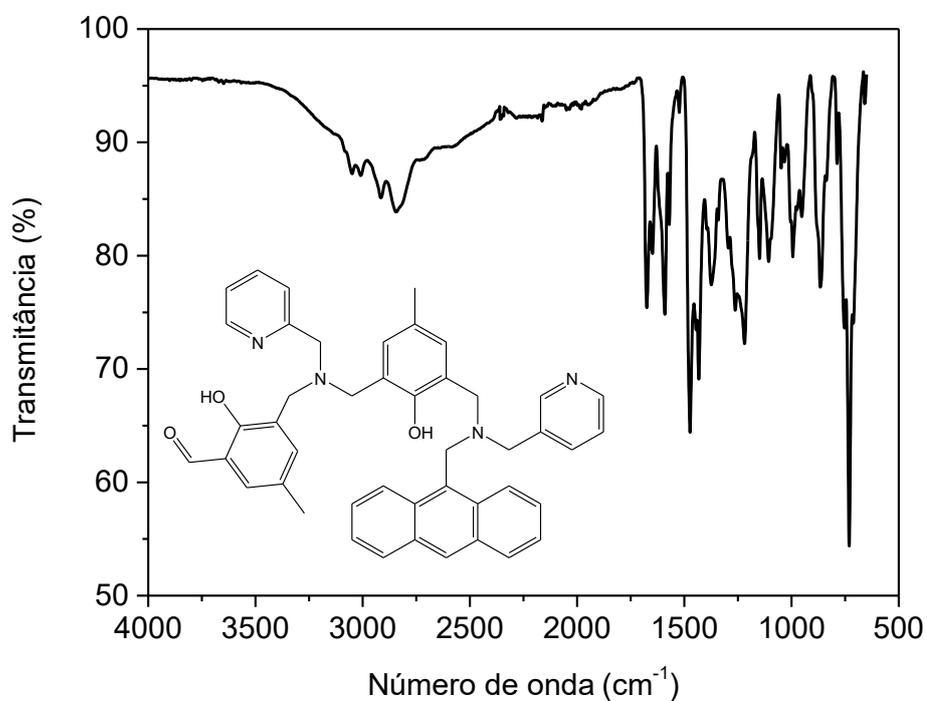


Fonte: Próprio autor.

Foram adicionados 6,7 mmol de Hpy₂ant (**10**) ($538,27 \text{ g mol}^{-1}$; 3,60 g) e 9 mmol de trietilamina destilada à 60 mL de CH₂Cl₂. À essa solução, 6,7 mmol de cmff foram adicionados e a reação foi mantida sob agitação e refluxo durante 5 dias. Após esse período, o solvente foi rotaevaporado e o óleo obtido foi dissolvido em 60 mL de CH₂Cl₂ novamente e foi extraído com uma solução saturada de NaHCO₃ (4x40 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e rotaevaporada. O produto foi obtido como um sólido marrom pálido (Rendimento: 89% em relação a **10**; p.f.= 92,4 – 94,9 °C).

Análise elementar de CHN - C₄₅H₄₂N₄O₃·0.75H₂O; Experimental (calculado): C 76,98 (77,17), H 6,00 (6,26), N 7,79 (8,00).

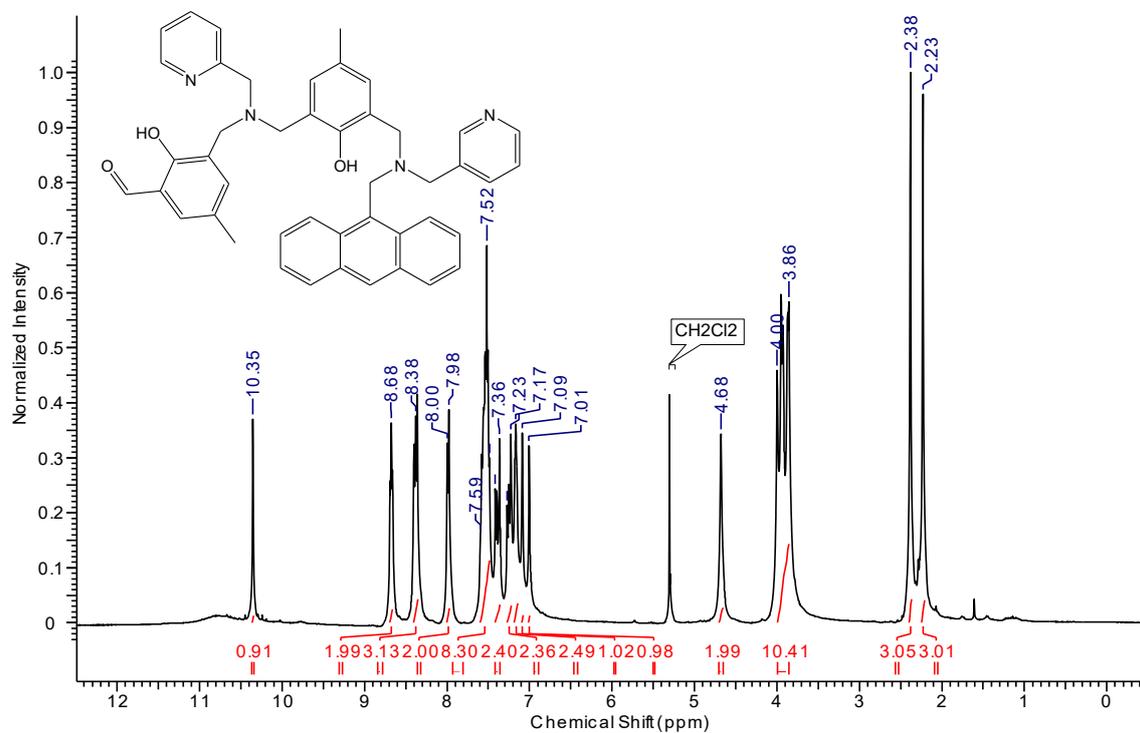
Figura 36. Espectro na região no infravermelho do composto L2 em RTA.



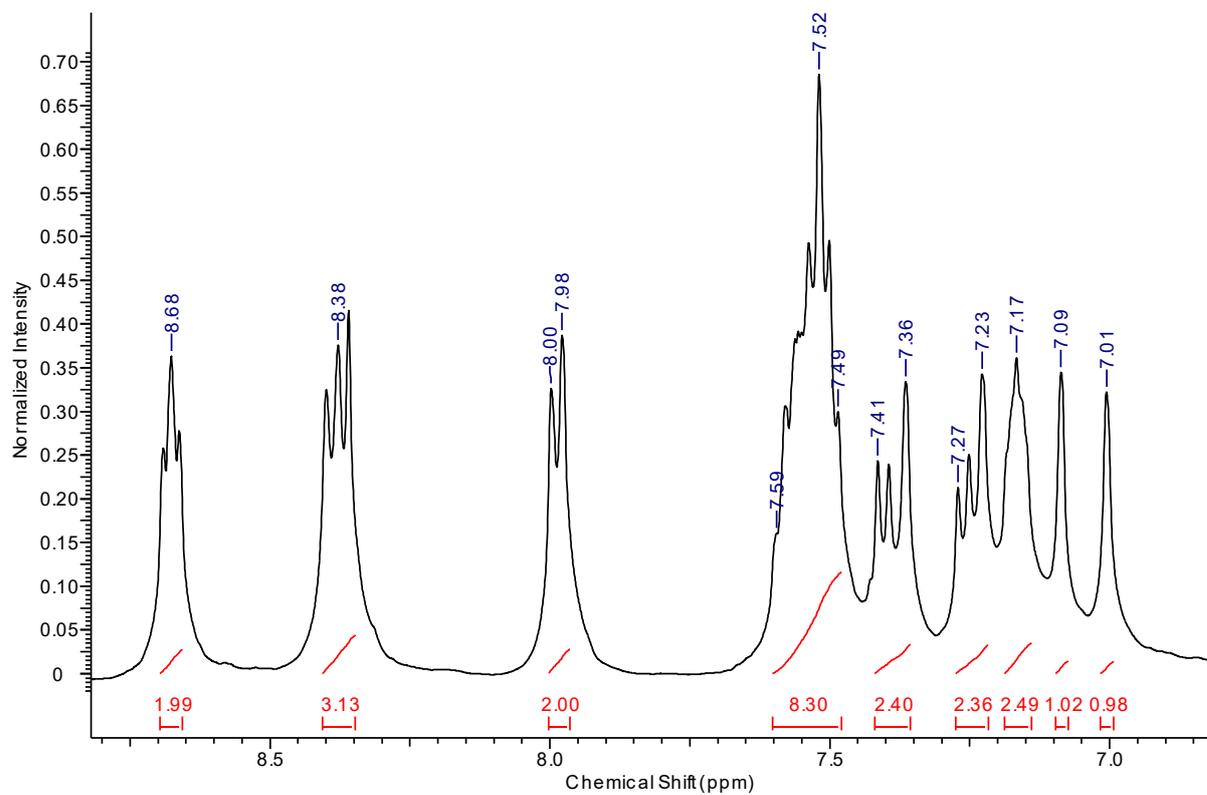
Fonte: Próprio autor.

IV (RTA), em cm⁻¹: ν (C-H_{Ar} e C-H_{Alif}) 3080-2846; ν (C=O) 1679; ν (C=N e C=C) 1597-1432; δ (O-H_{fenol}) 1376; ν (C-O_{fenol}) 1267; ν (C-N) 1150; δ (C-H_{Ar}) 730.

Figura 37. Espectro de RMN ^1H em 400 MHz para o composto **L2**. Solvente: CDCl_3 .

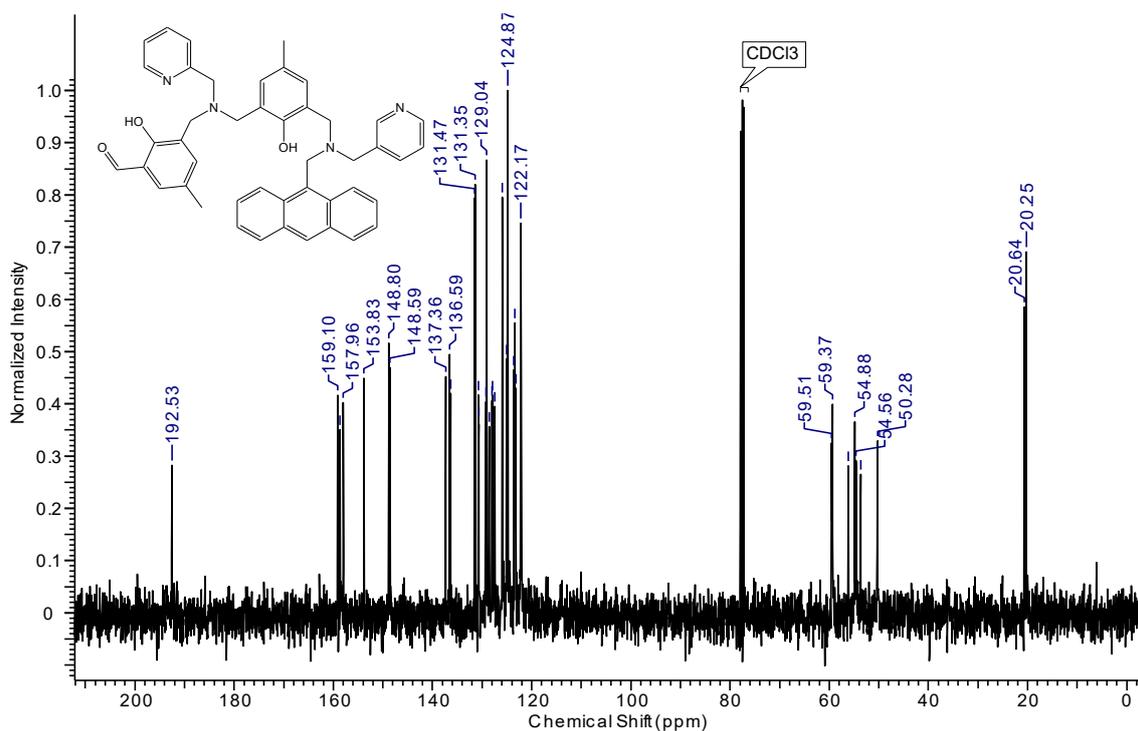


Fonte: Próprio autor.



RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3), δ em ppm: 2,23 (s, 3H, CH_3); 2,38 (s, 3H, CH_3); 3,86-4,00 (m, 10H, CH_2); 4,68 (s, 2H, CH_2); 7,01 (s, 1H, CH_{ar}); 7,09 (s, 1H, CH_{ar}); 7,17 (m, 2H, CH_{ar}); 7,23-7,27 (m, 2H, CH_{ar}); 7,36-7,41 (m, 2H, CH_{ar}); 7,49-7,59 (m, 8H, CH_{ar}); 7,98-8,00 (d, 2H, CH_{ar}); 8,38 (m, 3H, CH_{ar}); 8,68 (m, 3H, CH_{ar}); 10,35 (s, 1H, CH_{ald}).

Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C em 100 MHz para o composto **L2**. Solvente: CDCl_3 .

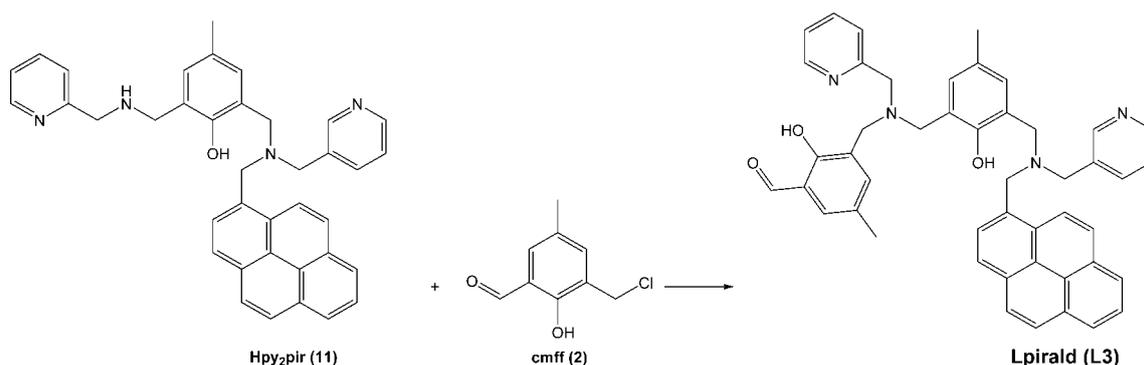


Fonte: Próprio autor.

RMN ^{13}C (100MHz) em CDCl_3 : δ (ppm): 20,25; 20,64; 50,28; 53,67; 54,56 54,88; 56,12; 59,37; 59,51; 122,17; 123,18; 123,35; 123,57; 124,87; 125,08; 125,87; 127,45; 127,85; 127,99; 128,57; 129,04; 129,24; 130,65; 130,74; 131,35; 131,47; 136,35; 136,59; 137,36; 148,59; 148,80; 153,83; 157,96; 158,62; 159,10; 192,53.

4.3.12 Lpirald – 2-hidroxi-3-(((2-hidroxi-5-metil-3-(((piren-1-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-5-metilbenzaldeído – (L3)

Esquema 12. Síntese do ligante L3

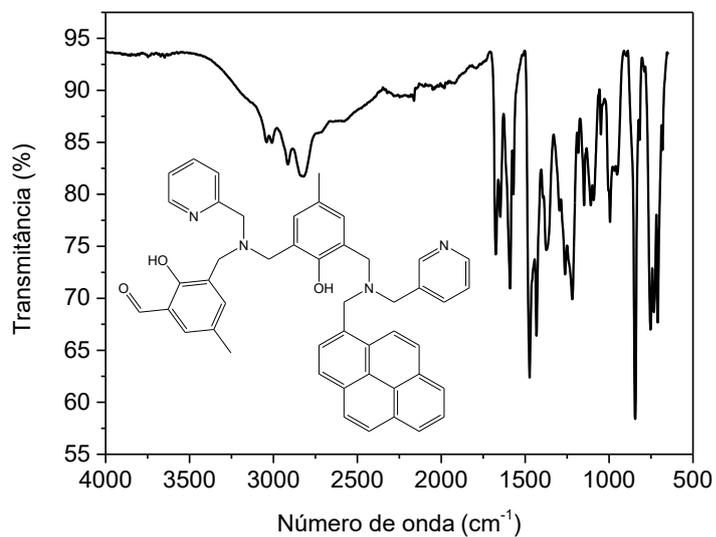


Fonte: Próprio autor.

Foram adicionados 7,6 mmol de Hpy₂pir (**11**) (562,27 g mol⁻¹; 4,27 g) e 10 mmol de trietilamina destilada à 60 mL de CH₂Cl₂. À essa solução, 7,6 mmol de cmff foram adicionados e a reação foi mantida sob agitação e refluxo durante 5 dias. Após esse período, o solvente foi rotaevaporado e o óleo obtido foi dissolvido em 60 mL de CH₂Cl₂ novamente e foi extraído com uma solução saturada de NaHCO₃ (4x40 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e rotaevaporada. O produto foi obtido como um sólido marrom pálido (Rendimento: 90% em relação a **11**; p.f.= 93,0 – 96,3 °C).

Análise elementar de CHN - C₄₇H₄₂N₄O₃·1.1H₂O; Experimental (calculado): C 77,29 (77,26), H 5,73 (6,10), N 7,30 (7,67).

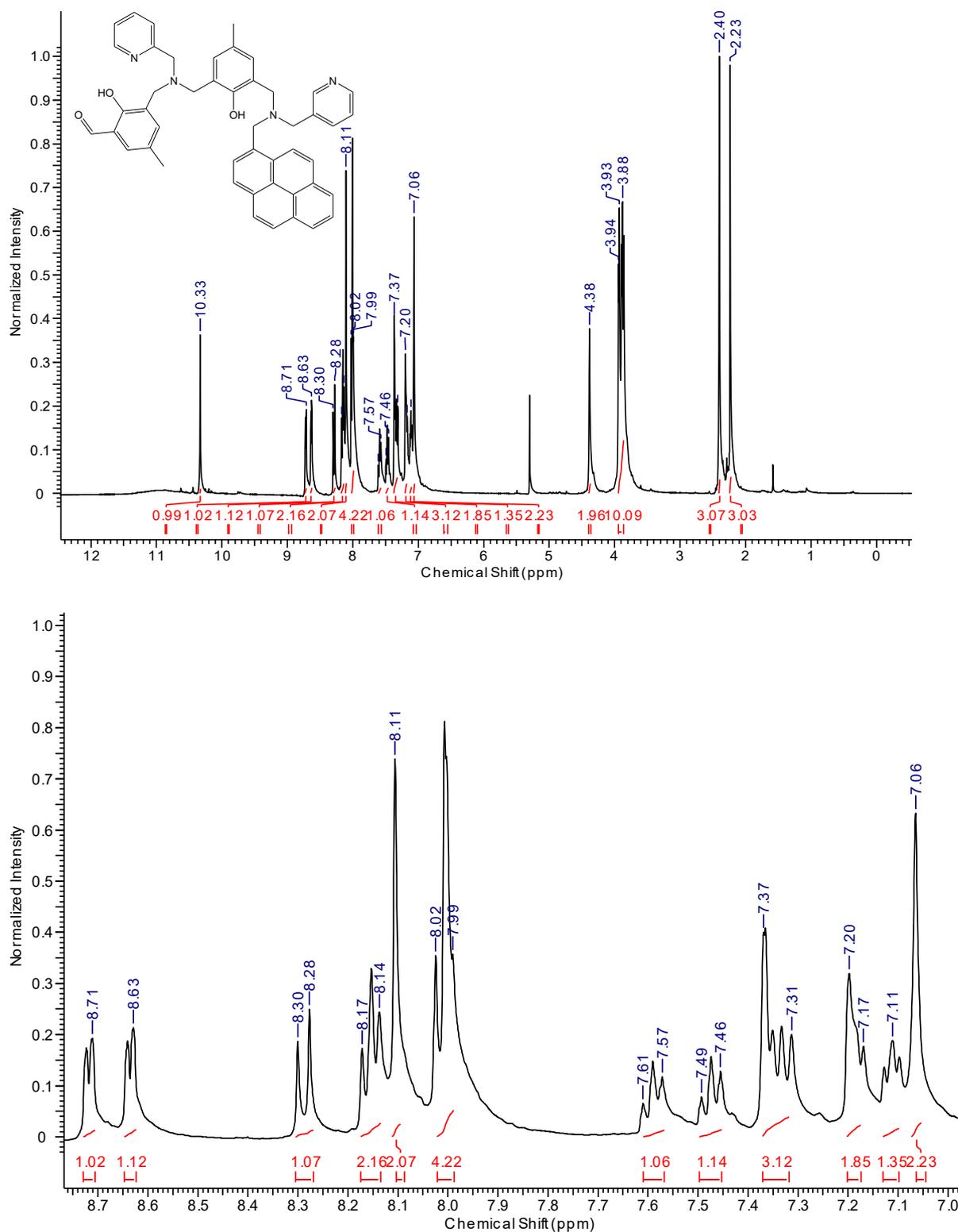
Figura 39. Espectro na região no infravermelho do composto **L3** em RTA.



Fonte: Próprio autor.

IV (RTA), em cm⁻¹: ν (C-H_{Ar} e C-H_{Alif}) 3045-2827; ν (C=O) 1676; ν (C=N e C=C) 1592-1429; δ (O-H_{fenol}) 1370; ν (C-O_{fenol}) 1262; ν (C-N) 1147; δ (C-H_{Ar}) 753.

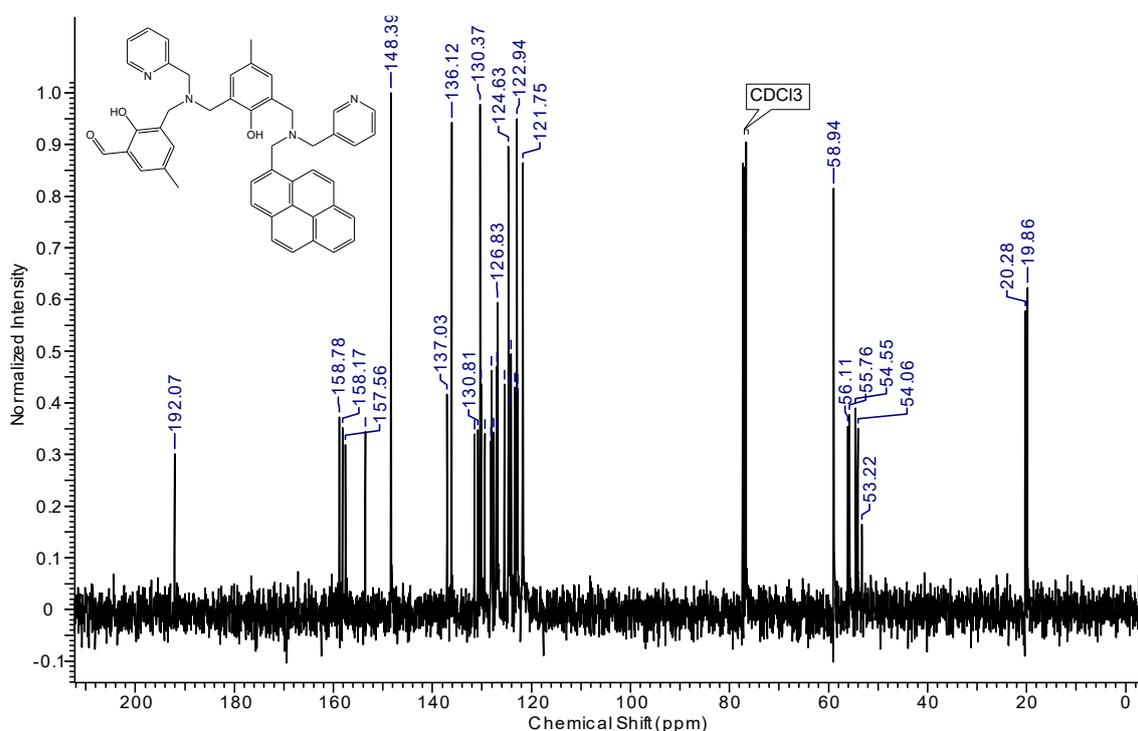
Figura 40. Espectro de RMN ^1H em 400 MHz para o composto **L3**. Solvente: CDCl_3 .



Fonte: Próprio autor.

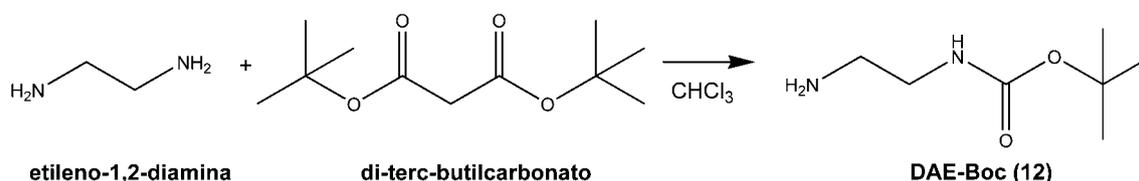
RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3), δ em ppm: 2,23 (m, 3H, CH_3); 2,40 (m, 3H, CH_3); 3,88-3,94 (m, 10H, CH_2); 4,38 (s, 2H, CH_2); 7,06 (s, 2H, CH_{ar}); 7,11 (m, 1H, CH_{ar}); 7,17-7,20 (m, 2H, CH_{ar}); 7,31-7,37 (m, 3H, CH_{ar}); 7,46-7,49 (m, 1H, CH_{ar}); 7,57-7,61 (m, 1H, CH_{ar}); 7,99-8,02 (m, 4H, CH_{ar}); 8,11 (s, 2H, CH_{ar}); 8,14-8,17 (m, 2H, CH_{ar}); 8,28-8,30 (d, 2H, CH_{ar}); 8,63 (d, 1H, CH_{ar}); 8,71 (d, 1H, CH_{ar}); 10,33 (s, 1H, CH_{ald}).

Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C em 100 MHz para o composto **L3**. Solvente: CDCl_3 .



Fonte: Próprio autor.

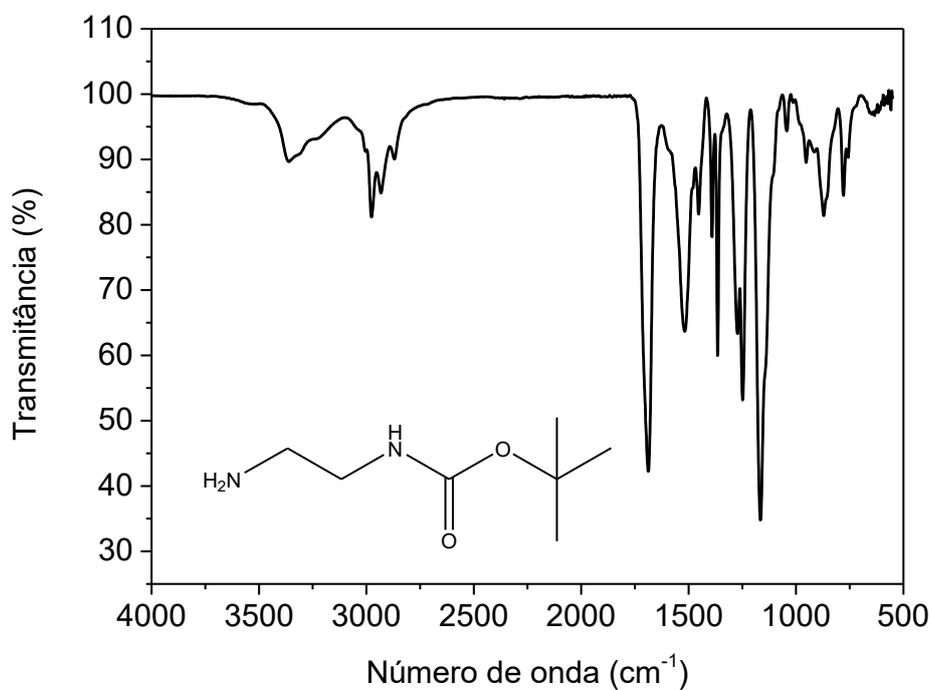
RMN ^{13}C (100MHz) em CDCl_3 : δ (ppm): 19,86; 20,28; 53,22; 54,06; 54,55; 55,76; 56,11; 58,94; 121,75; 122,78; 122,94; 123,07; 123,34; 124,10; 124,26; 124,49 ; 124,63; 125,47; 126,83; 126,98; 127,12; 127,62; 128,04; 128,17; 129,43 ; 130,18; 130,37; 130,81; 131,51; 136,12; 137,03; 148,39; 153,54; 157,56; 158,17; 158,78; 192,07.

4.3.13 DAE-Boc - 2-aminoetilcarbamato de *tert*-butila – (12)**Esquema 13.** Síntese do composto (12)

Fonte: Próprio autor.

A uma solução de etileno-1,2-diamina (4 mL; 60 mmol; 88,15 g mol⁻¹; 0,877 g mL⁻¹) em 50 mL de CHCl₃, foi adicionado gota a gota, a 0 °C, uma solução de di-*tert*-butilcarbonato (2,18 g; 10 mmol; 218,25 g mol⁻¹) em 50 mL de CHCl₃ durante um período de 3 h. Após esse período a mistura reacional permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 24 h. Procedeu-se a extração direta com *brine* (70 g NaCl: 700 mL H₂O). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e levada ao rotavaporador até *secura total* do solvente, resultando em óleo incolor. Obtiveram-se 1,44 g do composto (12) (9,0 mmol; 160,21 g mol⁻¹), com rendimento de 90% em relação ao reagente di-*tert*-butil-carbonato. O composto (12) foi caracterizado por IV e RMN ¹H (Figuras 42 e 43).

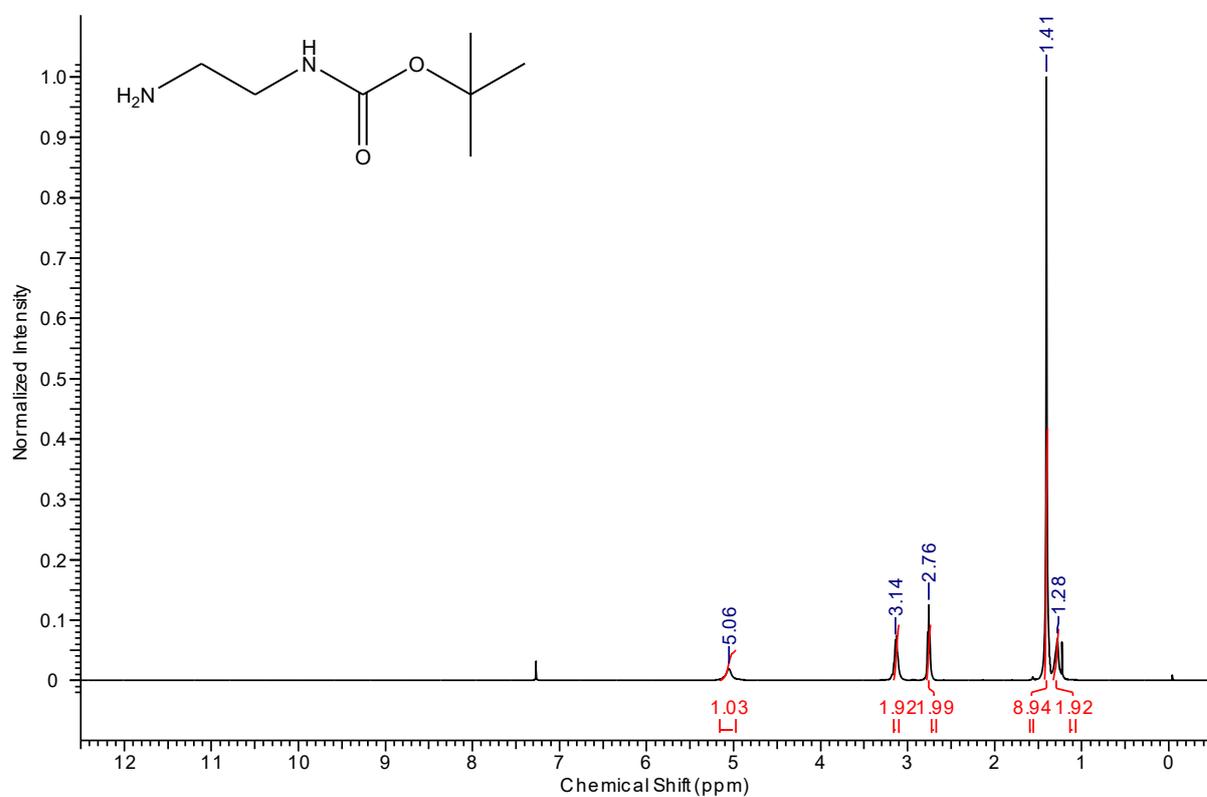
Figura 42. Espectro na região no infravermelho do composto (**12**) em RTA.



Fonte: Próprio autor.

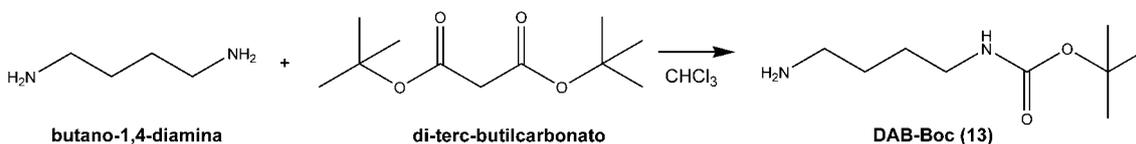
IV (RTA), em cm⁻¹: $\nu(\text{C-H})$ 2978-2864; $\nu(\text{C=O})$ 1685-1686; $\nu(\text{N-H})$ 1517; $\nu(\text{C-N})$ 1362,1242; $\nu(\text{C-O})$ 1167.

Figura 43. Espectro de RMN ^1H em 400 MHz para o composto (**12**). Solvente: CDCl_3 .



Fonte: Próprio autor.

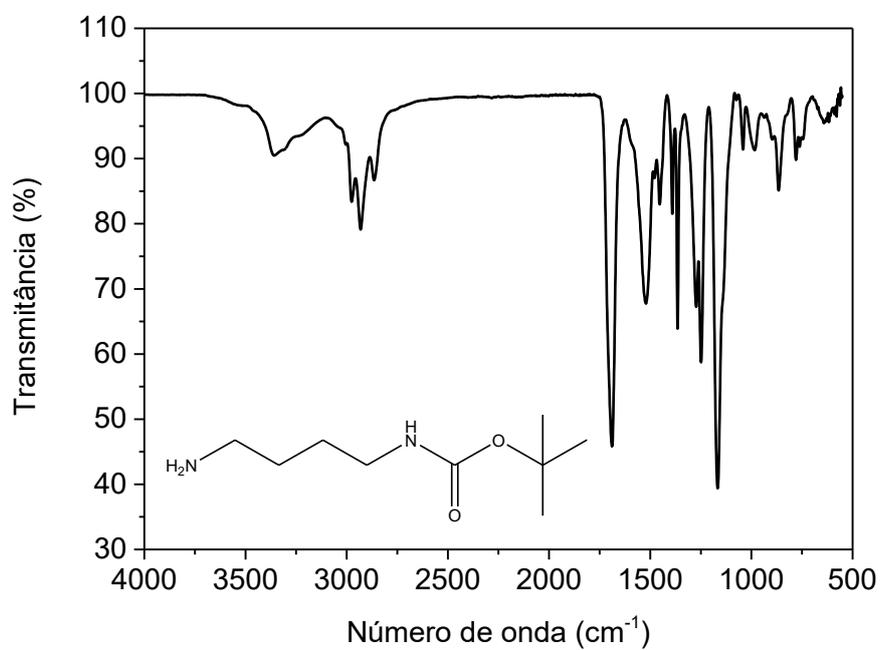
RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ em ppm: 1,28 (s, 1H, NH); 1,41 (s, 9H, CH_3); 2,76 (t, 2H, CH_2 , $J=5,79$ Hz); 3,14 (m, 2H, CH_2); 5,06 (s, NH).

4.3.14 DAB-Boc - 4-aminobutilcarbamato de *terc*-butila (**13**)**Esquema 14.** Síntese do composto (**13**)

Fonte: Próprio autor.

A uma solução de etileno-1,4-diamina (4 mL; 60 mmol; 88,15 g.mol⁻¹; 0,877 g.mL⁻¹) em 100 mL de CHCl₃, foi adicionado gota a gota, a 0 °C, uma solução de di-terc-butilcarbonato (4,37 g; 20 mmol; 218,25 g.mol⁻¹) em 100 mL de CHCl₃ durante um período de 3 h. Após esse período, a mistura reacional permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 24 h. Procedeu-se a extração direta com *brine* (70 g NaCl: 700 mL H₂O). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e levada ao rotaevaporador até secura total do solvente, resultando em óleo incolor. Obtiveram-se 1,44 g do composto (**13**) (19,3 mmol; 188,27 g mol⁻¹), com rendimento de 95% em relação ao reagente di-terc-butil-carbonato. O composto (**13**) foi caracterizado por IV e RMN ¹H (Figuras 44 e 45).

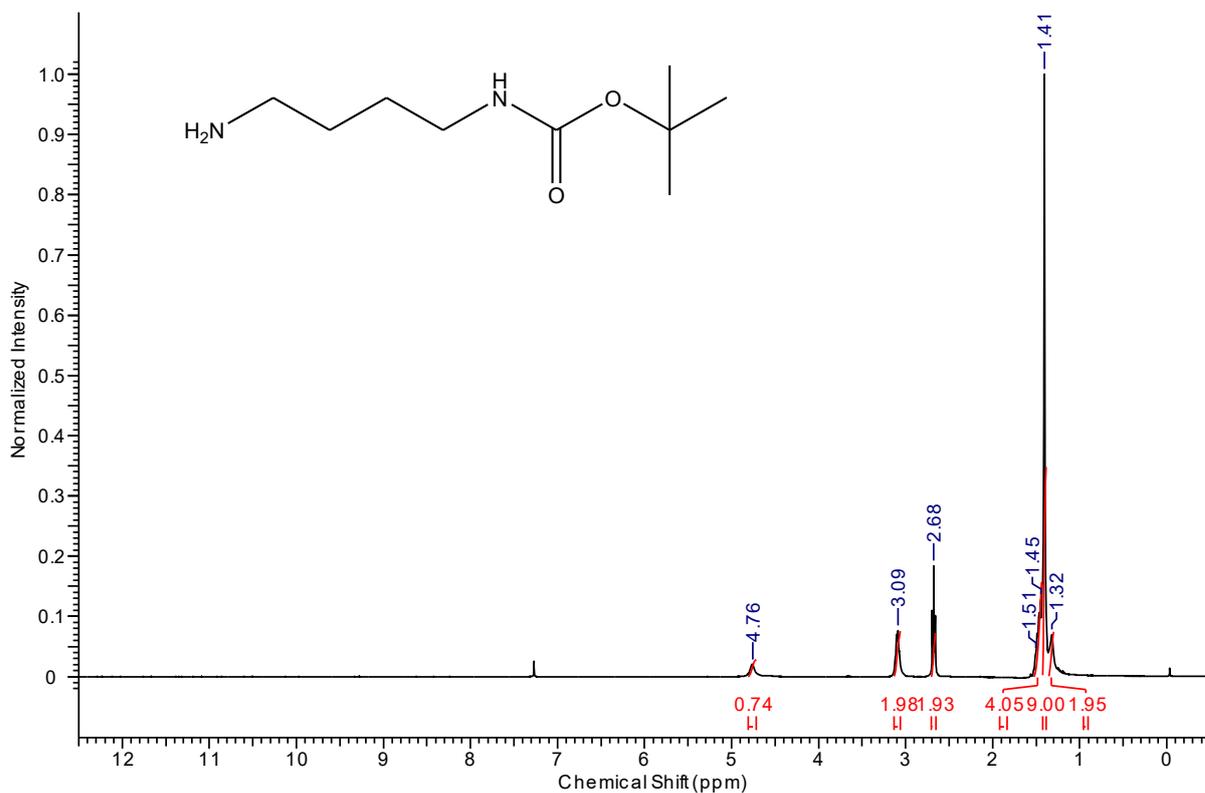
Figura 44. Espectro na região no infravermelho do composto (**13**) em RTA.



Fonte: Próprio autor.

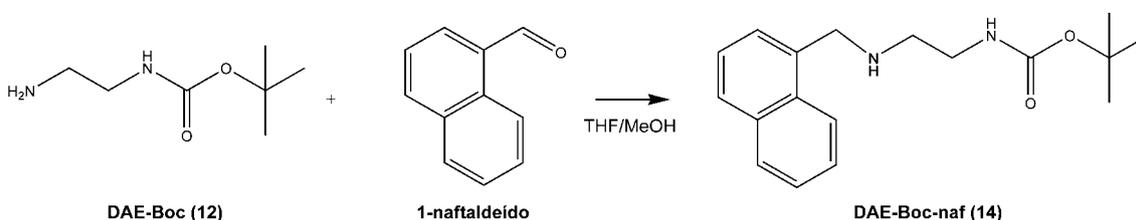
IV (RTA), em cm⁻¹: $\nu(\text{C-H})$ 2978-2864; $\nu(\text{C=O})$ 1685-1686; $\nu(\text{N-H})$ 1517; $\nu(\text{C-N})$ 1362,1242; $\nu(\text{C-O})$ 1167.

Figura 45. Espectro de RMN ^1H em 400 MHz para o composto (**13**). Solvente: CDCl_3 .



Fonte: Próprio autor.

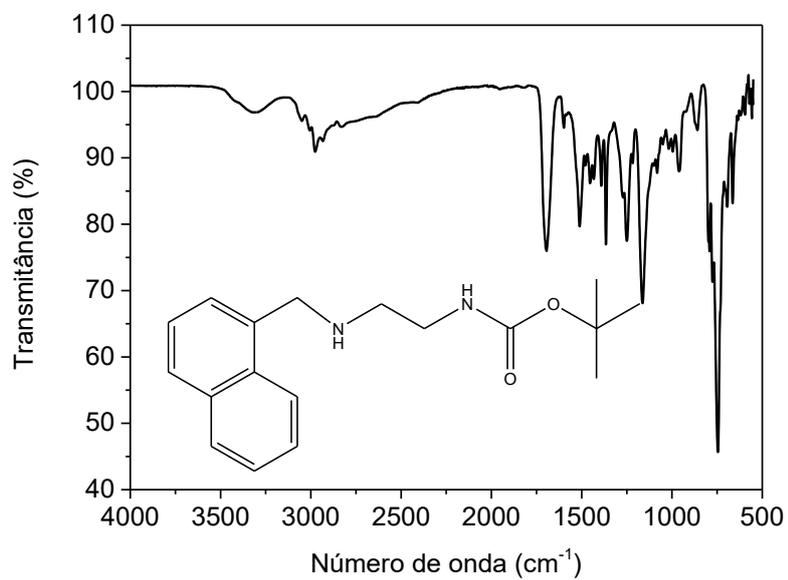
RMN ^1H - δ (400 MHz; CDCl_3), em ppm: 1,32 (s, 2H, NH); 1,41 (s, 9H, CH₃); 1,45-1,51 (m, 4H, CH₂); 2,68 (t, 2H, CH₂, J 6,7 Hz); 3,02 (m, 2H, CH₂); 4,76 (s, NH).

4.3.15 DAE-Boc-naf - 2-(naftalen-1-ilmetilamino)etilcarbamato de *terc*-butila (**14**)**Esquema 15.** Síntese do composto (**14**)

Fonte: Próprio autor.

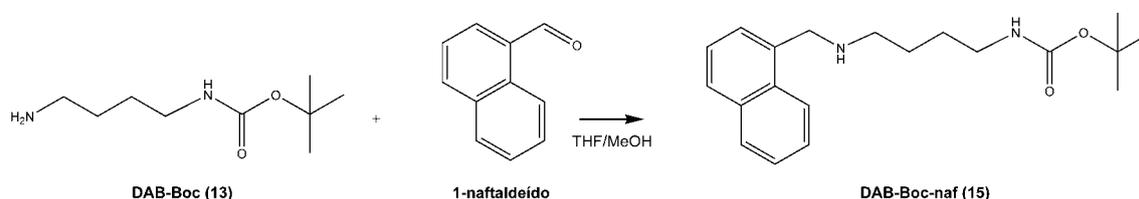
Em um balão de 125 mL contendo uma solução em THF de 1- naptaldeído (1 mL; 7,4 mmol; 156,18 g mol⁻¹) foram adicionados gota a gota, 0,98 g (7,4 mmol; 132,12 g mol⁻¹) do composto (**12**) previamente dissolvido em CH₃OH. O sistema permaneceu sob agitação, a temperatura ambiente por uma noite. Em seguida, NaBH₄ (0,28 g; 7,4 mmol; 37,83 g mol⁻¹) foi adicionado em pequenas porções, sob agitação, durante 2 h. Após esse período, HCl 4M foi adicionado até que o pH estivesse em torno de 5 e a mistura permaneceu sob agitação durante mais 1 h. O pH foi então elevado até 10 e o solvente foi removido em rotaevaporador, restando um óleo no balão. O produto (**14**) foi isolado e caracterizado apenas por espectroscopia no infravermelho, para fins de acompanhamento da reação (Figura 46).

Figura 46. Espectro na região no infravermelho do composto (**14**) em RTA.



Fonte: Próprio autor.

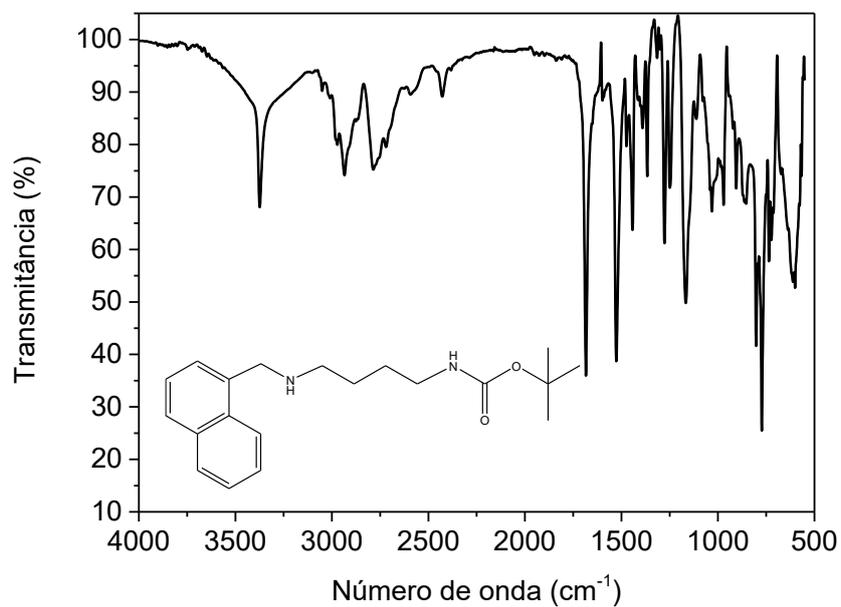
IV (RTA), em cm⁻¹: $\nu(\text{O-H})$ 3365, $\nu(\text{C-H})$ 3047-2931, $\nu(\text{C=O})$ 1694, $\nu(\text{N-H})$ 1507, $\nu(\text{C-N})$ 1364, $\nu(\text{C-O})$ 1162, $\delta(\text{C-H})$ 743

4.3.16 DAB-Boc-naf - 4-(naftalen-1-ilmetilamino)butilcarbamato de *terc*-butila (**15**)**Esquema 16.** Síntese do composto (**15**)

Fonte: Próprio autor.

Em um balão de 125 mL contendo uma solução em THF de 1- naptaldeído (1,2 mL; 8,7 mmol; 156,18 g mol⁻¹) foram adicionados gota a gota, 0,98 g (8,7 mmol; 154,15 g mol⁻¹) do composto (**13**) previamente dissolvido em CH₃OH. O sistema permaneceu sob agitação, a temperatura ambiente por uma noite. Em seguida, NaBH₄ (0,33 g; 8,7 mmol; 37,83 g mol⁻¹) foi adicionado em pequenas porções, sob agitação, durante 2 h. Após esse período, HCl 4M foi adicionado até que o pH estivesse em torno de 5 e a mistura permaneceu sob agitação durante mais 1 h. O pH foi então elevado até 10 e o solvente foi removido em rotaevaporador, restando um óleo no balão. O produto (**15**) foi isolado e caracterizado apenas por espectroscopia no infravermelho, para fins de acompanhamento da reação (Figura 47).

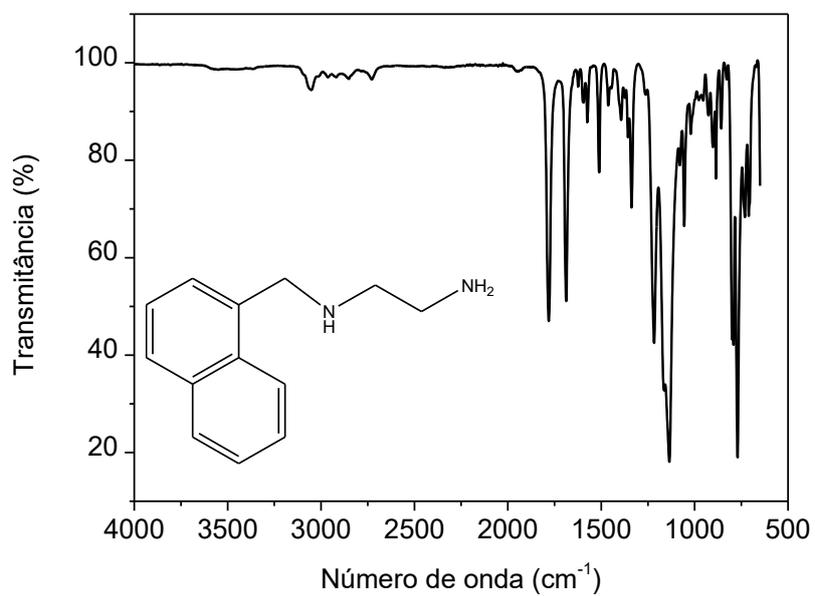
Figura 47. Espectro na região no infravermelho do composto (**15**) em RTA.



Fonte: Próprio autor.

IV (RTA), em cm⁻¹: $\nu(\text{O-H})$ 3365, $\nu(\text{C-H})$ 2932-2784, $\nu(\text{C=O})$ 1685, $\nu(\text{N-H})$ 1526, $\nu(\text{C-N})$ 1364, $\nu(\text{C-O})$ 1166, $\delta(\text{C-H})$ 777.

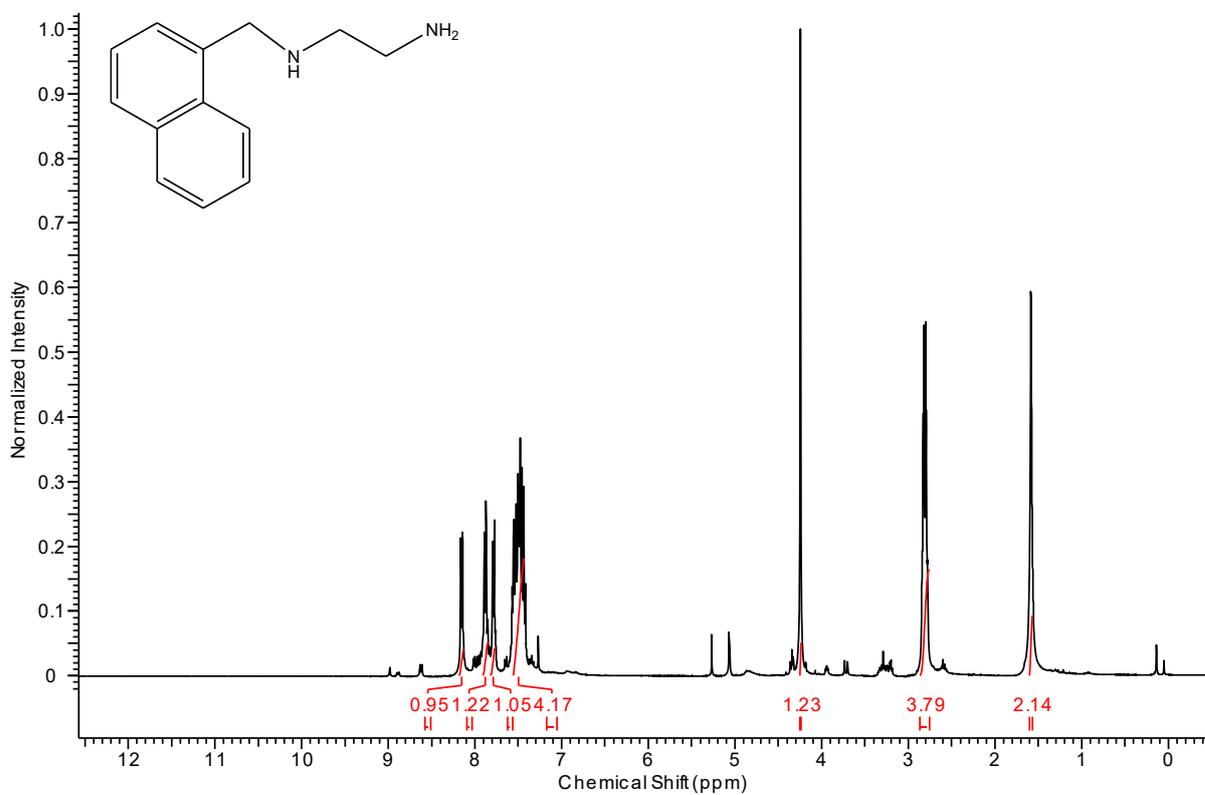
Figura 48. Espectro na região no infravermelho do composto (**16**) em RTA.



Fonte: Próprio autor.

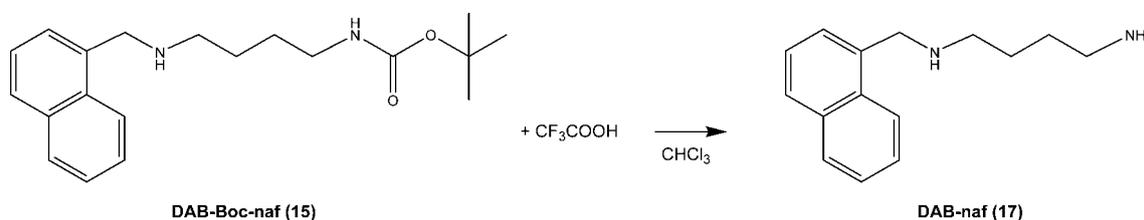
IV (RTA), em cm⁻¹: ν (C-H) 3054-2727; ν (C=O) 1777-1686; ν (C-O) 1214-1131; δ (C-H) 794-766.

Figura 49. Espectro de RMN ^1H em 400 MHz para o composto (**16**). Solvente: CDCl_3



Fonte: Próprio autor.

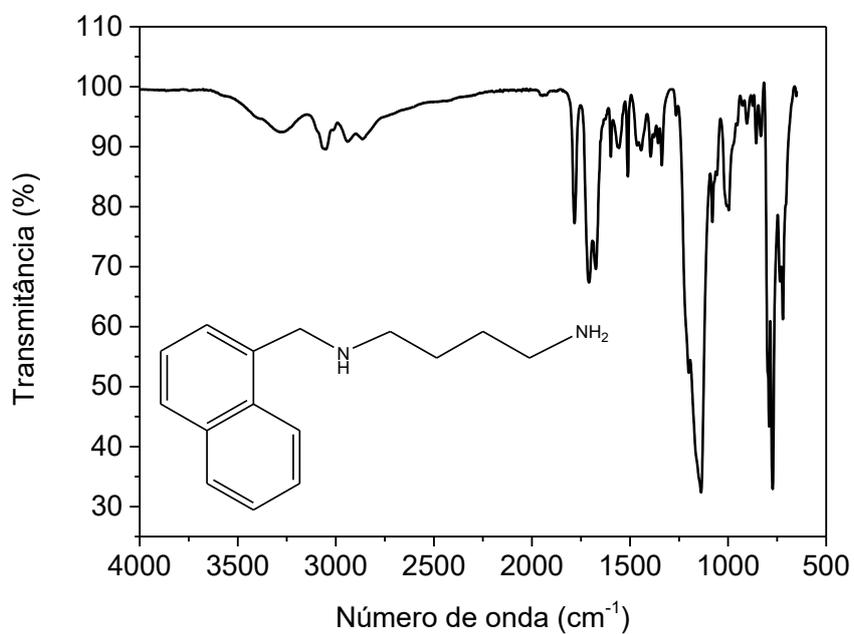
RMN ^1H - δ (400 MHz; CDCl_3), em ppm: 1,59 (s, 2H, NH_2); 2,79-2,83 (m, 4H, CH_2); 4,24 (s, 1H, NH); 7,42-7,57 (m, 4H, CHar); 7,78 (m, 1H, CHar); 8,15 (m, 1H, CHar).

4.3.18 DAB-naf - N-(naftalen-1-ilmetil)butano-1,4-diamina (**17**)**Esquema 18.** Síntese do composto (**17**)

Fonte: Próprio autor.

Em um balão de 125 mL foram dissolvidos 1,41 g (4 mmol; 328,22 g mol⁻¹) do composto (**15**) em CH₂Cl₂, e resfriados a 0 °C com banho de gelo. Logo em seguida, CF₃COOH (4 mL) previamente dissolvido em 10 mL de CH₂Cl₂ foi adicionado lentamente (gota a gota) à solução. O sistema permaneceu então, sob agitação a temperatura ambiente por 2 h. Após esse período, o solvente foi removido a pressão reduzida e lavado com CH₂Cl₂ (4 x 50 mL). Em seguida, a solução foi transferida para um funil de extração, onde foi lavada com água destilada pura (1 x 50 mL) e com solução aquosa de NaOH 2M (5 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e o solvente removido em rotaevaporador. Obtiveram-se 0,71g do composto (**17**) (3,12 mmol; 228,16 g mol⁻¹), com rendimento de 75% em relação ao composto (**15**). O composto (**17**) foi caracterizado por IV e RMN 1H (Figuras 50 e 51).

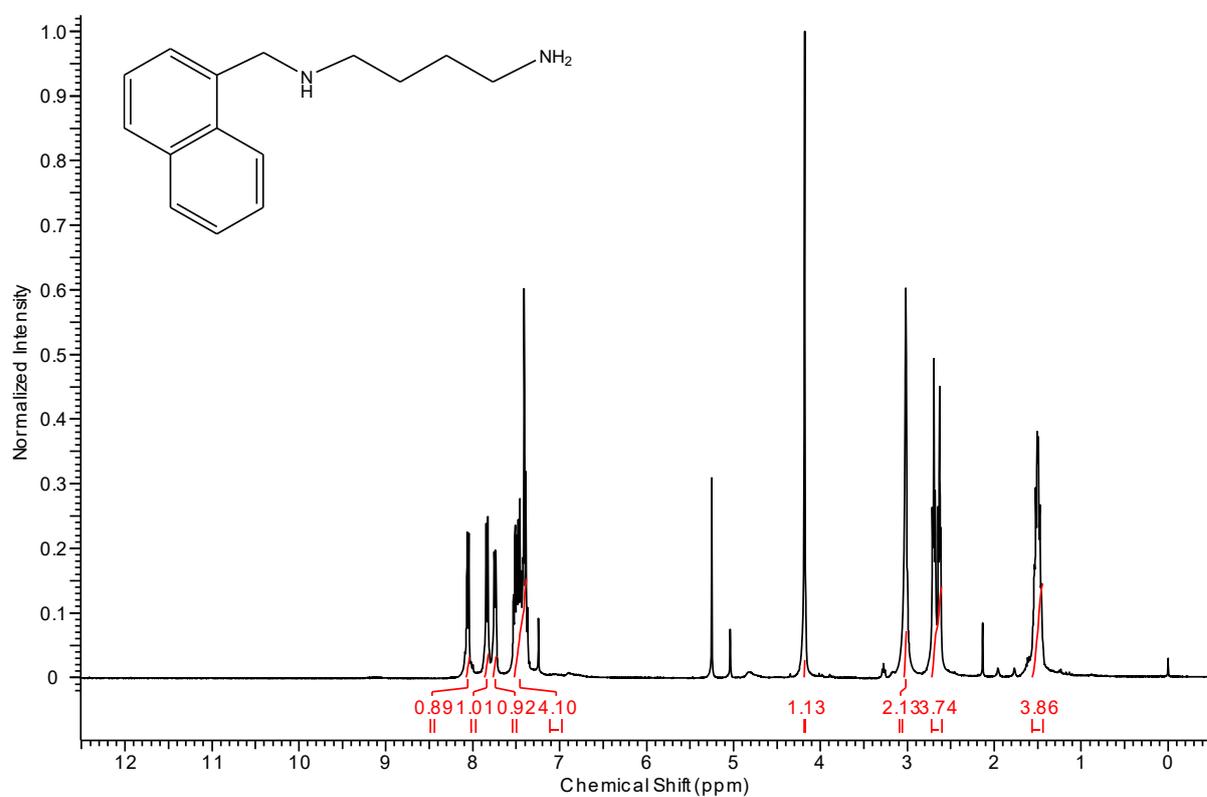
Figura 50. Espectro na região no infravermelho do composto (**17**) em RTA.



Fonte: Próprio autor.

IV (RTA), em cm⁻¹: ν (C-H) 3053-2863; ν (C=O) 1777-1671; ν (C-O) 1128; δ (C-H) 791-771.

Figura 51. Espectro de RMN ^1H em 400 MHz para o composto (**17**). Solvente: CDCl_3 .

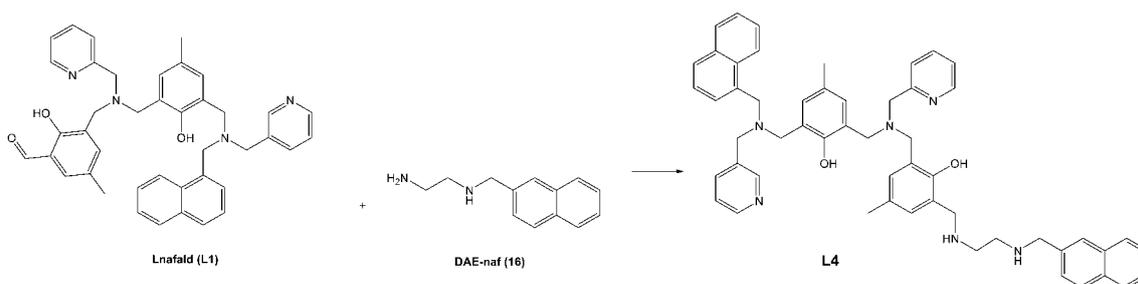


Fonte: Próprio autor.

RMN ^1H - δ (400 MHz; CDCl_3), em ppm: 1,44-1,56 (m, 4H, CH_2); 2,60-2,72 (dt, 4H, CH_2 , J 26,44; 7,05 Hz); 3,02 (s, 2H, NH_2); 4,18 (s, 1H, NH); 7,38-7,53 (m, 4H, CHar); 7,74 (m, 1H, CHar); 7,82 (m, 1H, CHar); 8,05 (m, 1H, CHar).

4.3.19 L2N2 - 2-(((2-hidroxi-5-metil-3-(((naftalen-1-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)methyl)benzil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((2-(naftalen-2-ilmetilamino)etilamino)metil)fenol) – **L4**

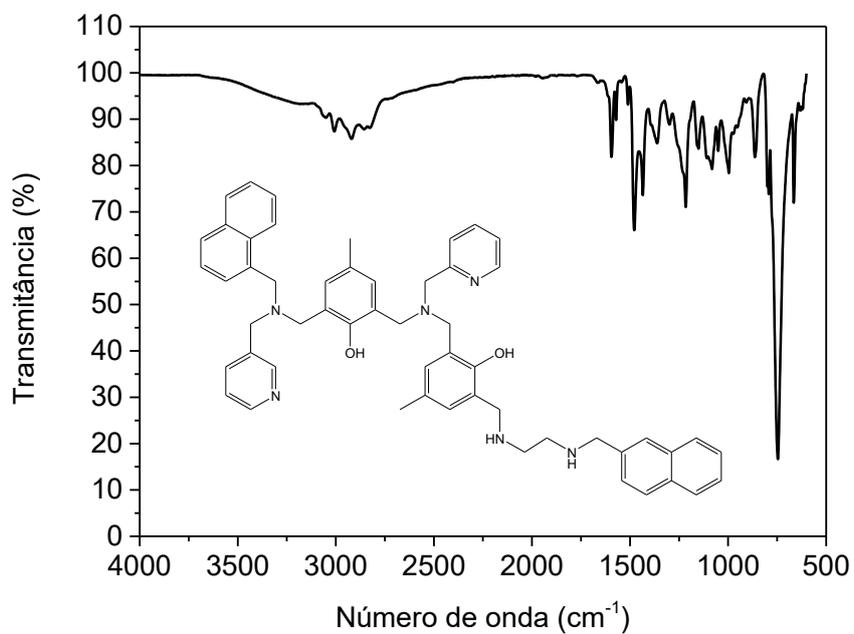
Esquema 19. Síntese do ligante **L4**



Fonte: Próprio autor.

Adicionou-se, gota a gota, de **L1** (2 mmol; 636,31 g mol⁻¹) previamente dissolvido em 50 mL de metanol, sobre uma solução de 50 mL de metanol contendo o composto (**16**) (1,5 mmol; 200,13 g mol⁻¹). Após total adição do aldeído, a solução adquiriu uma coloração alaranjada e foi deixada sob refluxo em argônio durante 5 dias. Após esse período, 1,5 mmol de NaBH₄ (0,33 g; 8,7 mmol; 37,83 g mol⁻¹) foram adicionados lentamente à solução resfriada à 0 °C e sob agitação durante 2 h. O solvente foi rotaevaporado e adicionou-se CH₂Cl₂ ao óleo. A solução obtida foi extraída com NH₄Cl (3x40 mL), H₂O (1x40 mL) e NaHCO₃ (3x40 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada e rotaevaporada, obtendo-se um óleo alaranjado, que após seco em bomba de alto vácuo, torna-se um sólido levemente amarelado (1,05 g; 1,28 mmols; 821,06 g mol⁻¹; 85% em relação a **L1**). O composto **L4** foi caracterizado por IV e RMN ¹H (Figuras 52 e 53).

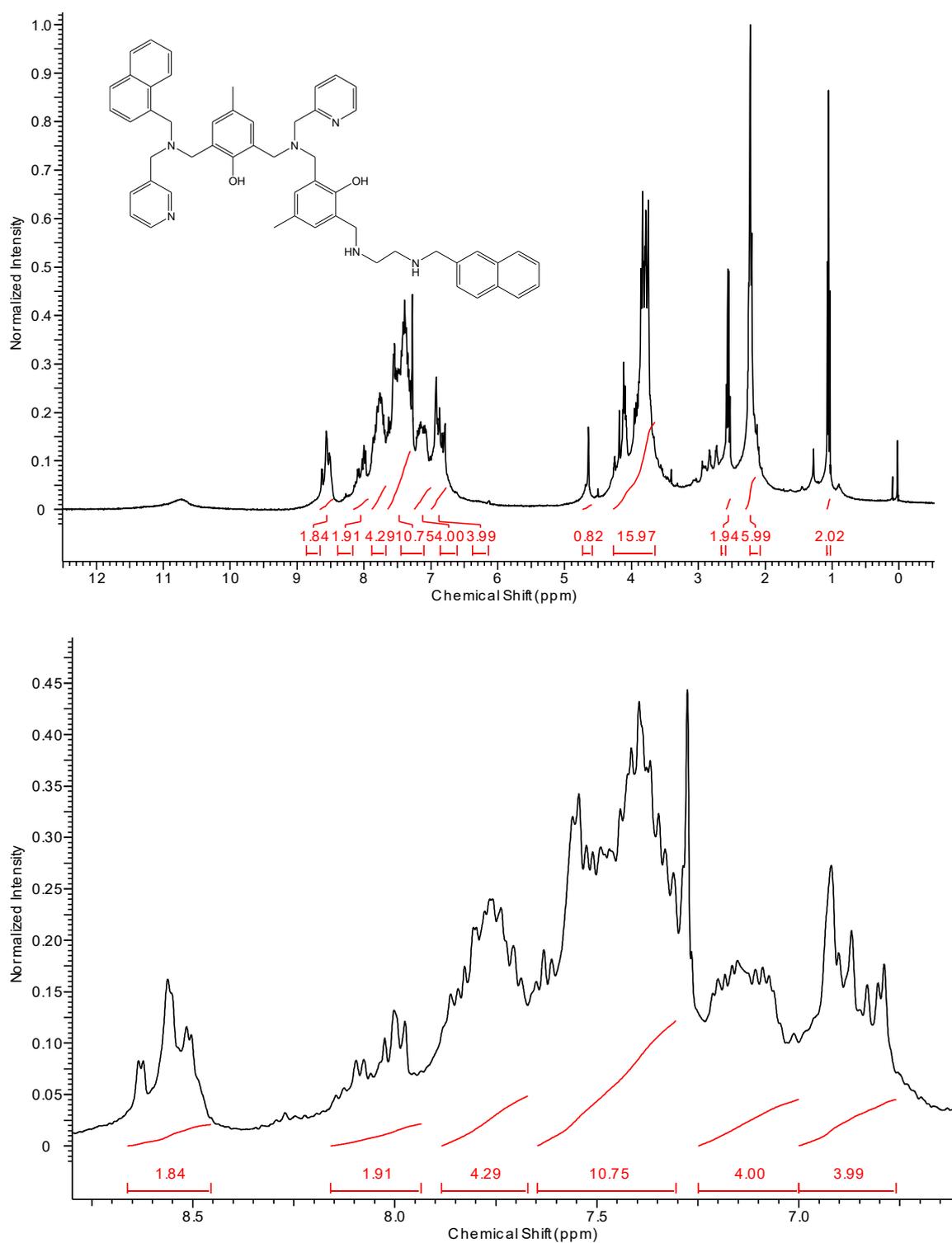
Figura 52. Espectro na região no infravermelho do composto L4 em RTA.



Fonte: Próprio autor.

IV (RTA), em cm⁻¹: ν (C-H_{Ar} e C-H_{Alif}) 3054-2804; ν (C=N e C=C) 1588-1433-1369; ν (C-O_{fenol}) 1294,1225; ν (C-N) 1150-1109; δ (C-H_{Ar}) 995-753.

Figura 53. Espectro de RMN ^1H em 400 MHz para o composto (**L4**). Solvente: CDCl_3 .

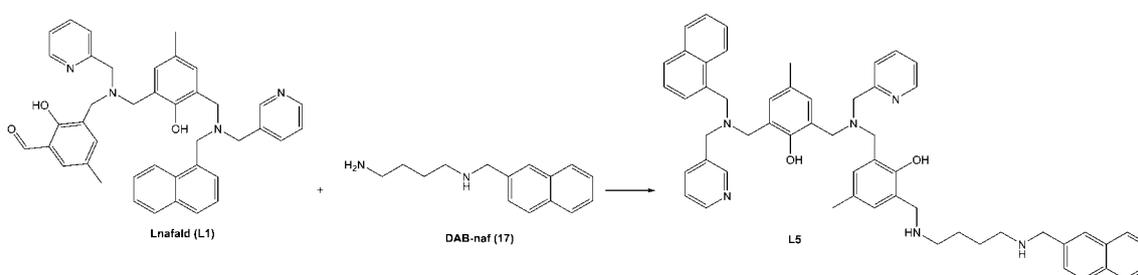


Fonte: Próprio autor.

RMN ^1H - δ (400 MHz; CDCl_3), em ppm: 1,05 (t, 2H, CH_2 , J 7,1 Hz); 2,22 (m, 6H, CH_3); 2,55 (q, 2H, CH_2 , J 7,1; 7,1 Hz); 3,65-4,27 (m, 16H, NH_2); 4,64 (s, 1H, NH ou OH); 6,76-8,16 (m, 24H, CHar); 8,49-8,65 (m, 2H, CHar).

4.3.20 L2N4 - 2-(((2-hidroxi-5-metil-3-(((naftalen-1-ilmetil)(piridin-3-ilmetil)amino)methyl)benzil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-((4-(naftalen-2-ilmetilamino)butilamino)metil)fenol – **L5**

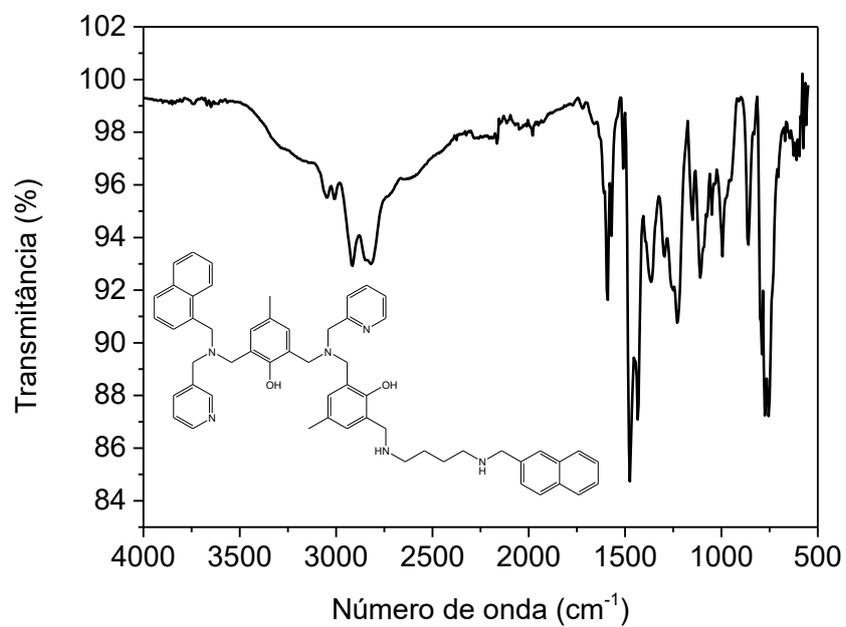
Esquema 20. Síntese do ligante **L5**



Fonte: Próprio autor.

Adicionou-se, gota a gota, de **L1** (2 mmol; 636,31 g mol $^{-1}$) previamente dissolvido em 50 mL de metanol, sobre uma solução de 50 mL de metanol contendo do composto (**17**) (1,5 mmol; 228,16 g mol $^{-1}$). Após total adição do aldeído, a solução adquiriu uma coloração alaranjada e foi deixada sob refluxo e argônio durante 5 dias. Após esse período, 1,5 mmol de NaBH_4 (0,33 g; 8,7 mmol; 37,83 g mol $^{-1}$) foram adicionados lentamente à solução resfriada (0 °C) e sob agitação durante 2 h. O solvente foi rotaevaporado e adicionou-se CH_2Cl_2 ao óleo obtido. A solução foi extraída com NH_4Cl (3x40 mL), H_2O (1x40 mL) e NaHCO_3 (3x40 mL), seca com Na_2SO_4 , filtrada e rotaevaporada, obtendo-se um óleo alaranjado, que após seco em bomba de alto vácuo, torna-se um sólido levemente amarelado (1,22 g; 1,44 mmols; 849,11 g mol $^{-1}$; 96% em relação a **L1**). O composto **L5** foi caracterizado por IV e RMN ^1H (Figuras 54 e 55).

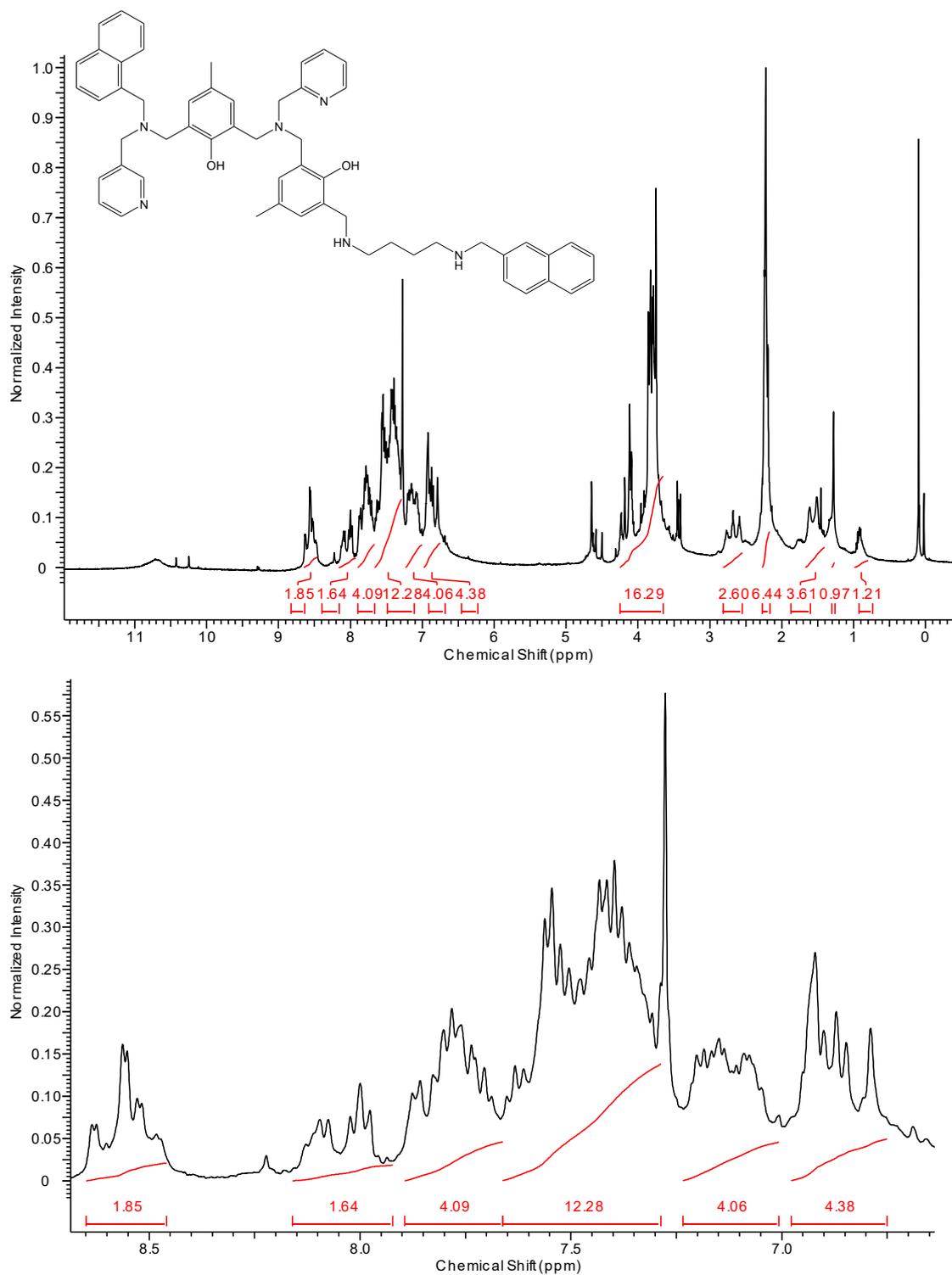
Figura 54. Espectro na região no infravermelho do composto **L5** em RTA.



Fonte: Próprio autor.

IV (RTA), em cm⁻¹: ν (C-H_{Ar} e C-H_{Alif}) 3049-2815; ν (C=N e C=C) 1594-1425-1360; ν (C-O_{fenol}) 1296,1226; ν (C-N) 1146-1108; δ (C-H_{Ar}) 994-754.

Figura 55. Espectro de RMN ^1H em 400 MHz para o composto (**L5**). Solvente: CDCl_3 .

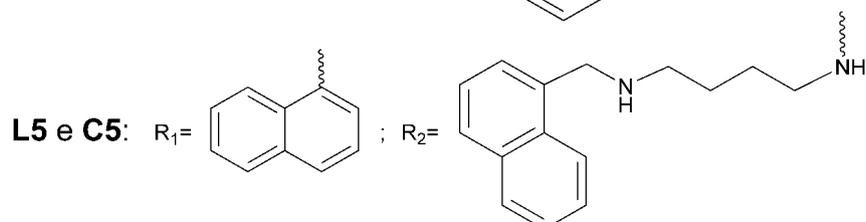
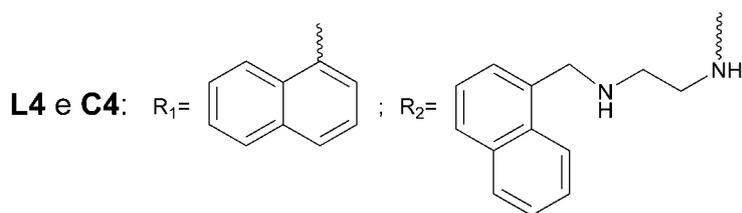
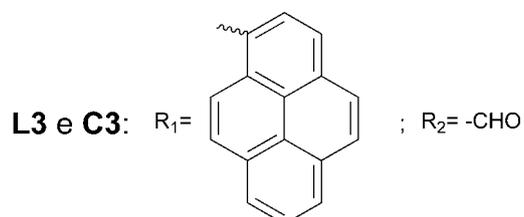
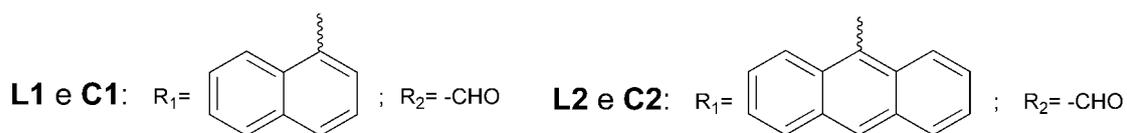
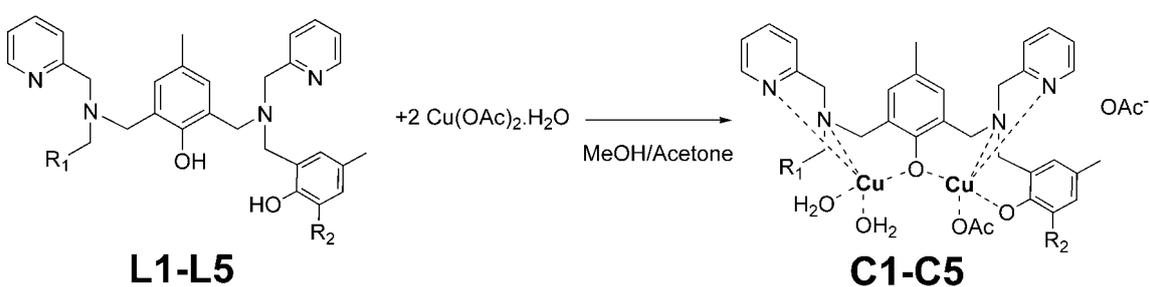


Fonte: Próprio autor.

RMN ^1H - δ (400 MHz; CDCl_3), em ppm: 0,94 (m, 2H, CH_2); 1,51-1,60 (m, 4H, CH_2); 2,22 (m, 6H, CH_3); 2,58-2,77 (m, 2H, CH_2); 3,69-4,27 (m, 16H, CH_2); 4,64 (s, 1H, NH ou OH); 6,77-8,16 (m, 24H, CHar); 8,45-8,66 (m, 2H, CHar).

4.3.21 Síntese geral dos complexos **C1-C5**

Esquema 21. Síntese geral dos complexos de **C1** a **C5**



Fonte: Próprio autor.

Em um béquer contendo 10mL de metanol foram dispersados 0,4 mmol de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Em outro béquer, 0,2 mmol do respectivo ligante foram dissolvidos em 10 mL de acetona. A suspensão contendo o metal foi adicionada aos poucos sobre a mistura contendo o ligante, sob agitação a 40 °C. A mistura inicialmente marrom, tornou-se verde, conforme a formação do complexo e o deslocamento de equilíbrio. A reação foi finalizada quando não havia mais precipitado. A mistura foi filtrada para retirar possíveis impurezas e submetida a evaporação em estufa de cristalização a 25 °C. Após 3 dias, cristais do composto (**C1**) adequados para análise de difração de raios X foram obtidos. Os compostos de (**C2**) até (**C5**) foram apenas obtidos em forma de pó. As caracterizações para tais compostos seguem descritas e discutidas na próxima seção. As análises elementares foram realizadas somente para os compostos de (**C1**) a (**C3**) e seguem descritas abaixo.

(**C1**) – Análise elementar: $\text{C}_{41}\text{H}_{38}\text{Cu}_2\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 4 \text{H}_2\text{O} \cdot 2 \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$, Anal.: experimental (calculado): C, 56,52 (56,77); H, 5,29 (5,51); N, 5,5 (5,89)%, ESI-MS, m/z : 791,14 [100%], 819,17 [17,7%], 777,16 [10,4%].

(**C2**) - Análise elementar: $\text{C}_{45}\text{H}_{40}\text{Cu}_2\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O} \cdot 2 \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$, Anal.: experimental (calculado): C, 55,70 (55,73); H, 5,39 (5,73); N, 4,62 (5,30)%, ESI-MS, m/z : 841,19 [100%], 827,17 [24,5%], 869,18 [16,5%], 881,18 [7,1%].

(**C3**) - Análise elementar: $\text{C}_{47}\text{H}_{40}\text{Cu}_2\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O} \cdot 2 \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$, Anal.: experimental (calculado): C, 59,17 (58,67); H, 5,05 (5,41); N, 4,92 (5,37)%, ESI-MS, m/z : 865,19 [100%], 893,18 [18,2%], 905,20 [6,2%], 851,17 [7,5%].

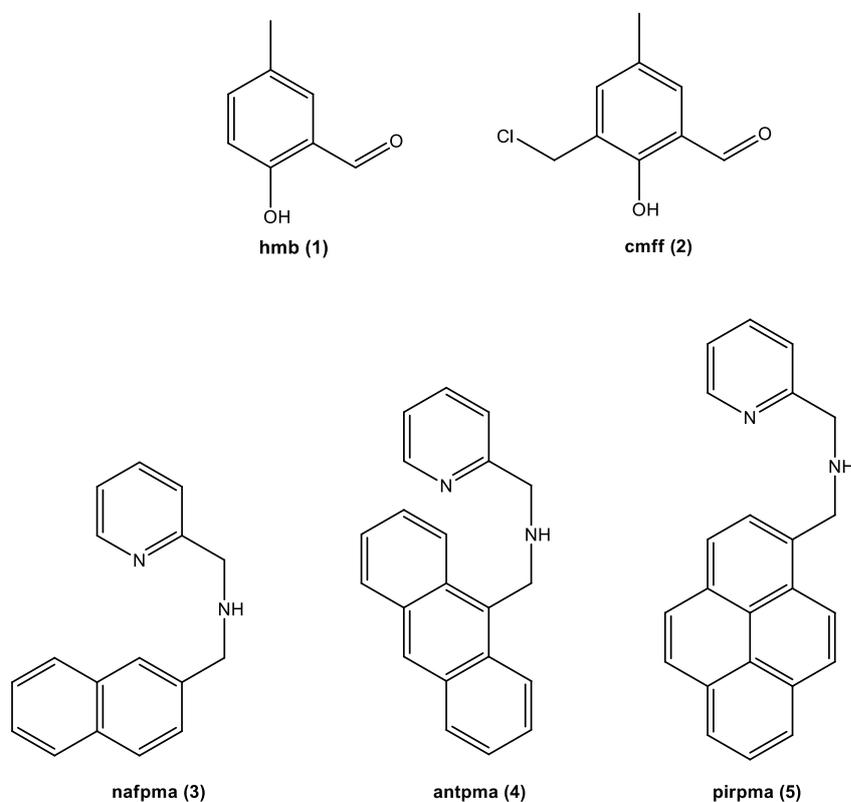
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Ligantes L1 a L5

Os compostos **(1)** e **(2)** são frequentemente sintetizados e caracterizados no grupo de pesquisa (THOER, DENIS, DELMAS, GASET; 1988). Já os compostos modificados com HPAs de **3** a **11** foram devidamente sintetizados e caracterizados por RMN ^1H e IV, conforme as respectivas descrições prévias e discussões abaixo. Os compostos modificados nas etapas de **12** a **17** foram sintetizados e caracterizados de forma semelhante ao descrito pela literatura (OSÓRIO, 2012; CAMARGO, 2013).

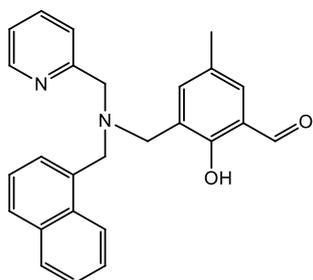
Os ligantes de **L1** a **L3** foram caracterizados por ponto de fusão, RMN ^1H , RMN ^{13}C , IV, análise elementar de CHN e espectrometria de massas. Os ligantes **L4** e **L5** foram caracterizados por ponto de fusão, RMN ^1H , IV e espectrometria de massas. As Figuras 56, 57 e 58 abaixo trazem um resumo das estruturas propostas para os compostos de **(1)** a **(5)**, **(6)** a **(17)**, e **L1** a **L5**, respectivamente.

Figura 56. Estrutura dos compostos de **(1)** a **(5)**.

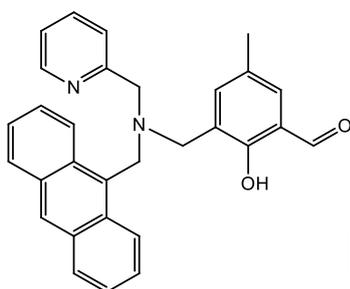


Fonte: Próprio autor.

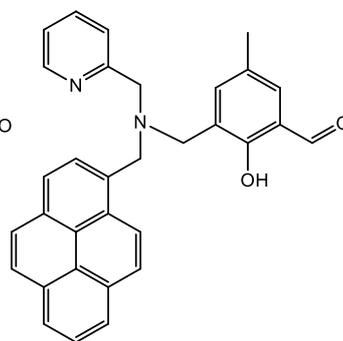
Figura 57. Estrutura dos compostos de (6) a (17).



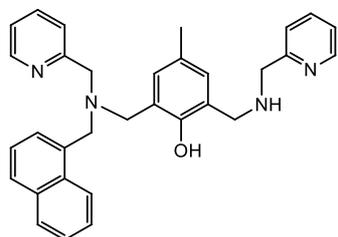
nafpmamff (6)



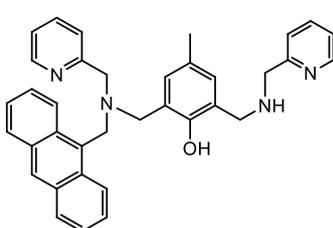
antpmamff (7)



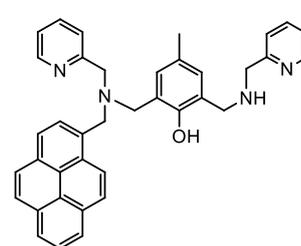
pirpmamff (8)



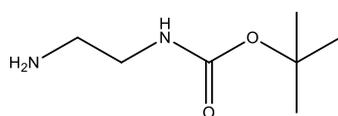
Hpy2naf (9)



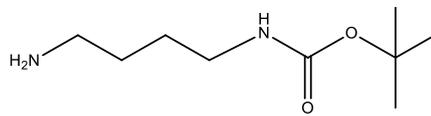
Hpy2ant (10)



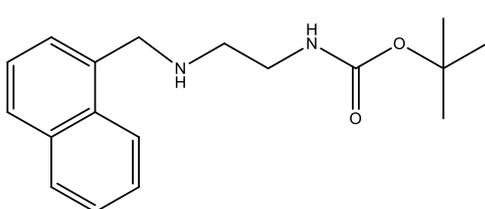
Hpy2pir (11)



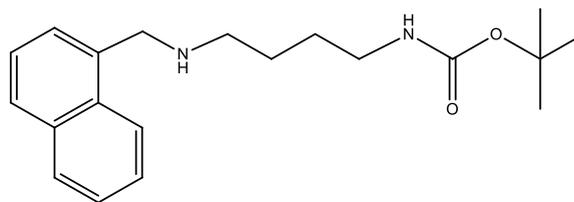
DAE-Boc (12)



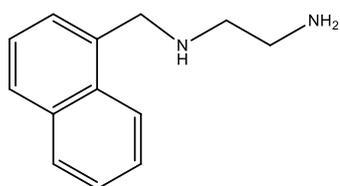
DAB-Boc (13)



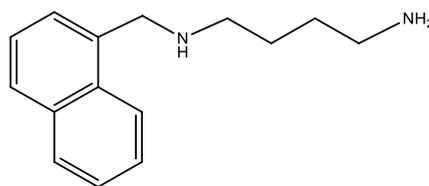
DAE-Boc-naf (14)



DAB-Boc-naf (15)



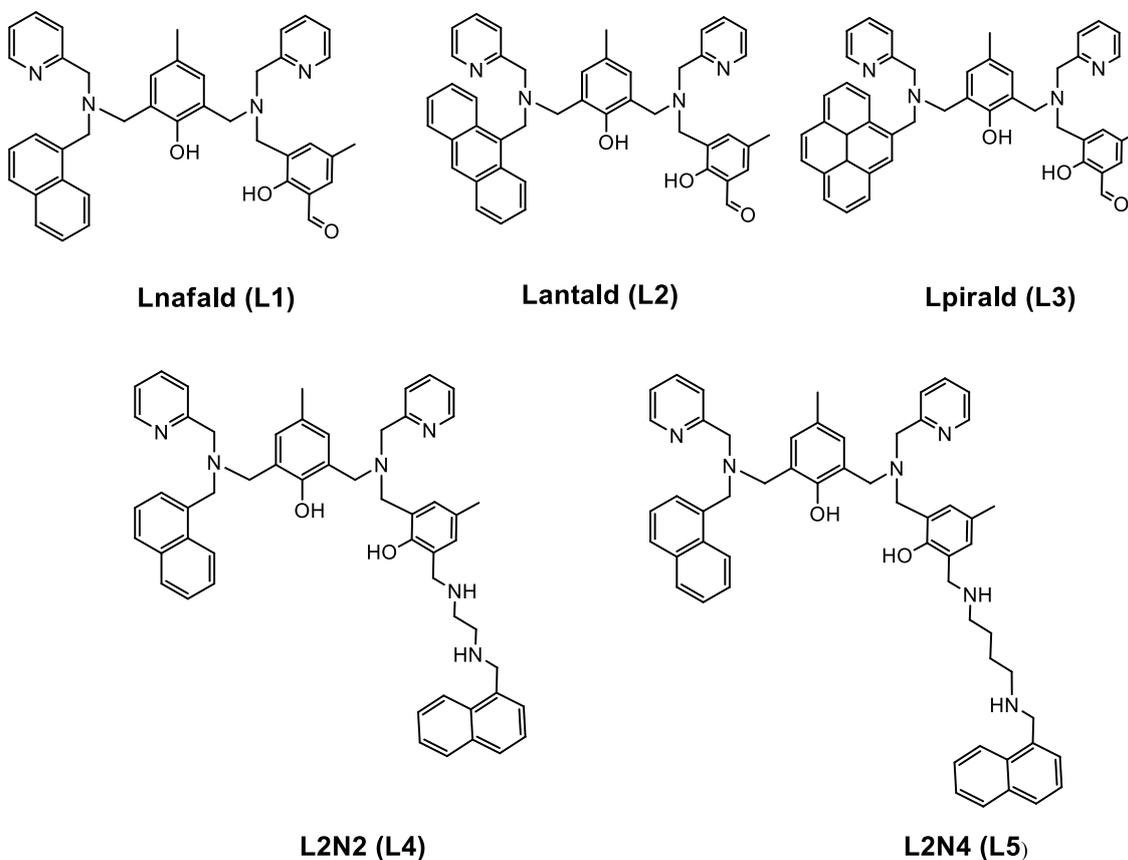
DAE-naf (16)



DAB-naf (17)

Fonte: Próprio autor.

Figura 58. Estrutura dos compostos de L1 a L5.



Fonte: Próprio autor.

5.1.1 Espectroscopia na região do infravermelho

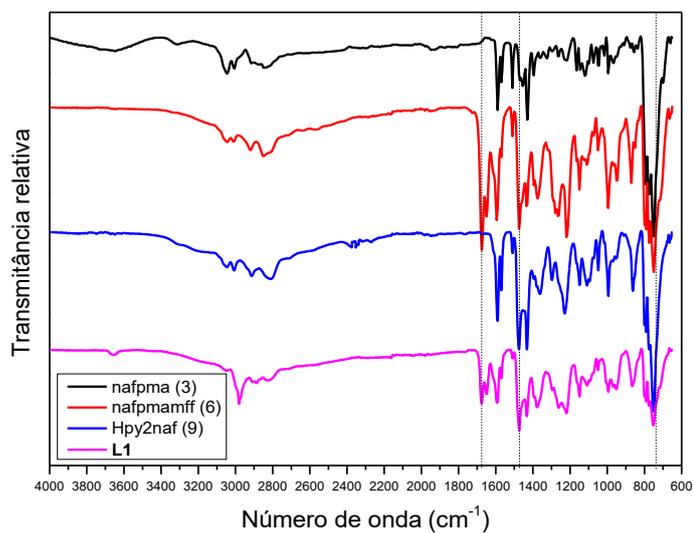
Os espectros de infravermelho compilados em etapas, referentes a todos os ligantes seguem descritos pelas Figuras 59 a 62. Os espectros estão dispostos de tal forma que suas transmitâncias tenham valores arbitrários, para fins de visualização.

As principais bandas na região do infravermelho para os ligantes foram caracterizadas e atribuídas segundo a literatura (NAKAMOTO, 1977; PAVIA 2015). Observa-se em todos os espectros, uma sistemática muito semelhante quanto ao deslocamento e surgimento ou desaparecimento de bandas características dos compostos de interesse. Tomando como referência o exemplo do ligante bidentado (3) (nafpma), Figura 59, pode-se verificar a presença de bandas de estiramentos axiais

característicos de ligações N-H de aminas secundárias em 3302 cm^{-1} , ligações C-H em carbonos alifáticos e/ou aromáticos na região entre 3054 e 2806 cm^{-1} , ligações C=N e C=C entre 1592 e 1428 cm^{-1} , ligação C-N em 1146 cm^{-1} e uma banda importante característica de estiramento C-H contidas em HPAs em 772 cm^{-1} , que sobrepõe outras bandas na região da impressão digital do espectro. Após a síntese do composto **(6)** (nafpmamff), Figura 59, houve um aparecimento de uma banda em 1676 cm^{-1} que pode ser caracterizada como o grupamento aldeído, indicando a formação do composto desejado (ver Tabela 4). Na próxima etapa, após uma aminação redutiva, a banda referente ao aldeído passa a não ser mais detectada, dando lugar ao aumento em porcentagem de transmitância de bandas anteriormente atribuídas a ligações C=N e C=C, o que está de acordo com a estrutura proposta **(9)**. Por fim, no espectro de **L1** (Figura 59), uma nova banda em 1678 cm^{-1} referente a grupamentos carbonila aparece após a substituição nucleofílica de **(9)** a outra unidade de cmff **(2)**. Os compostos envolvidos nas rotas sintéticas de **L2** e **L3** apresentaram o mesmo comportamento dos espectros na região do infravermelho, representados pelas Figuras 60 e 61.

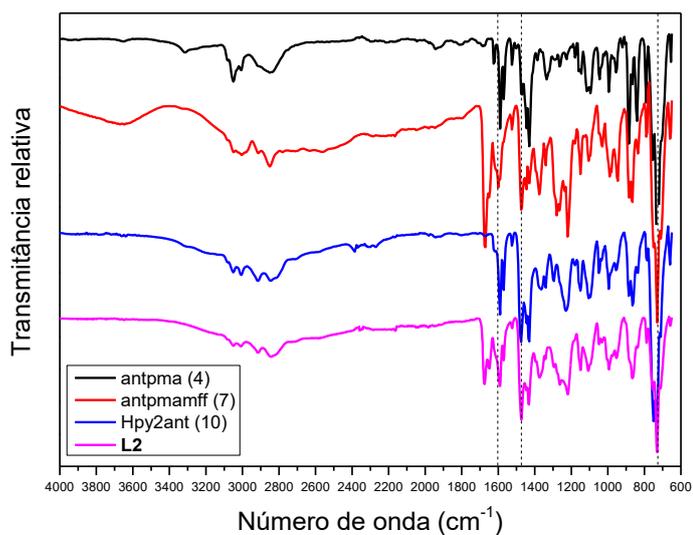
Para os ligantes **L4** e **L5** (Figura 62), os espectros se assemelham muito ao obtido para **L1**, exceto no desaparecimento da banda em 1678 cm^{-1} , que foi atribuída como sendo ao estiramento axial da ligação C=O no grupo aldeído.

Figura 59. Espectros na região do IV em RTA para os compostos **3**, **6**, **9** e **L1**.



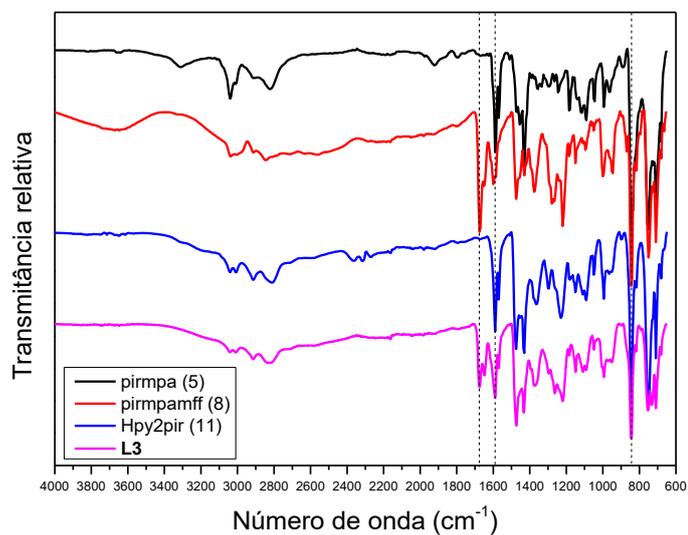
Fonte: Próprio autor.

Figura 60. Espectros na região do IV em RTA para os compostos **4**, **7**, **10** e **L2**.



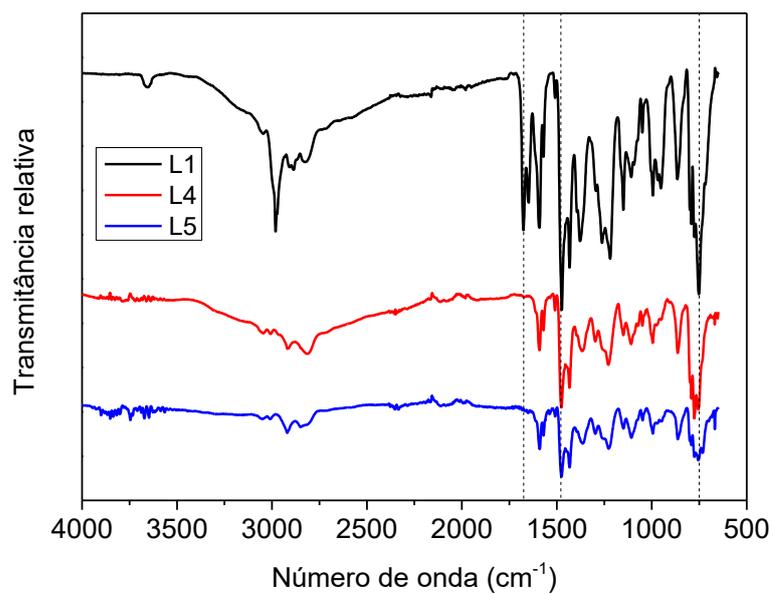
Fonte: Próprio autor.

Figura 61. Espectros na região do IV em RTA para os compostos **5**, **8**, **11** e **L3**.



Fonte: Próprio autor.

Figura 62. Espectros na região do IV em RTA para os compostos **L1**, **L4** e **L5**.



Fonte: Próprio autor.

Os espectros de RMN ^1H foram obtidos para todos os compostos e são condizentes com as estruturas propostas. A presença dos HPAs é observada em todos os espectros e, conforme o aumento estrutural da molécula, uma maior sobreposição de sinais é vista.

Resumidamente, mais uma vez a sistemática é conduzida e para o ligante bidentado nafpma (**3**) tem-se 4H alifáticos, 4H aromáticos referentes a piridina e mais 7H aromáticos do naftaleno substituído. O mesmo acontece com os ligantes similares antpma (**4**) e pirmsa (**5**), com alteração apenas nas integrais referentes aos hidrogênios dos anéis condensados. Os espectros destes compostos foram previamente apresentados nas Figuras 16, 18 e 20.

Para os compostos (**6**), (**7**) e (**8**), há o forte indício da substituição nucleofílica dos ligantes bidentados anteriores em uma unidade de cmff (**2**), comprovado pela presença do sinal com integral equivalente a 1 acima de 10 ppm, que pode ser caracterizado como um hidrogênio pertencente a uma função aldeído. Além disso, surgem também os sinais dos hidrogênios dos anéis do fenol da unidade cmff, o que corrobora com a obtenção dos compostos citados. Os espectros e suas respectivas Atribuições foram apresentados previamente nas Figuras 22, 24 e 26.

A aminação redutiva dos compostos de (**6**) a (**8**), para formar os compostos de (**9**) a (**11**), pode ser comprovada por duas mudanças nos espectros de RMN ^1H : tanto pelo desaparecimento do sinal do hidrogênio ligado a carbonila do grupo aldeído, mas também pelo aumento das integrações dos sinais aromáticos e também dos alifáticos, justificado pelo acréscimo de uma 2-aminometilpiridina. Os espectros dos compostos de (**9**) a (**11**) foram apresentados nas Figuras 28, 30 e 32.

Por fim, mais uma substituição nucleofílica foi realizada para obtenção dos compostos **L1** a **L3**. Como mais uma unidade de cmff (**2**) foi inserida na molécula, novamente tem-se a presença de um sinal de aldeído na região acima de 10 ppm, além dos hidrogênios aromáticos adicionais. Além disto, os espectros de RMN ^{13}C também mostram a presença de um sinal próximo a 192 ppm nos três compostos,

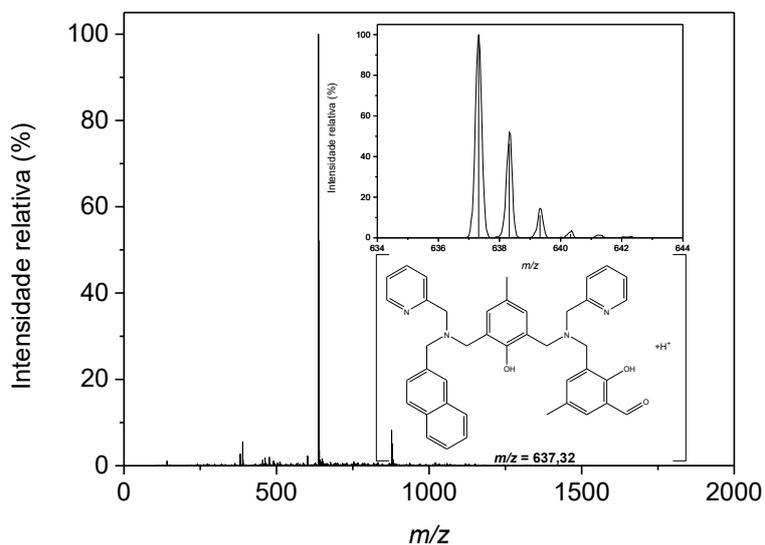
confirmando a presença do grupo aldeído nas moléculas de interesse (Figuras 34-35, 37-38, 40-41).

Devido ao grande número de hidrogênios presentes nas moléculas de **L4** e **L5**, os sinais de RMN ^1H foram parcialmente atribuídos (Figuras 53 e 55, respectivamente). Destaca-se, em comparação ao espectro de **L1**, a ausência do hidrogênio do grupo aldeído, o que novamente indica que a inserção de (**16**) ou (**17**) em **L1** via aminação redutiva foi realizada. Também é possível detectar a presença de sinais dos hidrogênios alifáticos das respectivas diaminas, bem como os hidrogênios dos grupos metila. A região aromática dos espectros destes ligantes foi altamente comprometida pela presença das duas unidades naftaleno (14H) em conjunto com os outros 12H aromáticos. Espectros de RMN ^{13}C , bem como técnicas de RMN 2D (COSY, HETCOR, DEPT) foram aplicadas aos compostos **L4** e **L5**, porém, sem a obtenção de espectros com resolução adequada para atribuição de sinais e acoplamentos.

5.1.2 Espectrometria de massas

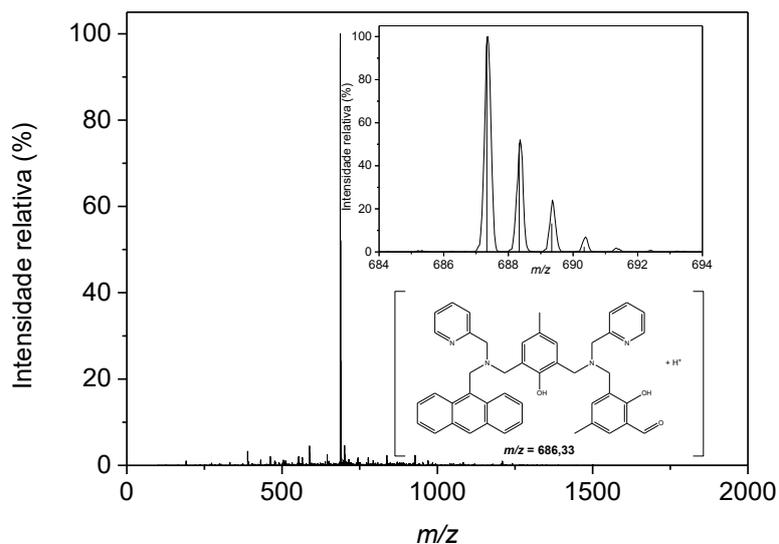
Os fragmentos referentes aos picos-base encontrados na espectrometria de massa para os ligantes de **L1** a **L5** foram caracterizados como as estruturas exatas dos respectivos ligantes protonados, todos como pico-base. Os espectros de massa na íntegra, bem como as ampliações destes fragmentos sobrepostos a sua respectiva distribuição isotópica seguem descritos pelas Figuras 63 a 67.

Figura 63. Espectro de ESI-MS Ion-Trap para o ligante **L1** e o fragmento proposto para $m/z = 637,32$.



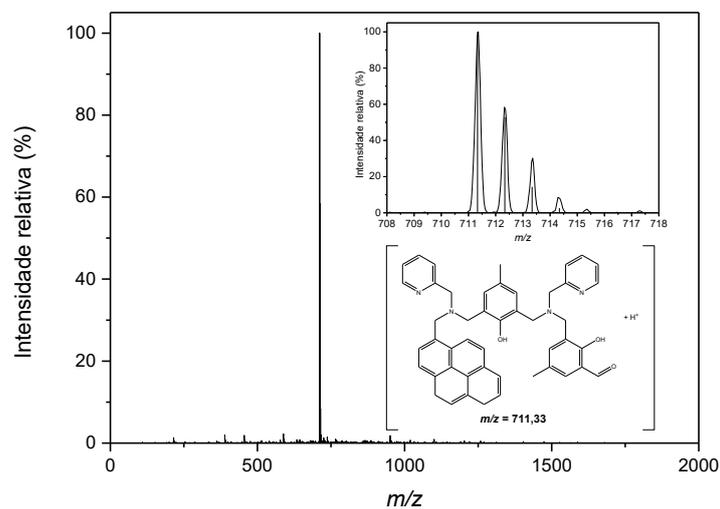
Fonte: Próprio autor.

Figura 64. Espectro de ESI-MS Ion-Trap para o ligante **L2** e o fragmento proposto para $m/z = 686,33$.



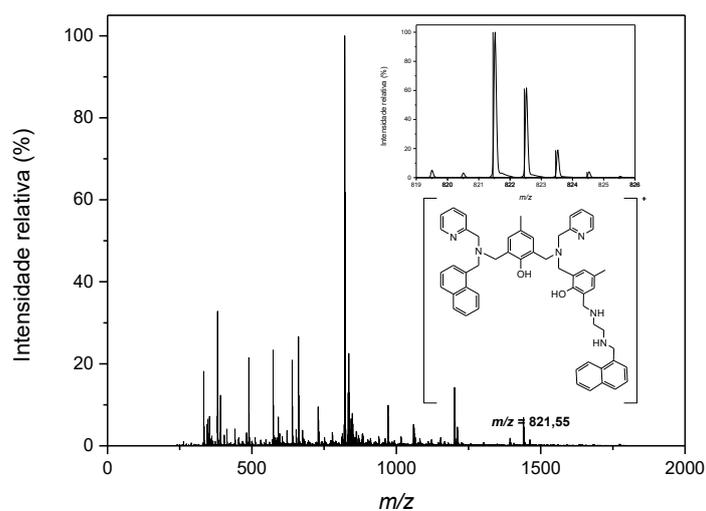
Fonte: Próprio autor.

Figura 65. Espectro de ESI-MS Ion-Trap para o ligante **L3** e o fragmento proposto para $m/z = 711,33$.



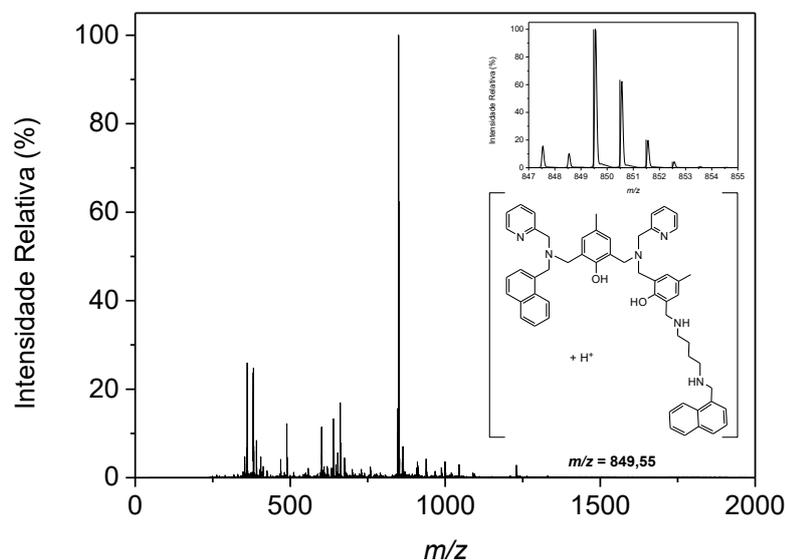
Fonte: Próprio autor.

Figura 66. Espectro de ESI-MS Ion-Trap para o ligante **L4** e o fragmento proposto para $m/z = 821,53$.



Fonte: Próprio autor.

Figura 67. Espectro de ESI-MS Ion-Trap para o ligante **L5** e o fragmento proposto para $m/z = 849,55$.



Fonte: Próprio autor.

5.2 Complexos C1-C5: Efeitos de primeira e segunda esfera de coordenação

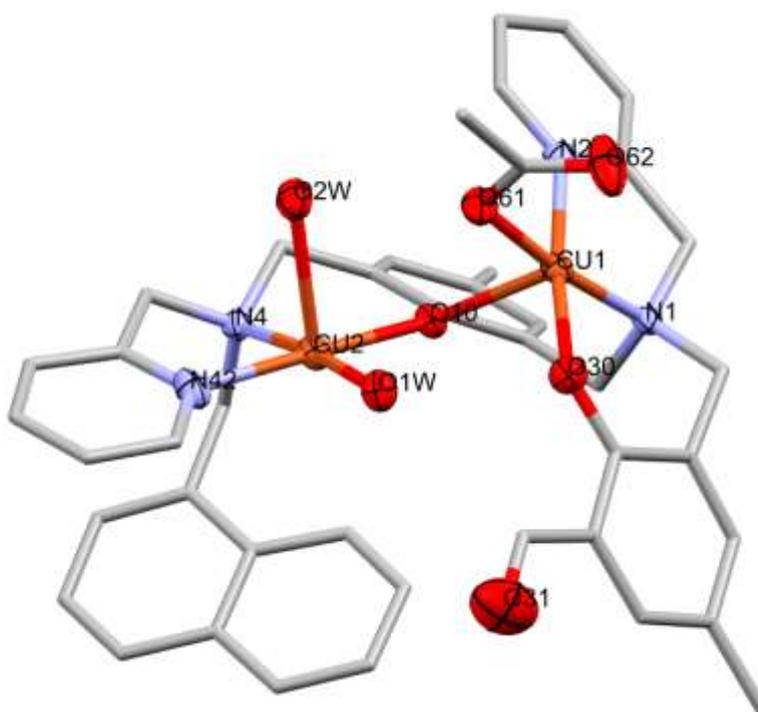
Os complexos binucleares de cobre(II) **C1**, **C2** e **C3** com os ligantes **L1**, **L2** e **L3** foram sintetizados, caracterizados e os resultados são descritos a seguir. Já os complexos **C4** e **C5** foram sintetizados e parcialmente caracterizados.

5.2.1 Difração de Raios X

A estrutura molecular de **C1** com as marcações dos átomos foi mostrada na Figura 68. A estrutura é composta por um centro binuclear de cobre (II) com cátions $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{L1})(\text{OAc})]^{2+}$, íon acetatos como ânions e moléculas de água que completam o ambiente de coordenação. De acordo com os parâmetros de Addison calculados para os centros de cobre ($T_5\text{-Cu1} = 0,004$; $T_5\text{-Cu2} = 0,06$), ambos os metais mostram uma geometria muito próxima da piramidal quadrada (ADDISON, 1984). As distorções de Jahn-Teller podem ser observadas no Cu1-O10, além de comprimentos de ligação

Cu2-O2W (média de 2.298 e 2.446 Å, respectivamente), que são maiores que as outras distâncias de ligação envolvendo os centros de cobre(II) em **C1**. Pode-se notar a presença do íon acetato coordenado na forma monodentada, com uma distância de ligação de Cu-O61 de 1,944 Å e a falta do segundo ligante em ponte. A distância entre os centros de cobre em **C1** é de 3.715 Å, que é uma longa distância em comparação com complexos que apresentam similaridades estruturais, conectadas a ligantes em ponte e até mesmo a sítios da enzima catecol oxidase, valor este que, no estado *met* da enzima catecol oxidase é de aproximadamente 2,9 Å (KLABUNDE, EICKEN, SACCHETTINI, KREBS, 1998; PERALTA, *et al.*, 2006; NEVES *et al.*, 1999). Por fim, a distância de ligação Cu1-O10 (2,297 Å) no local de coordenação apical de Cu1 é significativamente maior quando comparada à distância correspondente de Cu2-10 (1,925 Å). Isso resulta em uma assimetria considerável da ponte μ -fenoxo, que pode afetar a densidade eletrônica nos centros metálicos. A estrutura molecular de **C1** com marcações dos átomos é mostrada na Figura 68. Os dados cristalográficos são descritos na Tabela 3 e as distâncias e ângulos de ligação selecionados são mostrados no Anexo A.

Figura 68. Estrutura molecular de **C1**. Os átomos de hidrogênio e parte dos átomos marcados foram removidos para maior clareza e apenas átomos de carbono não são plotados como elipsóides (com nível de probabilidade de 50%).



Fonte: Próprio autor.

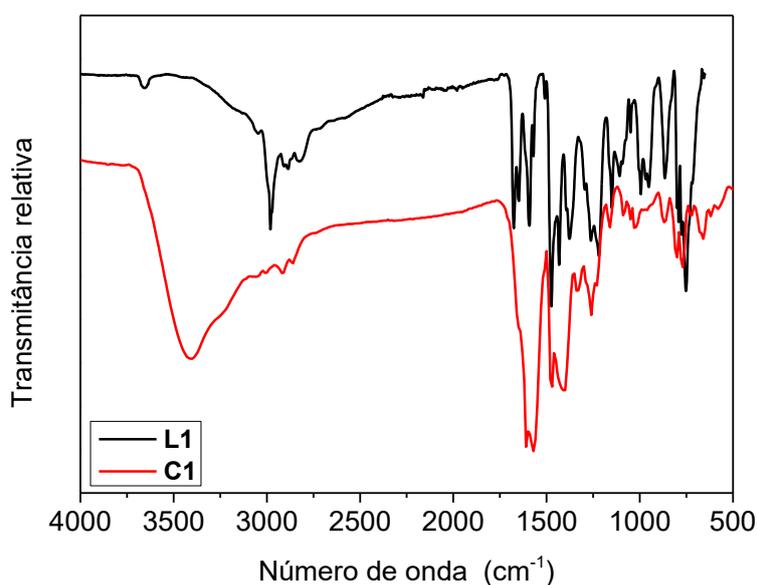
Tabela 3. Parâmetros cristalográficos e de refinamento da estrutura para o complexo **C1**.

Fórmula empírica	C ₄₅ H ₅₀ Cu ₂ N ₄ O ₁₀
Massa molar	933,97 g mol ⁻¹
Temperatura	200(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P $\bar{1}$
Dimensões da cela unitária	a = 11,3788(5) Å b = 13,7711(6) Å c = 17,9281(7) Å α = 77,5010(10)° β = 75,0460(10)° γ = 78,9380(10)°
Volume	2622,14(19) Å ³
Z	2
Densidade calculada	1,183 Mg/m ³
Coefficiente de absorção	0,863 mm ⁻¹
F(000)	972
Dimensões do cristal	0,300 x 0,240 x 0,040 mm ³
Intervalo de θ	1,194 to 25,997°
Intervalo de índice	-14 \leq h \leq 14, -16 \leq k \leq 16, -22 \leq l \leq 20
Reflexões coletadas	32168
Reflexões únicas	10277 [R(int) = 0,0455]
Completeness to theta = 25,242°	100,0 %
Correção de absorção	Semi-empírica
Máx. e mín. de transmissão	0,7456 e 0,6477
Método de refinamento	Mínimos quadrados – Matriz completa em F ²
Dados / Restrições / parâmetros	10277 / 0 / 552
Goodness-of-fit (F ²)	1,033
Índice F final [$ I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0430, wR2 = 0,1018
Índice R (todos os dados)	R1 = 0,0843, wR2 = 0,1167

5.2.2 Espectroscopia na região do infravermelho

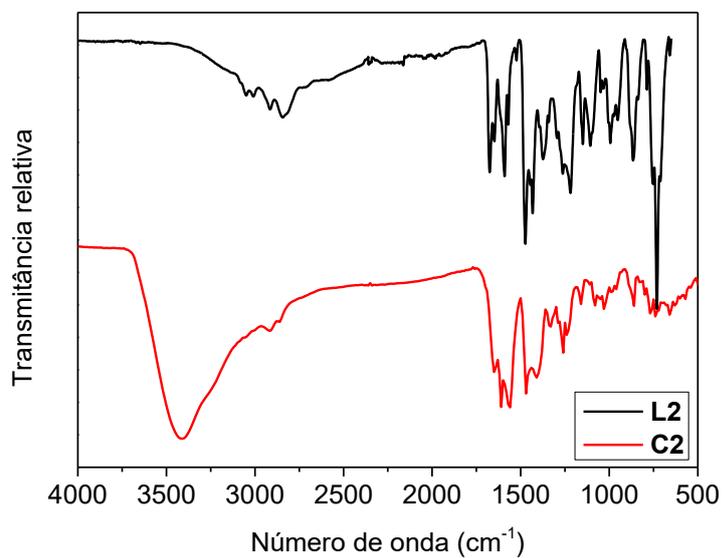
Os espectros obtidos na região do infravermelho para os complexos **C1** a **C5** mostram semelhança com relação aos respectivos ligantes. As bandas de alongamento axial das ligações C=O e C-O presentes no contra-íon acetato proveniente do sal inicial são referenciadas na literatura (NAKAMOTO, 1977; PAVIA, 2015). Tais bandas estão presentes nos espectros dos cinco complexos e sobrepõem bandas importantes nas regiões entre 1700 e 1350 cm^{-1} , como de ligações C=O do grupo aldeído para os complexos **C1**, **C2** e **C3** e ligações C=C e C=N para todos os complexos. Os espectros dos complexos juntamente com seus respectivos ligantes, seguem nas Figuras de 69 a 73 e os valores dos estiramentos estão descritos nas Tabelas 4 e 5.

Figura 69. Espectros na região do infravermelho para os compostos **L1** e **C1**.



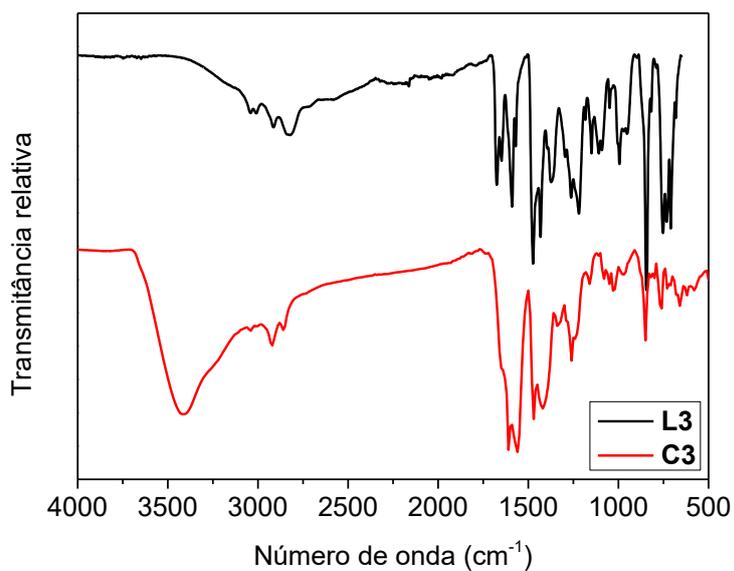
Fonte: Próprio autor.

Figura 70. Espectros na região do infravermelho para os compostos **L2** e **C2**.



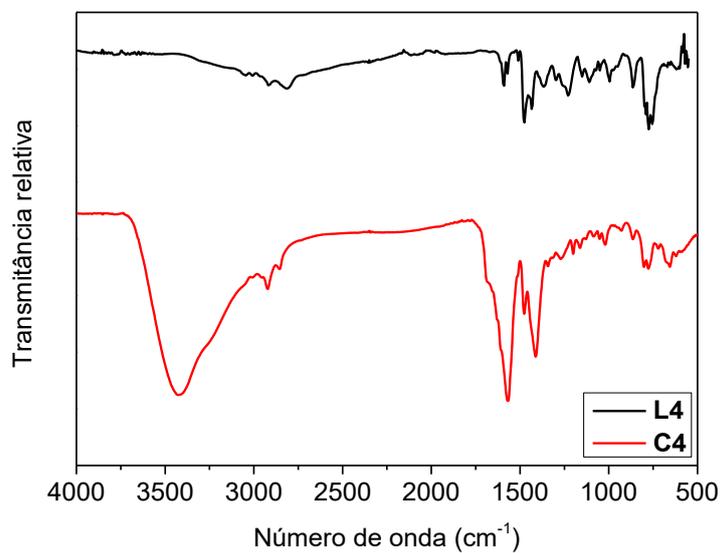
Fonte: Próprio autor.

Figura 71. Espectros na região do infravermelho para os compostos **L3** e **C3**.



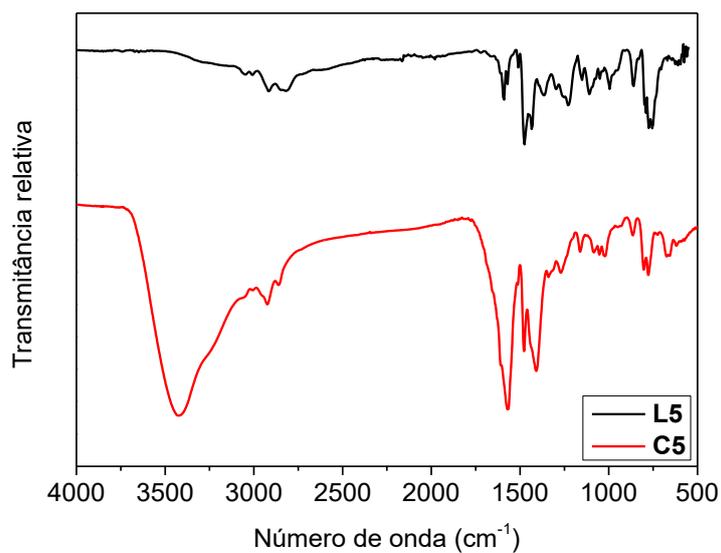
Fonte: Próprio autor.

Figura 72. Espectros na região do infravermelho para os compostos **L4** e **C4**.



Fonte: Próprio autor.

Figura 73. Espectros na região do infravermelho para os compostos **L5** e **C5**.



Fonte: Próprio autor.

Tabela 4. Principais valores de número de onda e respectivas atribuições para bandas na região do infravermelho para os compostos **L1**, **C1**, **L2**, **C2**, **L3** e **C3**.

	L1	C1	L2	C2	L3	C3
ν (O-H)	-	3410	-	3410	-	3410
ν (C-H _{ar} e C-H _{Alif})	3047- 2819	3060- 2860	3050- 2845	2910- 2860	3042- 2817	3040- 2860
ν C=O	1676	-	1675	-	1674	-
ν C=O _{acet}	-	1610 - 1570	-	1610 - 1560	-	1610 - 1560
ν (C=N e C=C)	1590	-	1590	-	1589	-
δ (O-H)	1375	-	1408	-	1370	-
ν (C-O)	1261- 1217	-	1258 - 1240	-	1264- 1217	-
ν (C-O _{acet})	-	1470- 1410	-	1470- 1410	-	1470- 1420
ν (C-N)	1148	1160	1148	1160	1150	1160
δ (C-H _{ar})	751	770	732	740	844	850

Fonte: Próprio autor.

Tabela 5. Principais valores de número de onda e respectivas atribuições para bandas na região do infravermelho para os compostos **L4**, **C4**, **L5** e **C5**.

	L4	C4	L5	C5
v (O-H)	-	3423	-	3406
v (C-H _{ar} e C-H _{Alif})	3054- 2804	3006 - 2852	3049- 2815	3058- 2859
v C=O _{acet}	-	1568	-	1566
v (C=N e C=C)	1588- 1369	-	1594- 1360	-
v (C-O)	1294, 1225	1272- 1196	1296 - 1226	1335- 1268
v (C-O _{acet})	-	1475- 1411	-	1478- 1402
v (C-N)	1150- 1109	1159- 1020	1146- 1108	1157- 1018
δ (C-H _{ar})	995- 753	929-655	994-754	859-778

Fonte: Próprio autor.

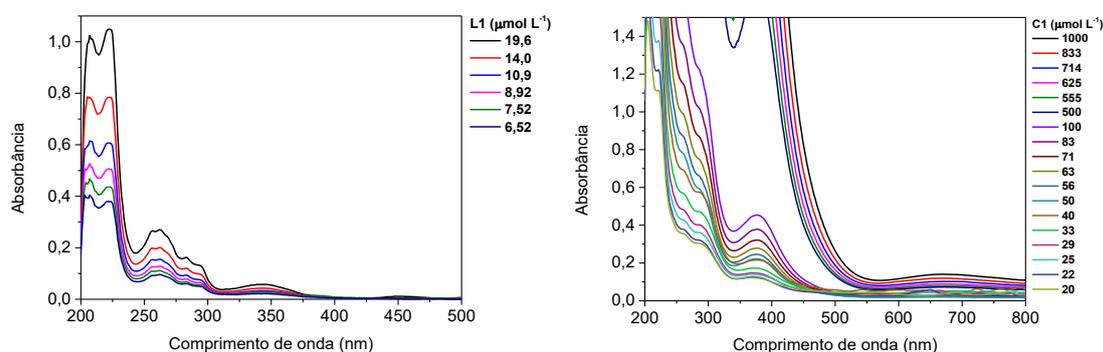
5.2.3 Espectroscopia na região do ultravioleta

Os espectros na região do UV-vis para os complexos **C1** a **C5**, em solução metanólica com concentrações de 1×10^{-2} mol L⁻¹, bem como as comparações com espectros dos HPAs livres nas mesmas condições estão representados pelas Figuras 74 a 83. As Tabelas 6 e 7 mostram os comprimentos de onda máximos para cada banda de cada complexo e seus respectivos coeficientes de absorção molar (ϵ).

Os complexos de **C1** a **C5** apresentaram comportamento semelhante frente a espectroscopia na região do ultravioleta. Os cinco complexos apresentaram uma banda na região entre 660 e 675 nm, referente a transições eletrônicas internas do tipo d-d típicas de sistemas de cobre (II) (**C1** - 672 nm, $\epsilon=141 \pm 2$ L mol⁻¹ cm⁻¹; **C2**- 661

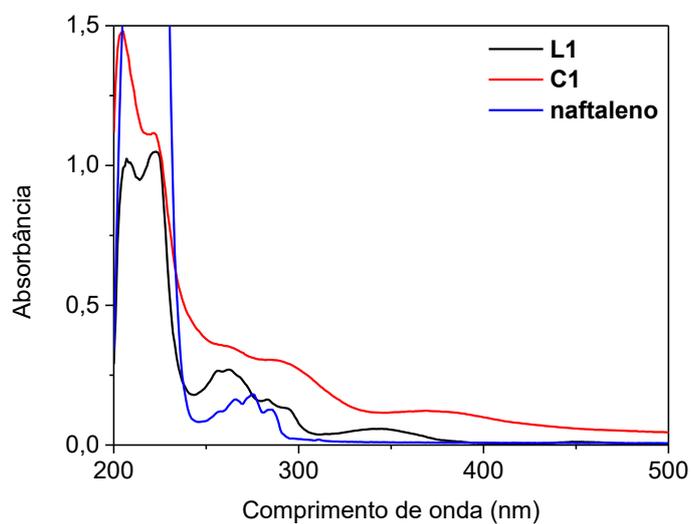
nm, $\epsilon=252\pm 11$ L mol⁻¹ cm⁻¹; **C3**- 671 nm, $\epsilon=204\pm 2$ L mol⁻¹ cm⁻¹; **C4**- 620 nm, $\epsilon=204\pm 2$ L mol⁻¹ cm⁻¹; **C5**- 660 nm, $\epsilon=204\pm 2$ L mol⁻¹ cm⁻¹) (NEVES *et al.*, 2002; MEYER, ACKERMANN, KAIFER, PRITZKOW, 2002). Já para **C1**, na região de 377 nm, é possível observar para uma banda com ϵ próximo a 4250 L mol⁻¹ cm⁻¹, referente a transição de carga Cu-O_{fenolato} e condizente com a estrutura proposta. Para os outros complexos, outras bandas possivelmente encobrem este fenômeno. Por fim, tem-se presentes em todos os complexos, bandas com valores de ϵ entre 1×10^4 e 3×10^5 L mol⁻¹ cm⁻¹ que são compatíveis com as transições eletrônicas π - π^* internas de HPAs. Para complementar estas evidências, também foram feitas varreduras dos respectivos ligantes e dos HPAs livres nas mesmas condições medidas, para melhor distinção das bandas encontradas. Comprova-se então, que as bandas dos HPAs se sobrepõem a maior parte do espectro e assim, também, relata-se a presença destas unidades em todos os ligantes e complexos. A espectroscopia UV-vis em estado sólido, realizada somente para os complexos **C1**, **C2** e **C3**, sugere que estes sistemas sejam muito semelhantes em solução, pois em comparação qualitativa, não há alterações significativas no perfil espectral entre estes complexos (Figura 84).

Figura 74. Espectros na região do UV-vis em diferentes concentrações dos compostos **L1** (esquerda) e **C1** em metanol (direita).



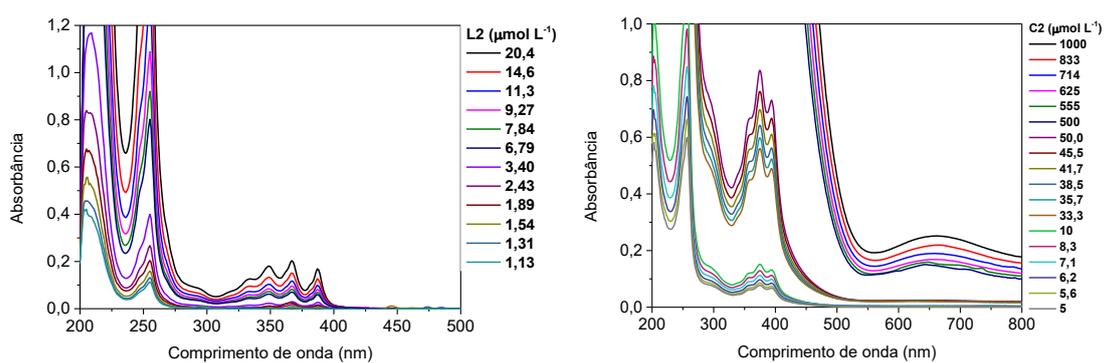
Fonte: Próprio autor.

Figura 75. Espectros na região do UV-vis do naftaleno puro, **L1** e **C1** em metanol. []= 2×10^{-5} mol L⁻¹.



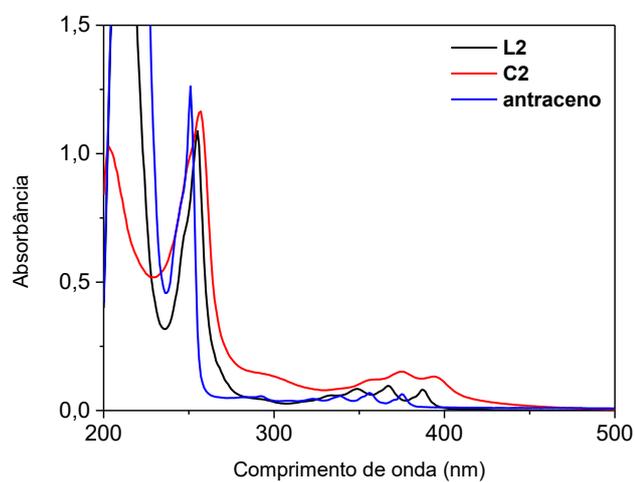
Fonte: Próprio autor.

Figura 76. Espectros na região do UV-vis em diferentes concentrações dos compostos **L2** (esquerda) e **C2** em metanol (direita).



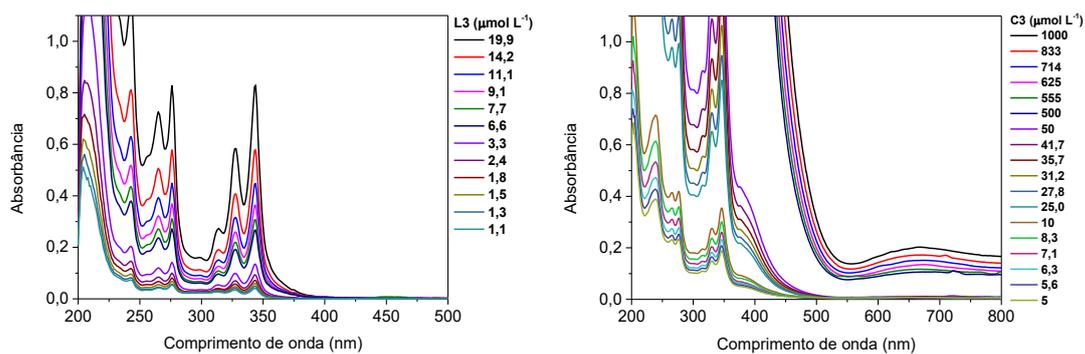
Fonte: Próprio autor.

Figura 77. Espectros na região do UV-vis do antraceno puro, **L2** e **C2** em metanol. []= 1×10^{-5} mol L⁻¹.



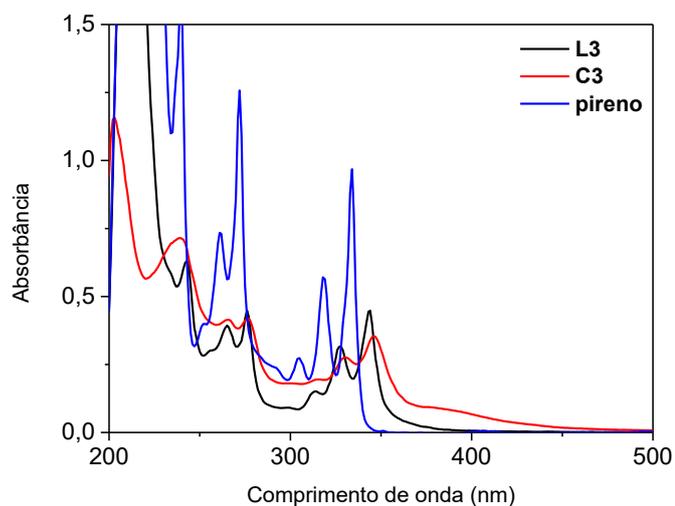
Fonte: Próprio autor.

Figura 78. Espectros na região do UV-vis em diferentes concentrações dos compostos **L3** (esquerda) e **C3** em metanol (direita).



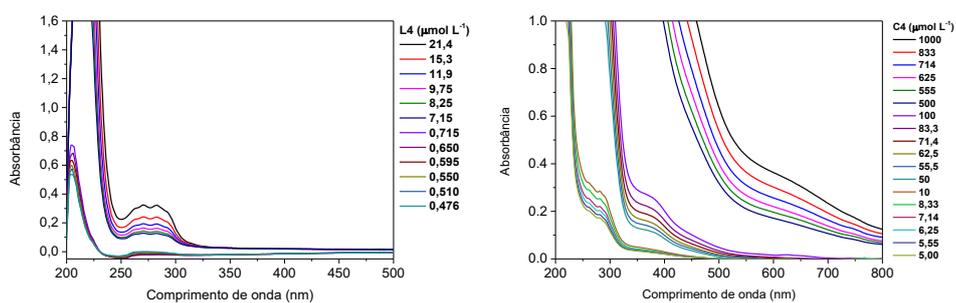
Fonte: Próprio autor.

Figura 79. Espectros na região do UV-vis do pireno puro, **L3** e **C3** em metanol. [$]=1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



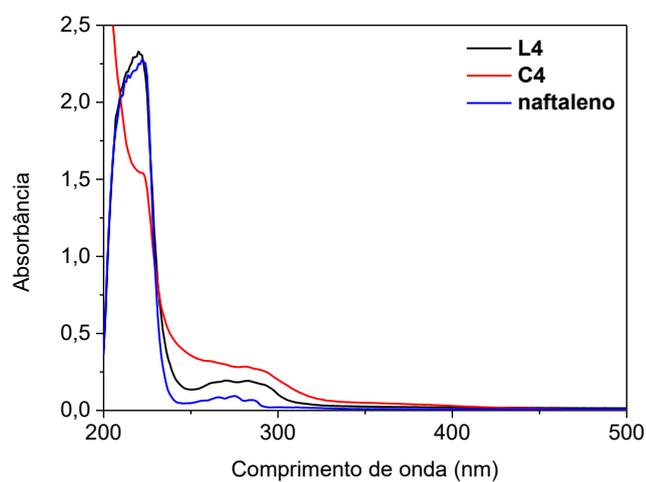
Fonte: Próprio autor.

Figura 80. Espectros na região do UV-vis em diferentes concentrações dos compostos **L4** (esquerda) e **C4** em metanol (direita).



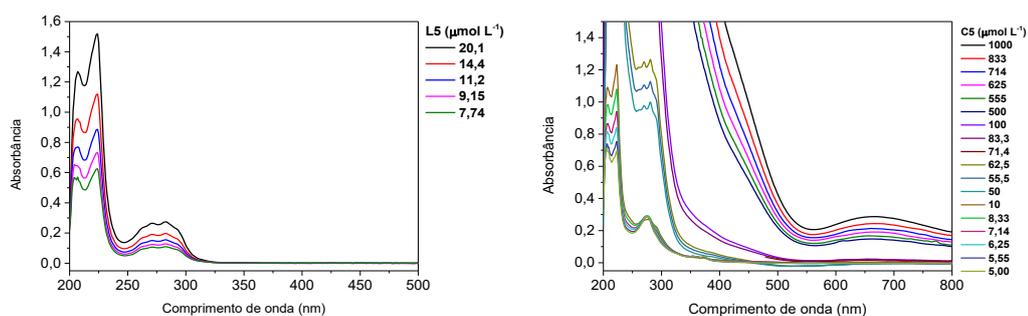
Fonte: Próprio autor.

Figura 81. Espectros na região do UV-vis do naftaleno puro, **L4** e **C4** em metanol. [$]=1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



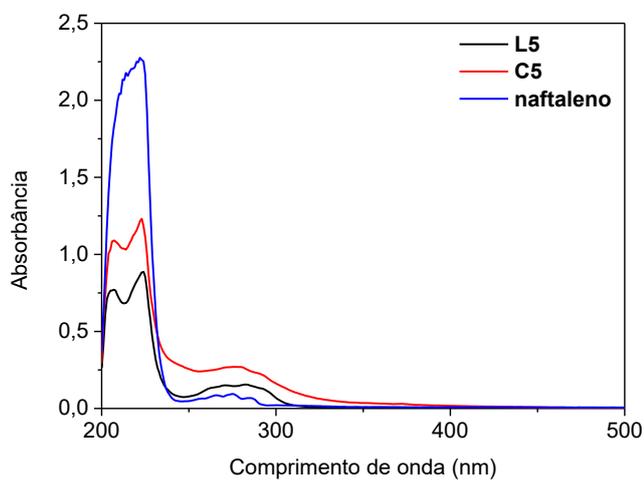
Fonte: Próprio autor.

Figura 82. Espectros na região do UV-vis em diferentes concentrações dos compostos **L5** (esquerda) e **C5** em metanol (direita).



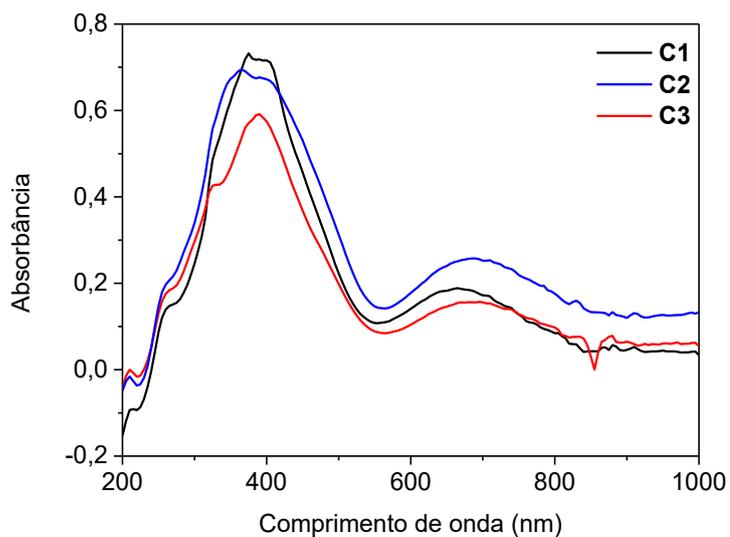
Fonte: Próprio autor.

Figura 83. Espectros na região do UV-vis do naftaleno puro, **L5** e **C5** em metanol. [$]=1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



Fonte: Próprio autor.

Figura 84. Espectros na região do UV-vis qualitativos dos compostos **C1**, **C2** e **C3** no estado sólido em pastilhas de KBr.



Fonte: Próprio autor.

Tabela 6. Comprimentos de onda máximos e respectivos coeficientes de absorção molar encontrados no espectros na região do UV-vis para **L1, L2, L3, C1, C2 e C3**.

	L1		L2		L3	
	λ_{max} (nm)	ϵ (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	λ_{max} (nm)	ϵ (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	λ_{max} (nm)	ϵ (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)
Ligantes	208	(5,1±0,2)x10 ⁴	206	(3,5±0,7)x10 ⁵	209	(3,4±0,1)x10 ⁵
	222	(5,3±0,1)x10 ⁴	255	(1,2±0,1)x10 ⁵	243	(5,6±0,3)x10 ⁴
	262	(1,4±0,2)x10 ⁴	334	(6,4±0,2)x10 ³	265	(3,6±0,2)x10 ⁴
	283	(8,3±0,2)x10 ³	349	(9,2±0,2)x10 ³	276	(4,1±0,3)x10 ⁴
	294	(6,6±0,2)x10 ³	367	(1,0±0,2)x10 ⁴	314	(1,4±0,2)x10 ⁴
	343	(2,9±0,1)x10 ³	388	(8,2±0,2)x10 ³	328	(2,9±0,3)x10 ⁴
					344	(4,2±0,4)x10 ⁴
	C1		C2		C3	
	λ_{max} (nm)	ϵ (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	λ_{max} (nm)	ϵ (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	λ_{max} (nm)	ϵ (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)
Complexos	205	(6,6±0,3)x10 ⁴	204	(1,0±0,3) x10 ⁵	203	(1,2±0,6) x10 ⁵
	222	(5,5±0,3)x10 ⁴	256	(1,2±0,1)x10 ⁵	239	(7,2±0,2)x10 ⁴
	261	(1,5±0,4)x10 ⁴	356	(1,3±0,6)x10 ⁴	266	(3,8±0,5)x10 ⁴
	287	(1,1±0,6)x10 ⁴	376	(1,7±0,7)x10 ⁴	277	(3,9±0,7)x10 ⁴
	377	(4,3±0,1)x10 ³	394	(1,5±0,6)x10 ⁴	316	(1,7±0,1)x10 ⁴
	672	141±2	661	252±11	331	(2,6±0,2)x10 ⁴
		-		-	347	(3,3±0,2)x10 ⁴
		-		-	378	(8,5±0,5)x10 ³
		-		-	671	204±2

Fonte: Próprio autor.

Tabela 7. Comprimentos de onda máximos e respectivos coeficientes de absorção molar encontrados no espectros na região do UV-vis para **L4**, **L5**, **C4** e **C5**.

Ligantes	L4		L5		
	λ_{max} (nm)	ϵ (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	λ_{max} (nm)	ϵ (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	
	205	(1,0±0,4)x10 ⁶	207	(6,3±0,3)x10 ⁵	
	270	(1,5±0,1)x10 ⁵	223	(7,5±0,2)x10 ⁵	
	282	(1,5±0,1)x10 ⁵	270	(1,3±0,1)x10 ⁵	
			282	(1,4±0,1)x10 ⁵	
Complexos	C4		C5		
	λ_{max} (nm)	ϵ (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	λ_{max} (nm)	ϵ (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	
		223	(1,6±0,1)x10 ⁵	206	(1,1±0,1)x10 ⁵
		281	(2,9±0,2)x10 ⁴	223	(1,3±0,1)x10 ⁵
		365	(2,7±0,1)x10 ⁴	270	(2,0±0,1)x10 ⁴
		620	343±6	280	(2,0±0,1)x10 ⁴
				663	289±6

Fonte: Próprio autor.

5.2.4 Condutimetria

A condutimetria em solução metanólica indicou para os três complexos que existe a possibilidade de, no pH de dissolução em metanol, existirem simultaneamente espécies sem carga e monovalentes. Os valores obtidos pela condutimetria estão na Tabela 8. Comparando com valores de referência, os resultados obtidos podem estar relacionados tanto com a forma de coordenação do íon acetato no centro metálico, mas também com a troca de ligantes acetato para aquo ou metoxo no meio Geary (1971). Isto também corrobora com o fato de ter-se diferentes espécies no mesmo pH, o que será discutido posteriormente com as titulações potenciométricas.

Tabela 8. Valores de condutividade molar obtidos para os complexos de **C1** a **C5** em metanol. $[C]=1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.

Complexo	$\Lambda_m (\mu\text{S cm}^2 \text{ mol}^{-1})$
C1	51
C2	45
C3	47
C4**	42
C5**	41

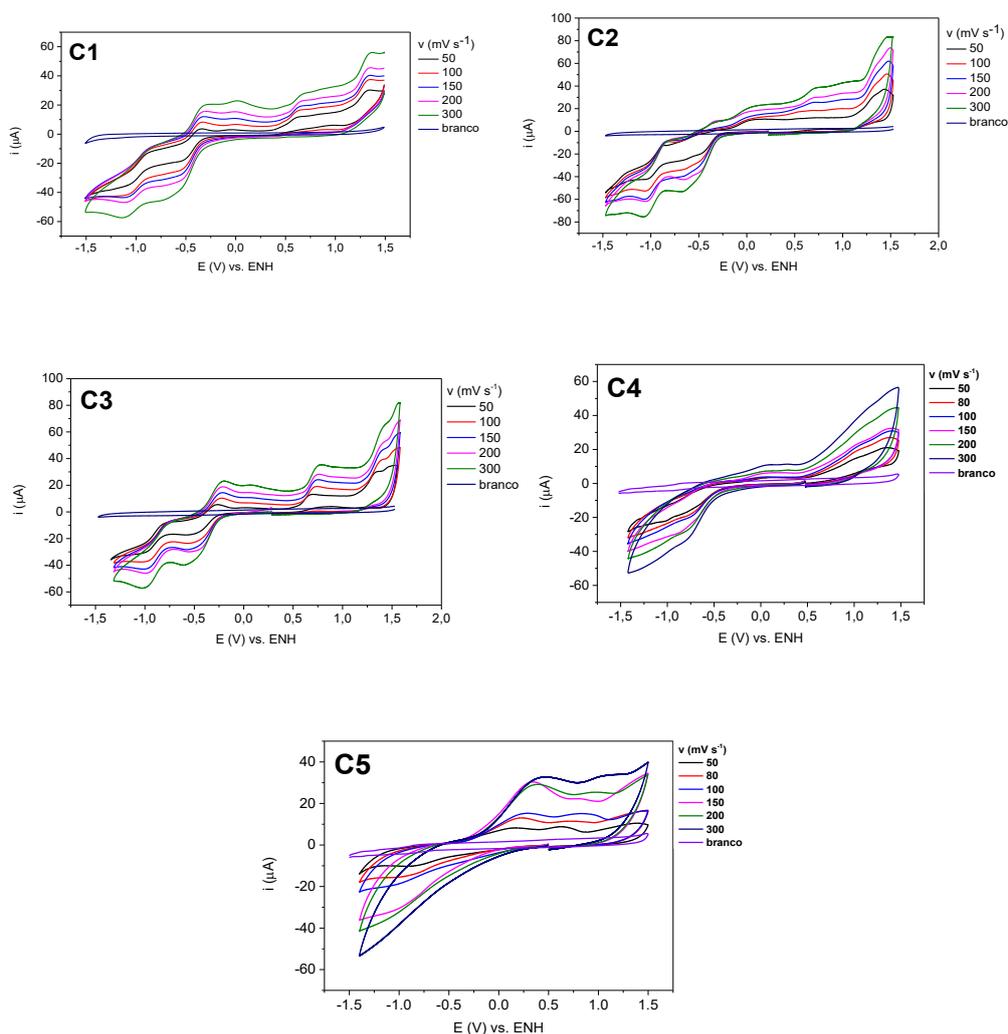
*Valor de referência de eletrólitos (1:1) = 80-115 $\mu\text{S cm}^{-1}$; Valores estimados, sem recálculo de massa molar.

5.2.5 Análises Eletroquímicas

As análises eletroquímicas (Figura 85) revelaram processos condizentes com potenciais de redução ou oxidação de complexos binucleares de cobre(II) já reportados pela literatura (ver Tabela 9). As voltametrias cíclicas em meio metanólico não foram elucidativas, pois provavelmente existe um equilíbrio de espécies tanto acetato como aquo neste meio, o que atrapalha a resolução dos sinais. Já em diclorometano, revela-se nos três complexos processos irreversíveis com dois sinais na redução e dois sinais na oxidação, o que é condizente com a estrutura proposta para os complexos binucleares. Os processos eletroquímicos acima de +0,5 V podem ser descritos como processos relativos à oxidação ou redução dos ligantes. Para os complexos **C4** e **C5**, os valores dos processos não puderam ser obtidos com clareza, possivelmente pela baixa mobilidade das espécies formadas em solução e consequentemente uma baixa interação destas com o eletrodo de trabalho. Por fim, a voltametria de onda quadrada (Figura 86) auxiliou na verificação dos valores dos potenciais e pode-se observar os processos citados para **C1**, **C2** e **C3**. Pela resolução dos sinais nos voltamogramas, não foi possível obter valores de $\Delta E_{1/2}$. Porém, através da variação dos potenciais de pico catódico (ΔE_{pc}), pode-se observar que o complexo **C1** hipoteticamente possui maior acoplamento entre os centros de cobre(II) se

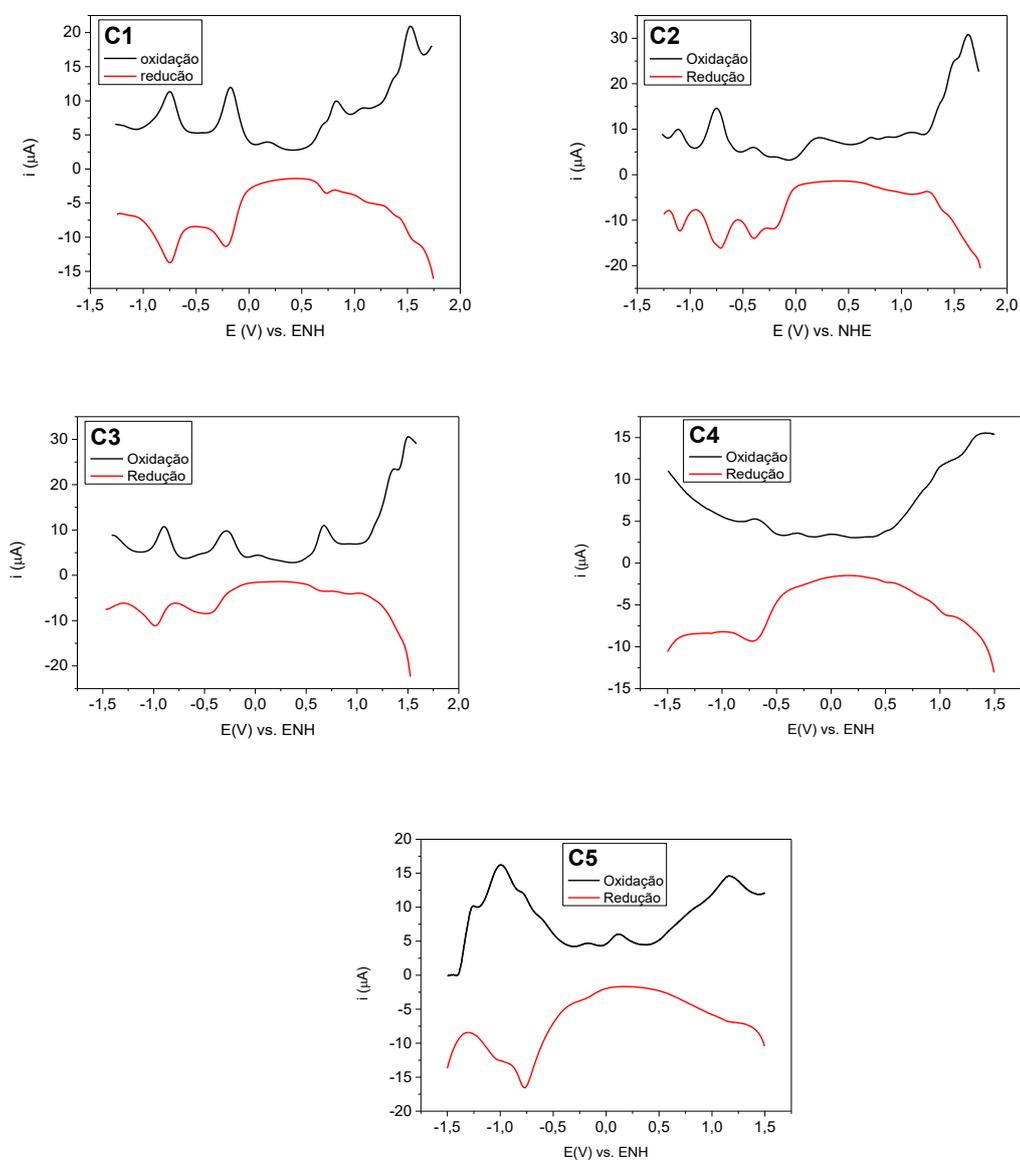
comparado com **C2** e **C3**, fato comprovado pelos menores valores de ΔE_{pc} . Medidas de Ressonância Paramagnética Eletrônica poderiam contribuir de forma mais assertiva acerca deste fenômeno. Pode-se também comparar estes valores de ΔE_{pc} com outros complexos de cobre(II) estruturalmente semelhantes, onde observa-se que na literatura, estas diferenças entre os E_{pc} são menores. Relacionando tais resultados com a estrutura cristalina de **C1**, especula-se aqui, que o acoplamento entre os centros de cobre(II) pode ser dificultado, justamente pelos eixos apicais onde verificam-se os efeitos Jahn-Teller nos dois centros de cobre(II), se apresentarem em direções diferentes. A Tabela 9 traz um resumo dos potenciais em mV obtidos para os complexos **C1**, **C2** e **C3** pelas duas técnicas analisadas.

Figura 85. Voltamogramas cíclicos dos complexos **C1**, **C2**, **C3**, **C4** e **C5**, em diclorometano. Concentração dos complexos: $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, eletrólito suporte: $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de TBAPF₆; eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo de referência: Ag/Ag⁺; contraeletrodo: fio de platina; velocidades de varredura (v) entre 50 e 300 mV s^{-1} . O par redox Fc/Fc⁺ foi usado como padrão interno (GAGNÉ, KOVAL, LISENSKY, 1980).



Fonte: Próprio autor.

Figura 86. Voltamogramas de onda quadrada dos complexos **C1**, **C2**, **C3**, **C4** e **C5** em diclorometano. Concentração dos complexos: $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, eletrólito suporte: $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de TBAPF₆; eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo de referência: Ag/Ag⁺; contraeletrodo: fio de platina; Potencial de pulso: 4mV; Amplitude: 25mV; Frequência: 25 Hz. O par redox Fc/Fc⁺ foi usado como padrão interno (GAGNÉ, KOVAL, LISENSKY, 1980).



Fonte: Próprio autor.

Tabela 9. Valores de potenciais obtidos para os processos redox dos complexos **C1**, **C2** e **C3** em diclorometano via voltametria cíclica e de onda quadrada.

E (mV) vs ENH						
Voltametria cíclica				Voltametria de onda quadrada		
		$Cu^{II}Cu^{II}$	$Cu^{II}Cu^I$	ΔE_{pc}	$Cu^{II}Cu^{II}$	$Cu^{II}Cu^I$
		$\rightleftharpoons Cu^{II}Cu^I$	$\rightleftharpoons Cu^ICu^I$		$\rightleftharpoons Cu^ICu^I$	
C1	E_{pa}	+16	-279	-	-171	-749
	E_{pc}	-748	-1138	390	-212	-744
C2	E_{pa}	-	-	-	-546	-959
	E_{pc}	-636	-1062	426	-360	-943
C3	E_{pa}	-	-190	-	-284	-882
	E_{pc}	-564	-1003	439	-463	-975
A	E_{pa}	-	-	-	-	-
	E_{pc}	-615	-917	302	-	-
B	E_{pa}	-	-	-	-	-
	E_{pc}	-750	-1040	290	-	-
D	E_{pa}	-	-	-	-	-
	E_{pc}	-890	-1110	220	-	-

A- $[Cu^{II}_2(L)(\mu-OAc)](ClO_4)_2$; L = 1,3-bis[bis(2-piridilmetil)amino]propanolato (NEVES *et al.*, 2002)

B- $[Cu^{II}_2(HLdtb)(\mu-OCH_3)](ClO_4)_2$; HLdtb = {2-[N,N-bis(2-piridilmetil)aminometil]-6-[N',N'-(3,5-di-*terc*-butilbenzil-2-hidroxi)(2-piridilmetil)]aminometil}-4-metilfenol (PERALTA *et al.*, 2006)

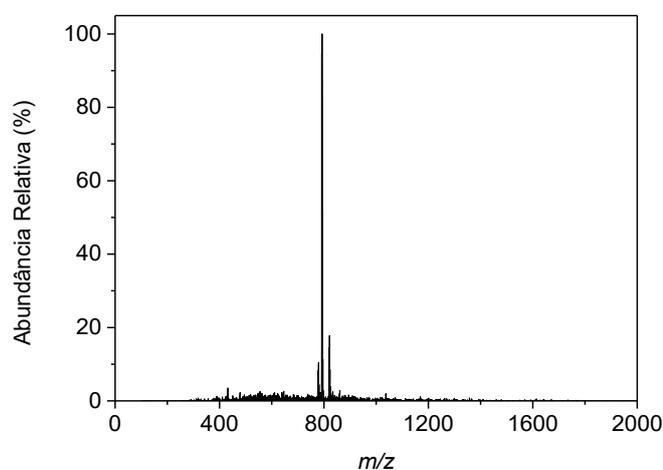
D- $[Cu_2(Hbtpnol)CH_3COO](ClO_4)_2$; Hbtpnol = N-(2-hidroxibenzil)-N,N',N'-tris(2-piri-dilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol (NEVES *et al.*, 1999)

* $\Delta E_{pc} = (E_{pc1} - E_{pc2})$

5.2.6 Espectrometria de massa (ESI-MS)

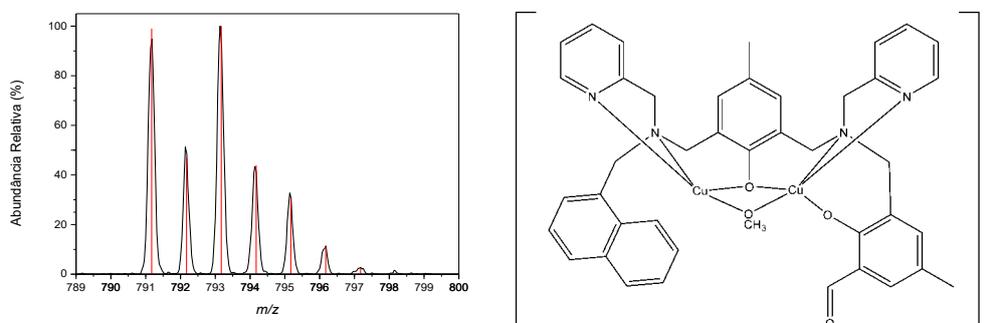
Os espectros de massa para os complexos de **C1** a **C5**, bem como as propostas de fragmentos com seus respectivos perfis isotópicos seguem descritos pelas Figuras 87 a 107. A espectrometria de massa em meio metanólico detectou para os complexos **C1-C3** fragmentos com uma sistemática semelhante. Dessa forma, foi possível observar a presença de três espécies monovalentes nos três complexos, onde o pico base revelou-se conter o contra-íon metóxido, e em seguida por fragmentos com menor intensidade contendo íons acetato ou hidróxido. Para os complexos **C4** e **C5** observa uma alta fragmentação, mesmo em condições experimentais brandas. Contudo, alguns fragmentos de baixa intensidade confirmam a presença das espécies propostas.

Figura 87. Espectro de ESI-MS Ion-Trap para o complexo **C1**.



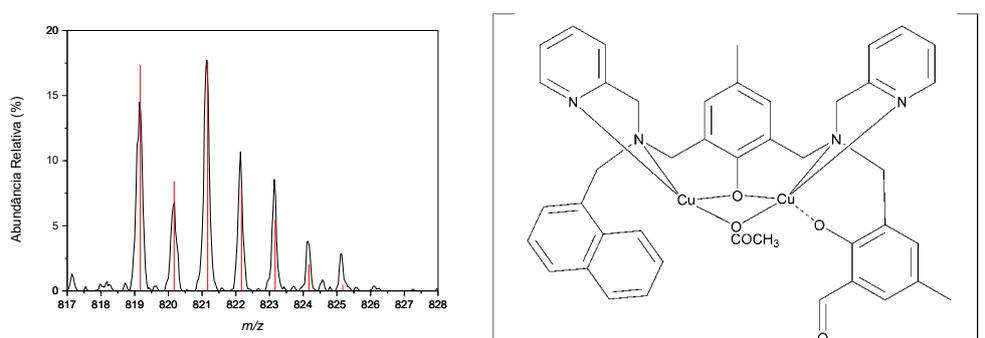
Fonte: Próprio autor.

Figura 88. Perfil isotópico para o fragmento proposto para **C1** com $m/z = 791,14$ (100%).



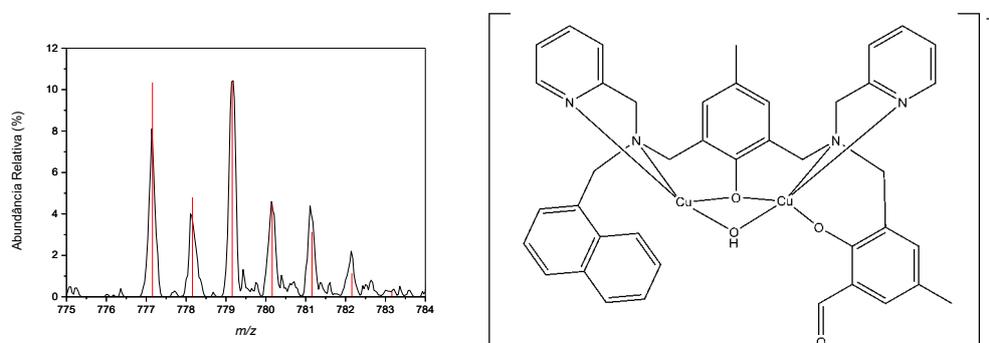
Fonte: Próprio autor.

Figura 89. Perfil isotópico para o fragmento proposto para **C1** com $m/z = 819,17$ (17,65%).



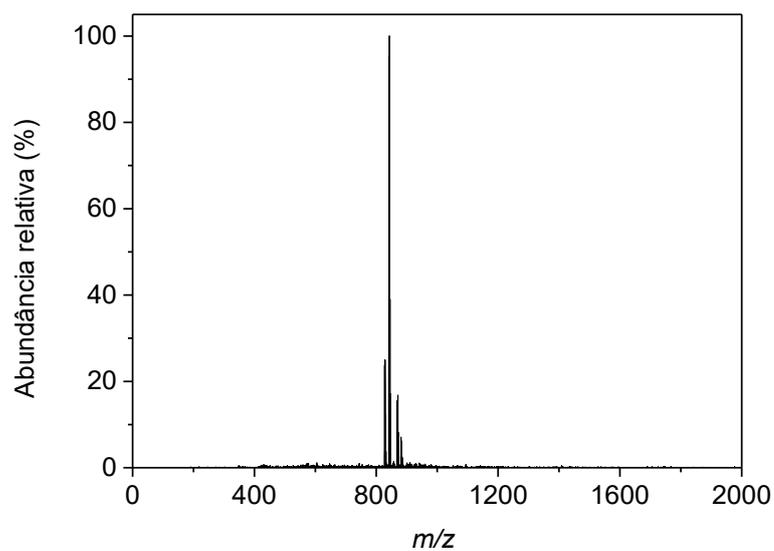
Fonte: Próprio autor.

Figura 90. Perfil isotópico para o fragmento proposto para **C1** com $m/z = 777,16$ (10,39%)



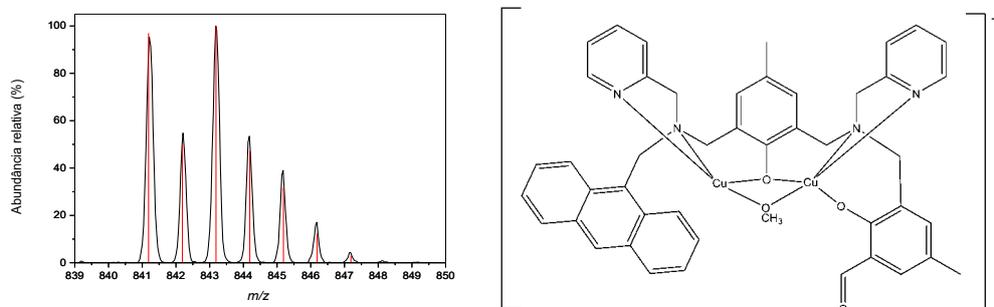
Fonte: Próprio autor.

Figura 91. Espectro de ESI-MS Ion-Trap para o complexo **C2**.



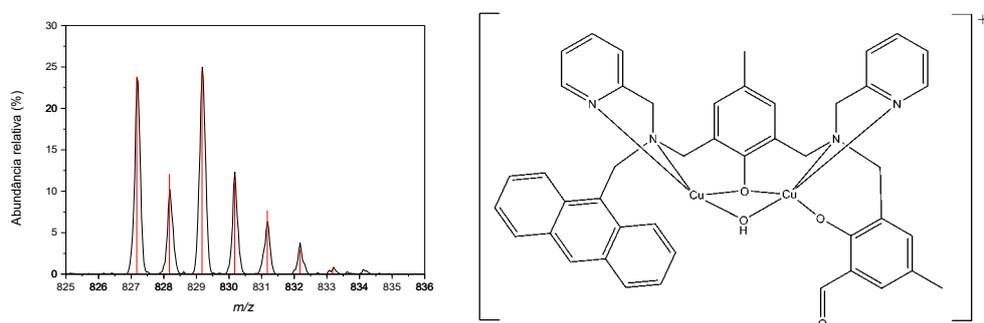
Fonte: Próprio autor.

Figura 92. Perfil isotópico para o fragmento proposto para **C2** com $m/z = 841,19$ (100%).



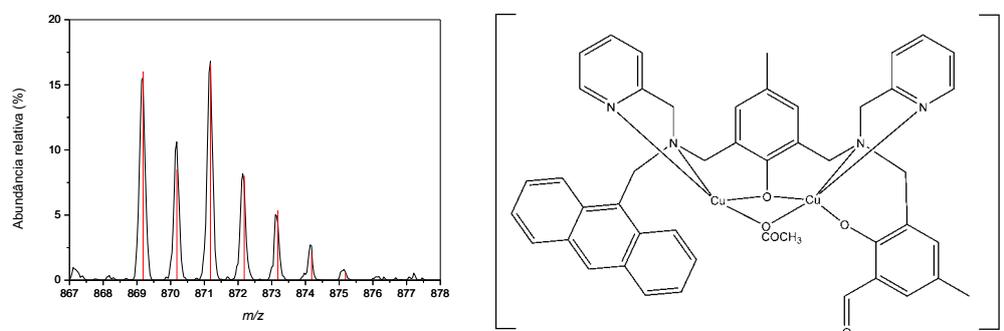
Fonte: Próprio autor.

Figura 93. Perfil isotópico para o fragmento proposto para **C2** com $m/z = 827,17$ (24,45%).



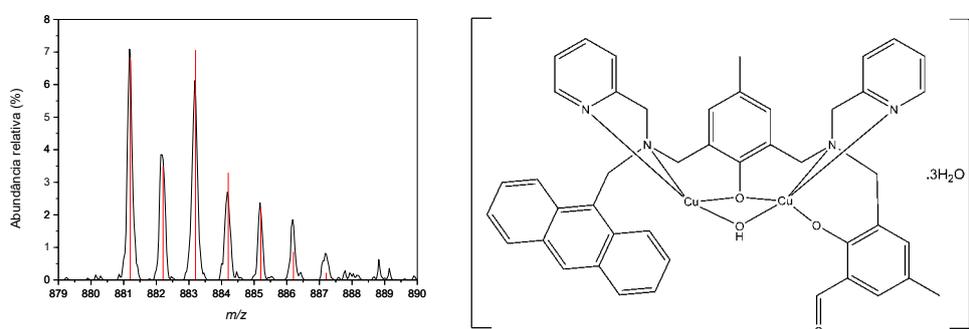
Fonte: Próprio autor.

Figura 94. Perfil isotópico para o fragmento proposto para **C2** com $m/z = 869,18$ (16,54%).



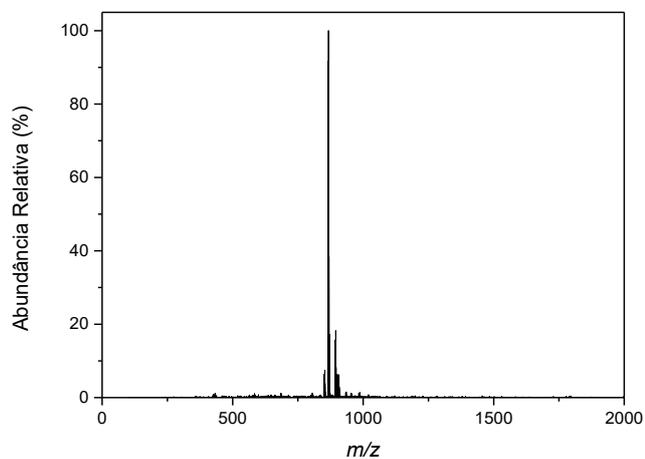
Fonte: Próprio autor.

Figura 95. Perfil isotópico para o fragmento proposto para **C2** com $m/z = 881,18$ (7,06%).



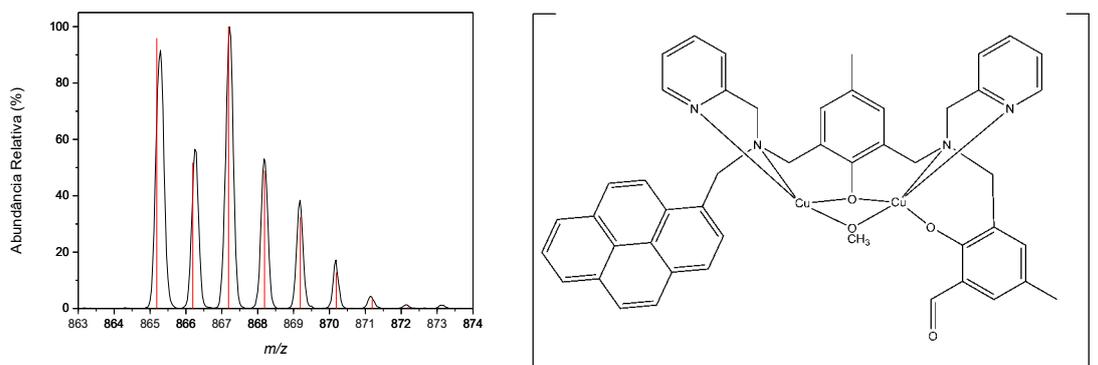
Fonte: Próprio autor.

Figura 96. Espectro de ESI-MS Ion-Trap para o complexo **C3**.



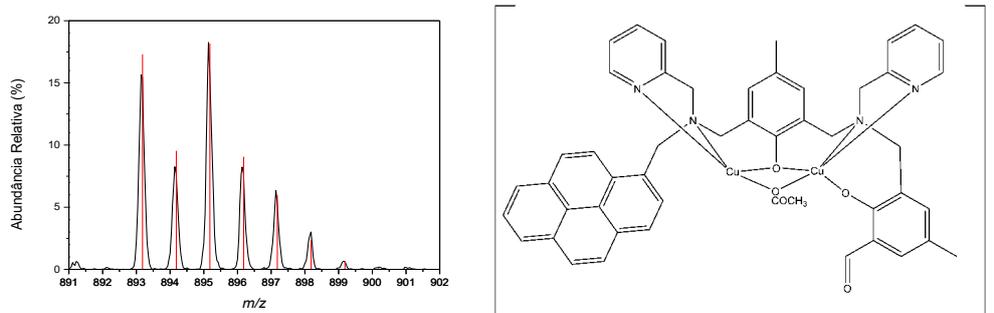
Fonte: Próprio autor.

Figura 97. Perfil isotópico para o fragmento proposto para **C3** com $m/z = 865,19$ (100%).



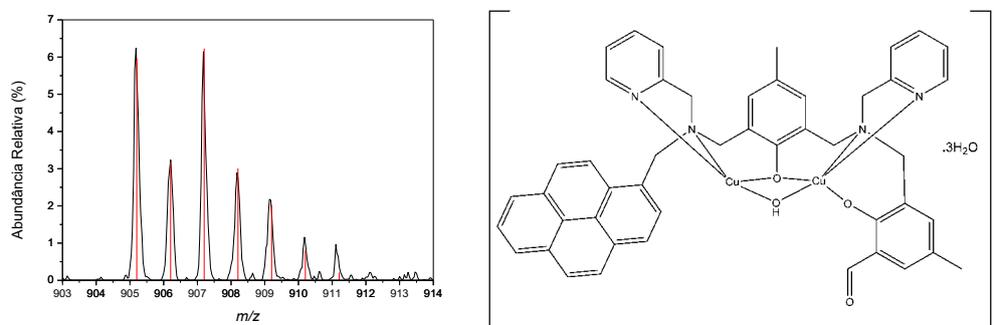
Fonte: Próprio autor.

Figura 98. Perfil isotópico para o fragmento proposto para **C3** com $m/z = 893,18$ (18,18%).



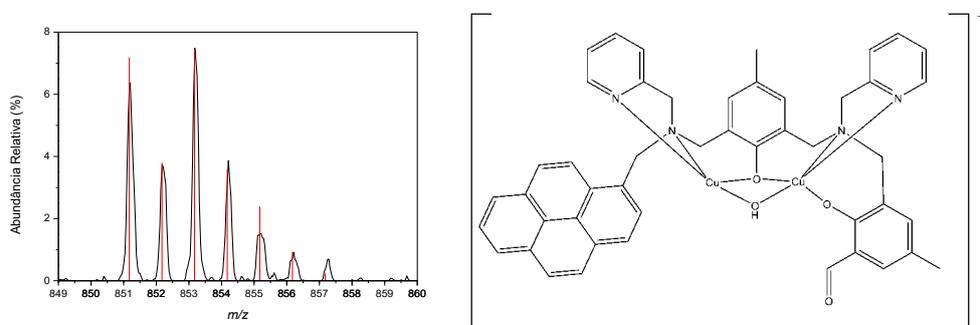
Fonte: Próprio autor.

Figura 99. Perfil isotópico para o fragmento proposto para **C3** com $m/z = 905,20$ (6,24%).



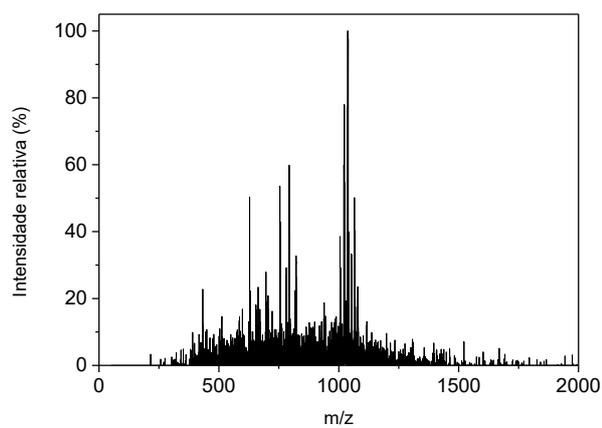
Fonte: Próprio autor.

Figura 100. Perfil isotópico para o fragmento proposto para **C3** com $m/z = 851,17$ (7,45%).



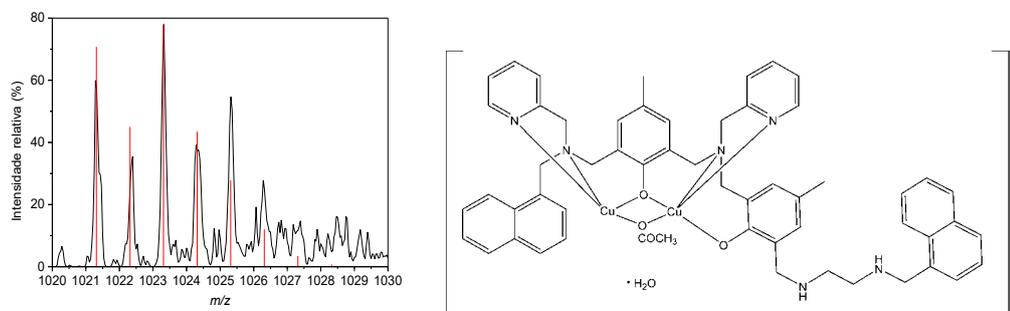
Fonte: Próprio autor.

Figura 101. Espectro de ESI-MS Ion-Trap para o complexo **C4**.



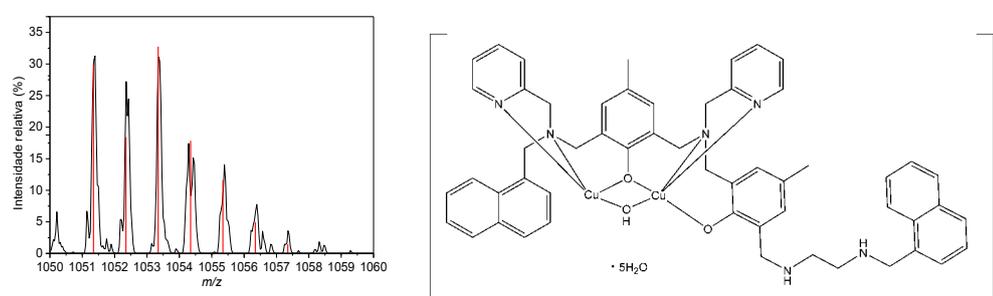
Fonte: Próprio autor.

Figura 102. Perfil isotópico para o fragmento proposto para **C4** com $m/z = 1021,31$ (77,0%).



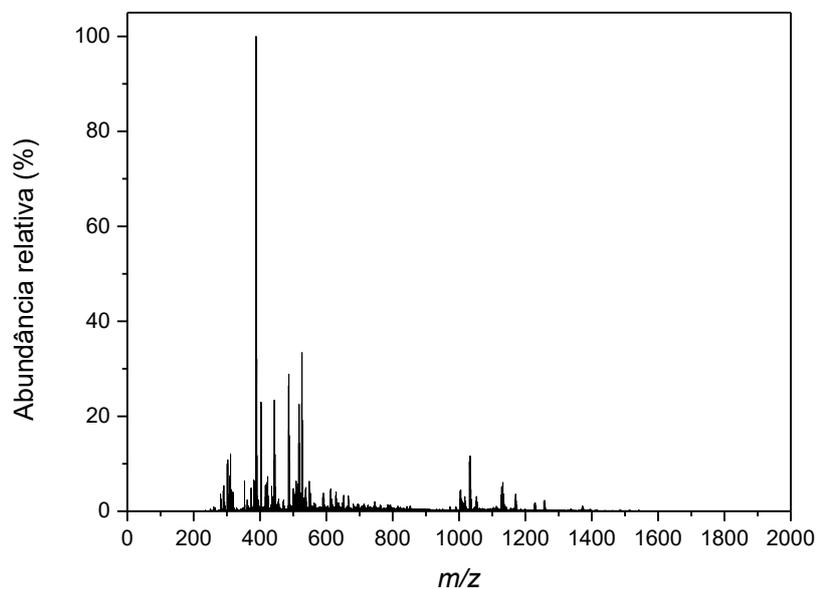
Fonte: Próprio autor.

Figura 103. Perfil isotópico para o fragmento proposto para **C4** com $m/z = 1051,35$ (32,8%).



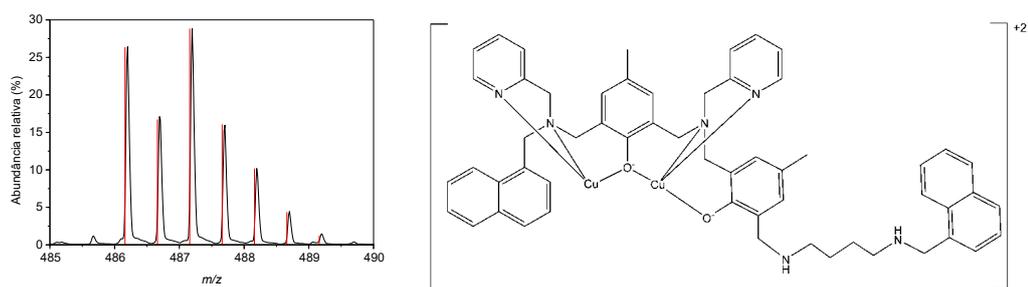
Fonte: Próprio autor.

Figura 104. Espectro de ESI-MS Ion-Trap para o complexo **C5**.



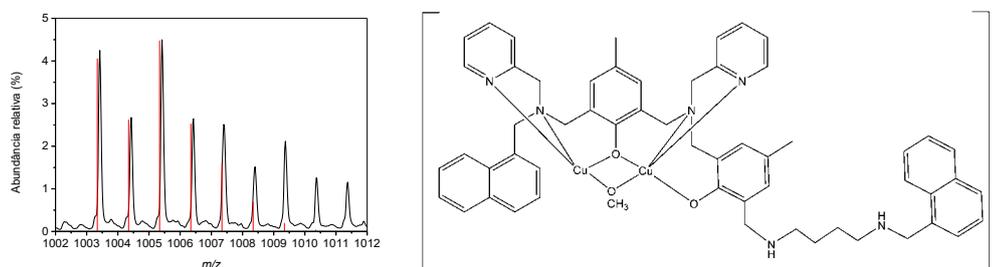
Fonte: Próprio autor.

Figura 105. Perfil isotópico para o fragmento proposto para **C5** com $m/z = 486,19$ (28,5%).



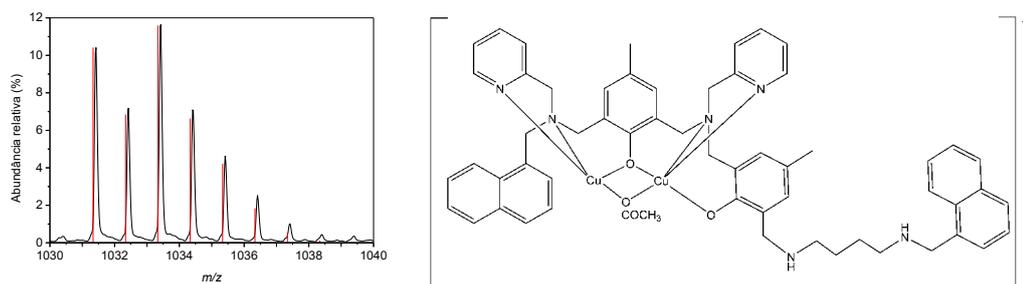
Fonte: Próprio autor.

Figura 106. Perfil isotópico para o fragmento proposto para **C5** com $m/z = 1003,42$ (4,5%).



Fonte: Próprio autor.

Figura 107. Perfil isotópico para o fragmento proposto para **C5** com $m/z = 1031,43$ (11,54%).

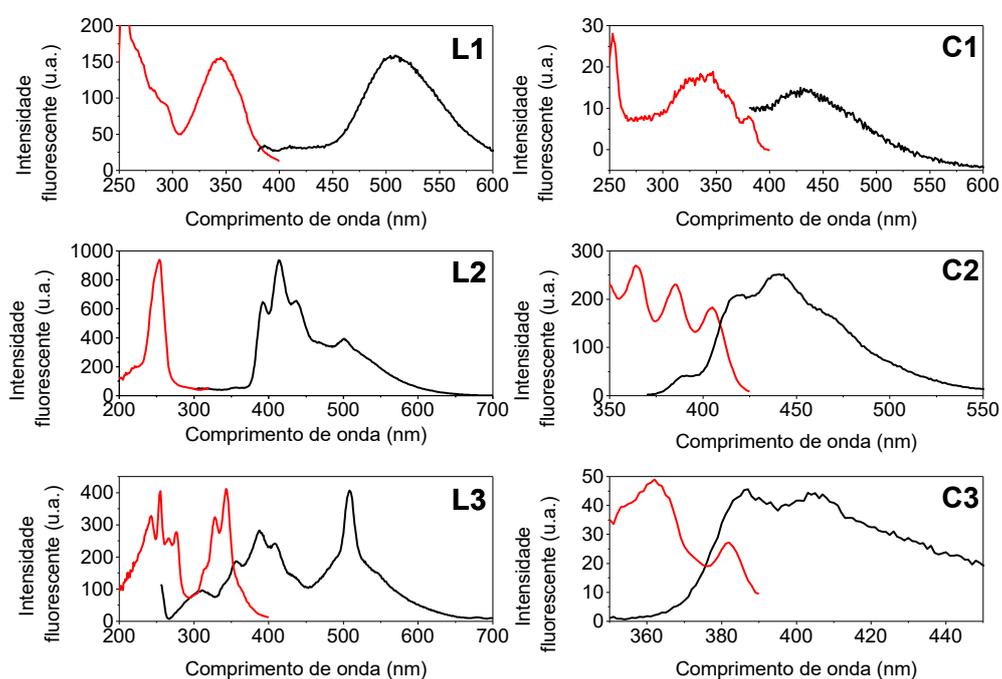


Fonte: Próprio autor.

5.2.7 Espectroscopia de fluorescência

Assumindo que um composto biomimético pode ser usado como um fármaco anticâncer, assim como outros complexos citados na literatura, estudos de fluorescência podem colaborar para o possível monitoramento e liberação do composto em um ambiente biológico. A Figura 108 mostra os espectros de fluorescência comparativos aos pares ligante-complexo para os compostos **L1**, **C1**, **L2**, **C2**, **L3** e **C3** em metanol. A espectroscopia de fluorescência dos ligantes **C1** a **C3** revelou bandas de absorção e emissão compatíveis com a presença de estruturas policíclicas aromáticas. Porém, na formação dos respectivos complexos, estes fenômenos sofrem uma grande atenuação. Com a presença de centros paramagnéticos de íons cobre(II), há uma quantidade significativa de elétrons desemparelhados e que podem contribuir energeticamente aos sistemas, fazendo com que as transições eletrônicas entre ligante e metal diminuam a intensidade fluorescente do conjunto metal-ligante quando comparado apenas ao ligante. A concentração utilizada para a obtenção dos espectros dos complexos foi 10 vezes maior que a concentração usada para os ligantes. Os espectros de fluorescência não puderam ser obtidos para os compostos **L4**, **C4**, **L5** e **C5**.

Figura 108. Espectros de fluorescência de emissão (em preto) e excitação (em vermelho) para os compostos **L1**, **C1**, **L2**, **C2**, **L3** e **C3** em metanol. [**L1**] = 1×10^{-5} mol L^{-1} ; [**C1**] = 1×10^{-4} mol L^{-1} . $\lambda_{exc.}/\lambda_{em.}$ (nm): **L1** 509/345; **C1** 330/430. Slit = 10 nm. [**L2**] = 1×10^{-5} mol. L^{-1} ; [**C2**] = 1×10^{-4} mol L^{-1} . $\lambda_{exc.}/\lambda_{em.}$ (nm): **L2** 503/255; **C2** 442/347. Slit = 10 nm. [**L3**] = 1×10^{-5} mol L^{-1} ; [**C3**] = 1×10^{-4} mol L^{-1} . $\lambda_{exc.}/\lambda_{em.}$ (nm): **L3** 508/255; **C3** 387/324. Slit = 10 nm.



Fonte: Próprio autor.

5.2.8 Titulação potenciométrica

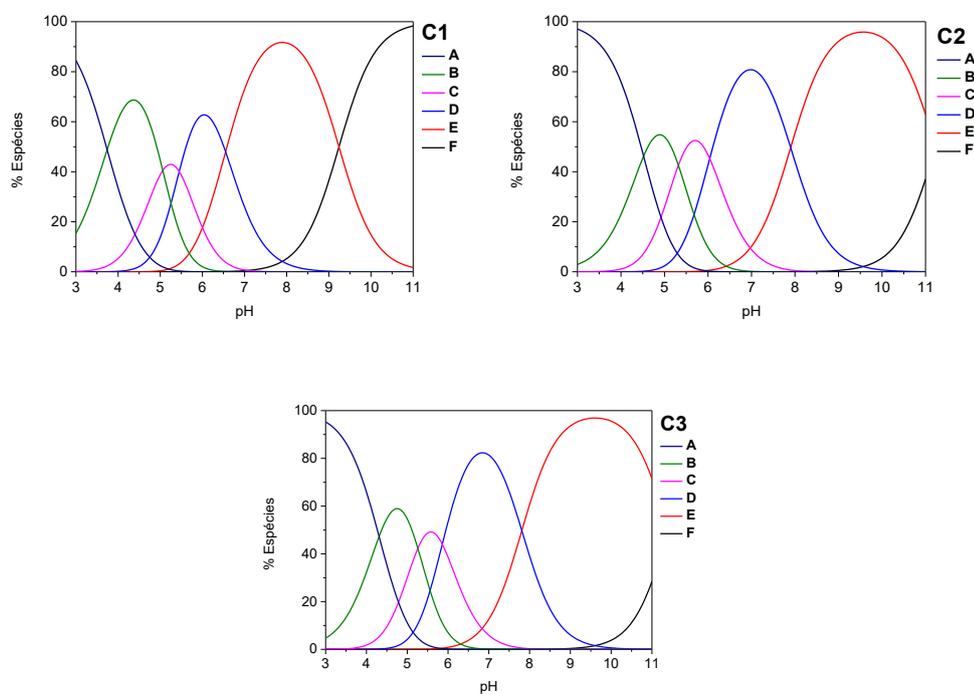
As titulações potenciométricas realizadas em meio MeOH/H₂O (1:1) revelaram cinco valores de *pKa* para os três sistemas **C1**, **C2** e **C3**, indicando relativa similaridade estrutural em solução entre os complexos (Tabela 10). Devido à presença de HPAs, um dos sítios de cobre fica livre em uma posição de coordenação, o que permite a ligação de um contra-íon ou espécie de solvente, e isso pode explicar o grande número de valores de *pKa* para o sistema. O aparecimento de *pKa*₁ pode ser atribuído à substituição do íon acetato por moléculas de H₂O, enquanto o *pKa*₂ é atribuído à desprotonação do fenol terminal. Por outro lado, os *pKas* 3, 4 e 5 estão relacionados à desprotonação de moléculas de água e formação de um ligante de ponte hidroxio. Aqui, há uma diferença notável entre os valores que aumentam de **C1** para **C2** e **C3**, o que indica que a presença dos anéis condensados maiores das unidades de antraceno e pireno auxilia na estabilidade do sistema, aumentando todos os valores de *pKa*, mais notavelmente o de *pKa*₅. A Figura 109 mostra o gráfico de distribuição de espécies para os complexos **C1**, **C2** e **C3**, enquanto a Figura 110 traz uma proposição geral de equilíbrio para os três sistemas.

Tabela 10. Valores de *pKas* obtidos para os complexos **C1**, **C2** e **C3**.

	C1	C2	C3
<i>pKa</i> ₁	3,74±0,15	4,52±0,18	4,32±0,17
<i>pKa</i> ₂	5,06±0,20	5,32±0,21	5,26±0,21
<i>pKa</i> ₃	5,45±0,22	6,03±0,24	5,86±0,24
<i>pKa</i> ₄	6,56±0,26	7,89±0,32	7,81±0,31
<i>pKa</i> ₅	9,24±0,37	11,23±0,45	11,40±0,46

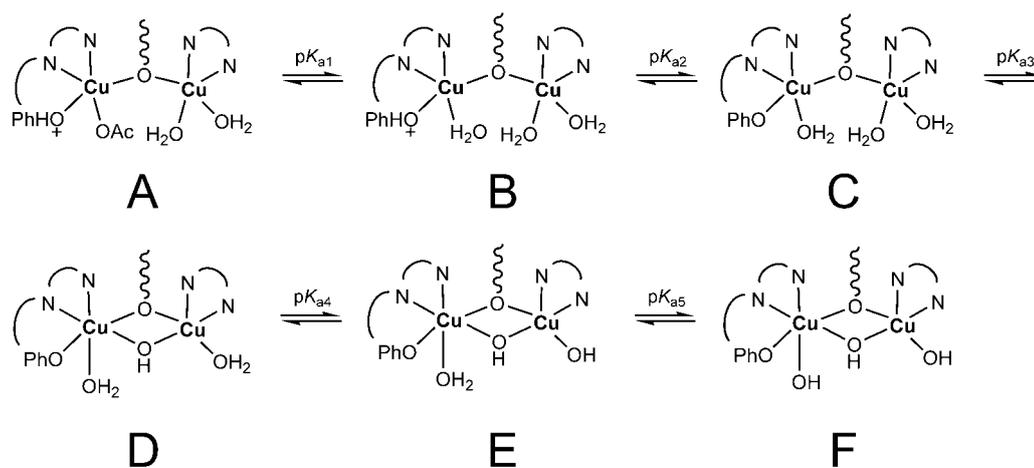
Fonte: Próprio autor.

Figura 109. Gráfico de distribuição de espécies para os complexos **C1**, **C2** e **C3** em função do pH ($-\log[H^+]$) com força iônica de $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ KCl à 25°C .



Fonte: Próprio autor.

Figura 110. Proposta geral de equilíbrios em solução observados para os complexos **C1**, **C2** e **C3**.



Fonte: Próprio autor.

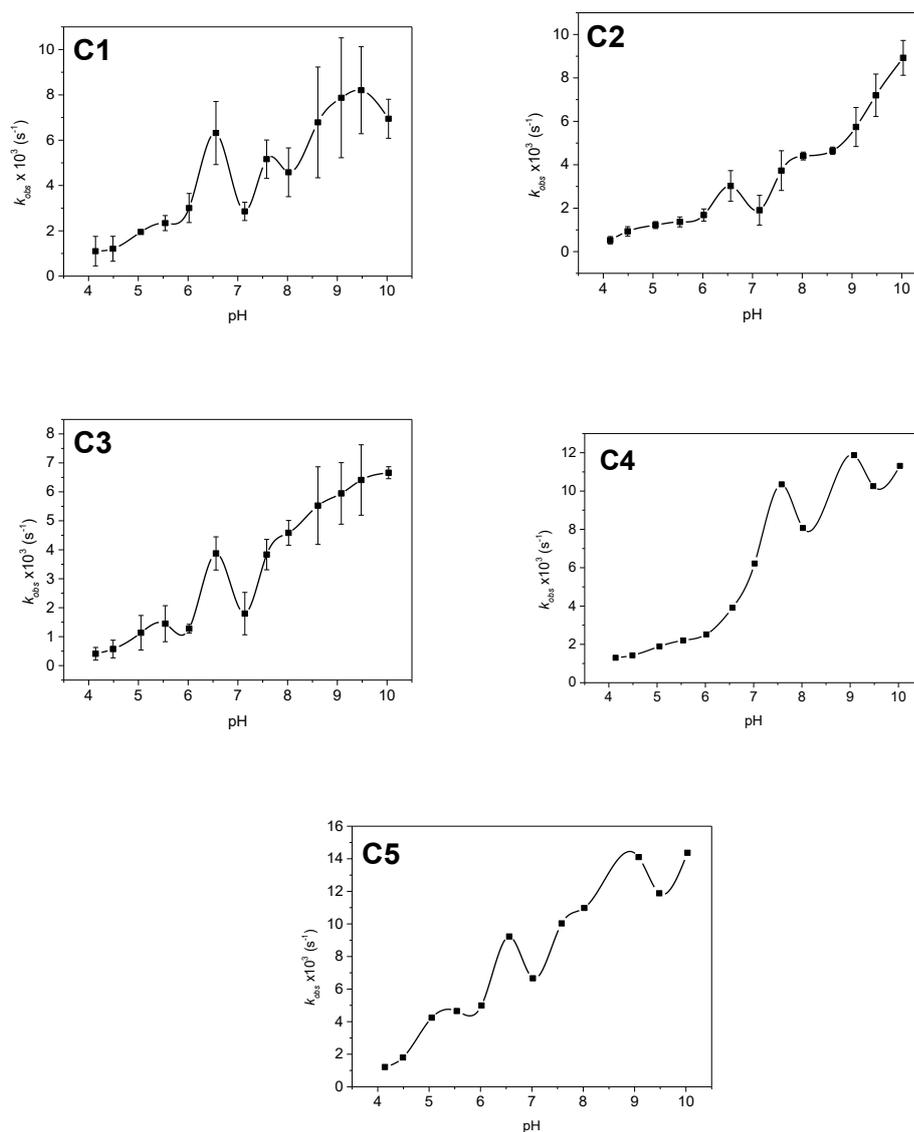
5.2.9 Oxidação do substrato modelo 3,5-di-*terc*-butilcatecol (3,5-DTBC)

Como possíveis modelos da enzima catecol oxidase, avaliou-se o potencial oxidativo dos complexos **C1** a **C5**, utilizando o substrato modelo 3,5-di-*terc*-butilcatecol (3,5-DTBC), que tem como produto a 3,5-di-*terc*-butilquinona (3,5-DTBQ), e que em 400 nm, possui um $\epsilon = 1570 \text{ L cm}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ (TORELLI *et al.*, 2002; KAIZER *et al.*, 2002; NEVES *et al.*, 2002). Os parâmetros cinéticos foram obtidos para **C1**, **C2** e **C3** através de ensaios em triplicata, enquanto para **C4** e **C5** considera-se os testes prévios, sem a obtenção de replicatas.

Primeiramente foram realizados estudos de otimização do pH, para averiguar em qual pH a reação acontecia de maneira mais favorável. Todos os valores obtidos para v_o , e conseqüentemente para k_{obs} foram obtidos descontando o valor encontrado para a reação com catalisador da reação sem catalisador (auto-oxidação). Os valores obtidos neste experimento seguem descritos pelo gráfico da Figura 111.

As curvas de efeitos de pH para os complexos se mostraram com mesmo perfil e tem-se basicamente três máximos de atividade: um em pH=6,5, outro em pH=7,5 e o último acima de pH= 9. Infelizmente, pelo próprio perfil de gráfico, não foi possível ajustar de forma adequada os valores de pH *versus* k_{obs} , e dessa forma, não foram extraídos valores de pK_a s cinéticos. Porém, o perfil das curvas cinéticas e potenciométrica, quando sobrepostos, indicam que as espécies contendo hidróxidos terminais são as responsáveis pelo máximo de atividade em seus respectivos pHs. Isto inicialmente sugere que as espécies que possuem maior atividade catalítica devem possuir grandes semelhanças estruturais.

Figura 111. Gráfico de k_{obs} em função do pH para a reação de oxidação do substrato 3,5-DTBC catalisada pelos complexos **C1**, **C2**, **C3**, **C4** e **C5** em MeOH/H₂O (97:3) à 25°C nas seguintes condições: $[C]_{\text{final}} = 6,67 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; $[3,5\text{-DTBC}]_{\text{final}} = 6,67 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$; $[\text{tampones}]_{\text{final}} = 0,033 \text{ mol L}^{-1}$ sem força iônica.

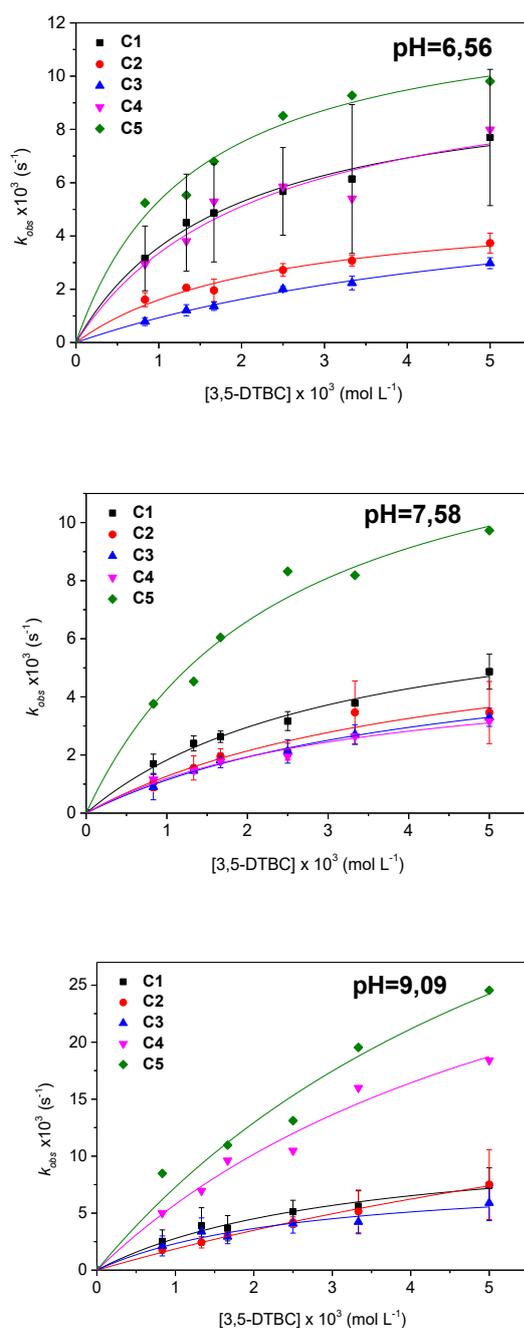


Fonte: Próprio autor.

Os resultados do efeito da concentração do substrato nos pHs 6,56; 7,58 e 9,09, mostraram que em pH=7,58, os três complexos possuem valores de eficiência catalítica semelhante entre si (Figura 112). Porém, em pH=6,56, **C1** possui eficiência catalítica duas vezes maior que **C2**, efeito que também se reproduz entre **C2** e **C3**. Estes valores revelam que, neste caso e neste pH, possivelmente existe uma barreira energética que impede a associação do substrato com o complexo, seja via estérica pelos grupamentos de HPAs ou pelo pK_a de desprotonação de um dos ligantes aquo. Destaca-se também o valor isolado de k_{cat} para **C1**, que faz a eficiência catalítica deste complexo ser a melhor dentre a comparação feita entre **C1**, **C2** e **C3**. Isto induz que esta espécie permita, nestas condições, não só apenas mudanças na associação, mas também, algum tipo de interação que ajude o centro ativo na catálise. Os valores de pK_a s mais baixos para **C1** também corroboram com tal hipótese, visto que **C1** revelou valores de atividade catalítica mais altos que **C2** e **C3** nos três pHs estudados. Os testes prévios indicam que houve uma melhora significativa na eficiência catalítica de **C1** para **C5**, e para **C4** apenas em pH 9,0. Não se descarta aqui, a possibilidade de interação dos átomos de nitrogênio dos grupos N^1 -(naftalen-1-il)butano-1,4-diamina, o que pode determinar esta diferença nos valores obtidos entre **C4** e **C5**.

Os testes iodométricos revelaram que todos os complexos apresentaram resultado positivo a formação de H_2O_2 , sugerindo que a estequiometria da reação entre substrato e O_2 siga a proporção de (1:1). Os valores obtidos para as constantes cinéticas frente a oxidação do modelo 3,5-DTBC, comparados com valores obtidos para outros complexos binucleares de cobre(II), estão descritos na Tabela 11.

Figura 112. Gráficos de k_{obs} em função da concentração do substrato para a reação de hidrólise do 3,5-DTBC catalisada pelos complexos **C1**, **C2**, **C3**, **C4** e **C5** em MeOH/H₂O (97:3) à 25°C nas seguintes condições: pHs = 6,58; 7,58 e 9,09; [C]_{final} = $6,67 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹; [3,5-DTBC]_{final} = $8,33 \times 10^{-4}$ a 5×10^{-3} mol L⁻¹; [tampões] = 0,03 mol L⁻¹ sem força iônica.



Fonte: Próprio autor.

Tabela 11. Valores das constantes catalíticas obtidas para os complexos **C1**, **C2**, **C3**, **C4** e **C5** nos pHs 6,56, 7,58 e 9,09.

pH	Complexo	$k_{cat} \times 10^3 \text{ (s}^{-1}\text{)}$	$K_m \times 10^3 \text{ (mol L}^{-1}\text{)}$	$k_{cat}/K_m = E \text{ (L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}\text{)}$
6,56	C1	10,09±0,64	1,82±0,28	5,54±0,44
	C2	5,31±0,52	2,31±0,49	2,30±0,71
	C3	6,51±0,60	6,01±0,85	1,08±0,25
	C4	10,76±1,85	2,21±0,84	4,87
	C5	12,85±0,91	1,42±0,27	9,05
7,58	C1	7,78±0,69	3,27±0,54	2,38±0,60
	C2	6,84±1,83	4,39±1,98	1,56±1,12
	C3	6,27±0,54	4,50±0,65	1,39±0,32
	C4	5,21±0,63	3,39±0,76	1,54
	C5	14,73±1,70	2,46±0,59	5,99
9,09	C1	11,84±1,44	3,26±0,74	3,63±1,27
	C2	28,81±5,46	14,48±3,42	1,99±0,85
	C3	8,47±1,40	2,63±0,89	3,22±1,14
	C4	42,7±10,1	6,41±2,27	6,66
	C5	57,6±19,6	6,88±3,53	8,37
8,0	A	2,8	0,86	3,3
8,5	E	5,33	2,02	1,84
n.d.	F	4,72	1,8±0,2	2,61
n.d.	G	0,001	5,1	2,0x10 ⁻⁴

A- $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{L})(\mu\text{-OAc})](\text{ClO}_4)_2$; L = 1,3-bis[bis(2-piridilmetil)amino]propanolato (NEVES *et al.*, 2002)

E - $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{L-H})(\mu\text{-OAc})(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$; L = (2-(N,N-bis(2-piridilmetil)aminometil)-6-(N',N'-(2-hidroxi-5-metilbenzil)(2-piridilmetil)aminometil)-4-metil]fenol (PERALTA *et al.*, 2010)

F – $[\text{Cu}_2(\text{L})(\mu\text{-OH})]$, L-H - N¹,N³-bis(2,2-di(1H-pirazol-1-il)etil)-2-hidroxisoftalamida (JAYAWEERA *et al.*, 2020)

G - $[\text{Cu}_2\text{Cl}_3(\text{L})]$, L-H = 2,6-Bis-[(2-hidroxi-etilimino)-metil]-4-metilfenol] (ASADI *et al.*, 2020)

n.d. – Não determinado

Em resumo, como as constantes catalíticas na oxidação do modelo 3,5-DTBC apresentaram melhores resultados no pH 6,56, a determinação dos números de ciclos (TON) e as constantes catalíticas foram obtidas nesse mesmo pH. Os valores mais baixos da reação na ausência de O₂, comparados à reação no meio saturado de O₂, revelam a importância do O₂ no ciclo catalítico. Os números de turnovers apresentaram uma diminuição à medida que o tamanho do HPA inserido aumenta, o que sugere que, para esses complexos nesse sistema catalítico, é mais fácil regenerar o catalisador quando ele contém grupos substituintes menores, como visto em **C1**. Esses resultados são mostrados na Tabelas 12 e 13.

Tabela 12. Comparação das constantes catalíticas obtidas para **C1**, **C2** e **C3** na presença e ausência de oxigênio.

	C1		C2		C3	
	<i>Com O₂</i>	<i>Sem O₂</i>	<i>Com O₂</i>	<i>Sem O₂</i>	<i>Com O₂</i>	<i>Sem O₂</i>
V_{max} X 10⁷ (mol L⁻¹ s⁻¹)	6,73±0,43	1,39±0,29	3,54±0,35	1,07±0,14	4,34±0,40	0,47±0,05
k_{cat} X 10³(s⁻¹)	10,09±0,64	2,44±0,43	5,31±0,52	1,60±0,21	6,51±0,60	0,70±0,07
K_m X 10³ (mol L⁻¹)	1,82±0,28	70,0±12,0	2,31±0,49	10,42±2,64	6,01±0,85	3,58±1,62
k_{cat}/K_m (L mol⁻¹ s⁻¹)	5,54±0,44	0,035±0,008	2,30±0,71	0,15±0,04	1,08±0,25	0,20±0,09
TON X 10⁵ (s⁻¹)	9,1	-	7,9	-	2,4	-

Fonte: Próprio autor.

Tabela 13. Comparação das constantes catalíticas obtidas para **C4** e **C5** na presença e ausência de oxigênio.

	C4		C5	
	<i>Com O₂</i>	<i>Sem O₂</i>	<i>Com O₂</i>	<i>Sem O₂</i>
V_{max} x 10⁷ (mol L⁻¹ s⁻¹)	7,18±1,24	0,82±0,29	8,57±0,60	2,61±1,15
k_{cat} x 10³(s⁻¹)	10,76±1,85	1,25±0,49	12,85±0,91	3,91±1,72
K_m x 10³ (mol L⁻¹)	2,21±0,84	22,84±12,58	1,42±0,27	14,97±10,68
k_{cat}/K_m (L mol⁻¹ s⁻¹)	4,87	0,055	9,05	0,26
TON x 10⁵ (s⁻¹)	16,0	-	7,9	-

Fonte: Próprio autor.

Outros fatores podem estar associados à eficiência da catálise, como efeitos estéricos ou forças intermoleculares, mas o valor de ΔE_{pc} calculado para os complexos também confirma a tendência sistemática nos valores obtidos para a eficiência catalítica (Tabela 14): para **C1**, $\Delta E_{pc} = 390$ mV que, juntamente com os melhores valores para as constantes catalíticas, indica que esse tipo de catálise apresenta melhor desempenho, com menores diferenças entre os potenciais dos centros metálicos (Figura 113). Portanto, pode-se supor que o mecanismo envolvido esteja mais próximo de uma transferência de dois elétrons, em vez de um intermediário de um elétron. Com base na literatura, os valores de ΔE_{pc} obtidos para **C1**, **C2** e **C3** poderiam inicialmente levar esses complexos a apresentar um desempenho muito baixo na oxidação do 3,5-DTBC (NEVES *et al.*, 2002). No entanto, aliados à presença dos HPAs e com mais uma posição de coordenação disponível no sítio mais macio de cobre, esses complexos apresentaram bons resultados, principalmente no que diz respeito ao k_{cat} e à redução nos valores de pK_a (NEVES *et al.*, 2002; PERALTA *et al.*, 2006; NEVES *et al.*, 1999). Os testes iodométricos revelaram que, para todos os complexos, houve a formação de H₂O₂, sugerindo que a reação entre o substrato e o

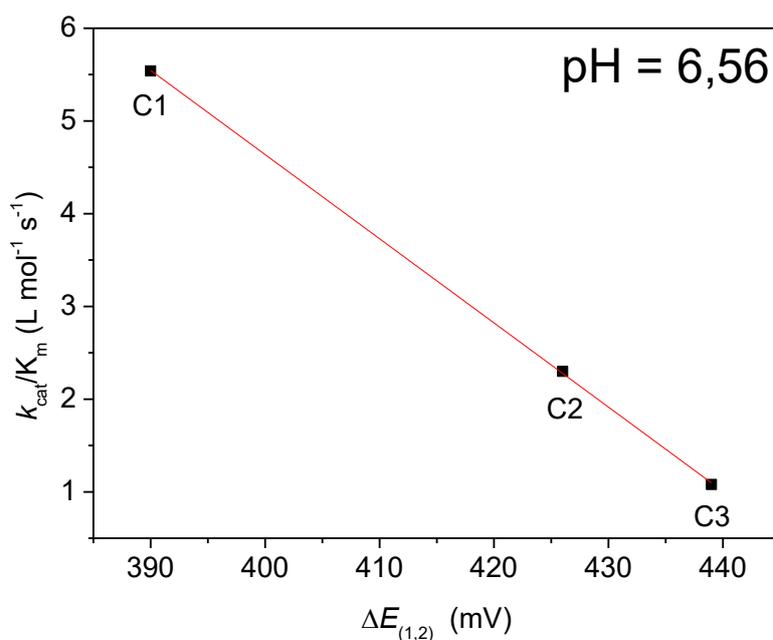
O₂ tem uma estequiometria 1:1. Também é importante ressaltar aqui, que em todos os testes realizados, não foi detectada a presença da banda característica da semi-quinona, localizada na região próxima de 500 nm, o que indica que o processo envolve a transferência simultânea de dois elétrons, além de certa similaridade com o ciclo catalítico proposto por Solomon (2014).

Tabela 14. Valores de ΔE_{pc} para **C1**, **C2**, **C3** e outros complexos binucleares de cobre(II).

Complexo	ΔE_{pc} (mV)
C1	390
C2	426
C3	439
A⁴	302
B³³	290
D³⁵	220

Fonte: Próprio autor.

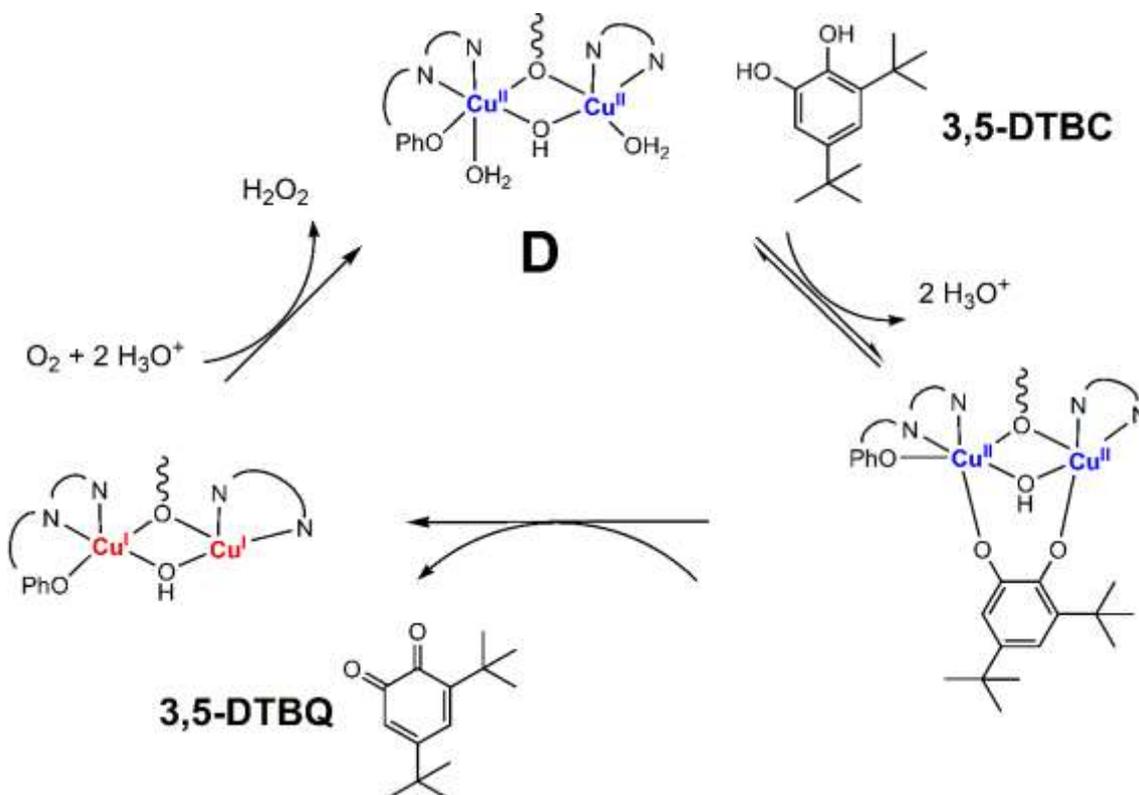
Figura 113. Correlação entre valores de ΔE_{pc} e k_{cat}/K_m obtidos para **C1**, **C2** e **C3** em pH = 6,56.



Fonte: Próprio autor.

Com estas evidências e de acordo com a maioria dos complexos de cobre binucleares (II) citados na literatura, propõe-se um mecanismo simplificado de oxidação do 3,5-DTBC mediado pelos complexos **C1**, **C2** e **C3**, descrito pela Figura 114. A espécie **D** tem a maior abundância em pH 6,56 e, portanto, foi escolhida como a espécie inicial no mecanismo proposto. O 3,5-DTBC se liga ao local mais macio de cobre (II) e, em outra etapa, coordena no outro centro de metal com a liberação de H_3O^+ . Em seguida, ocorre o processo redox, com a redução dos centros de cobre. Através da transferência simultânea de dois elétrons, liberando o produto 3,5-DTBQ. Finalmente, na presença de O_2 no pH observado, os centros metálicos são oxidados com a liberação de H_2O_2 e regeneram o catalisador.

Figura 114. Proposta de mecanismo para a oxidação 3,5-DTBC catalisada pelos compostos **C1**, **C2** e **C3** em pH 6,56.

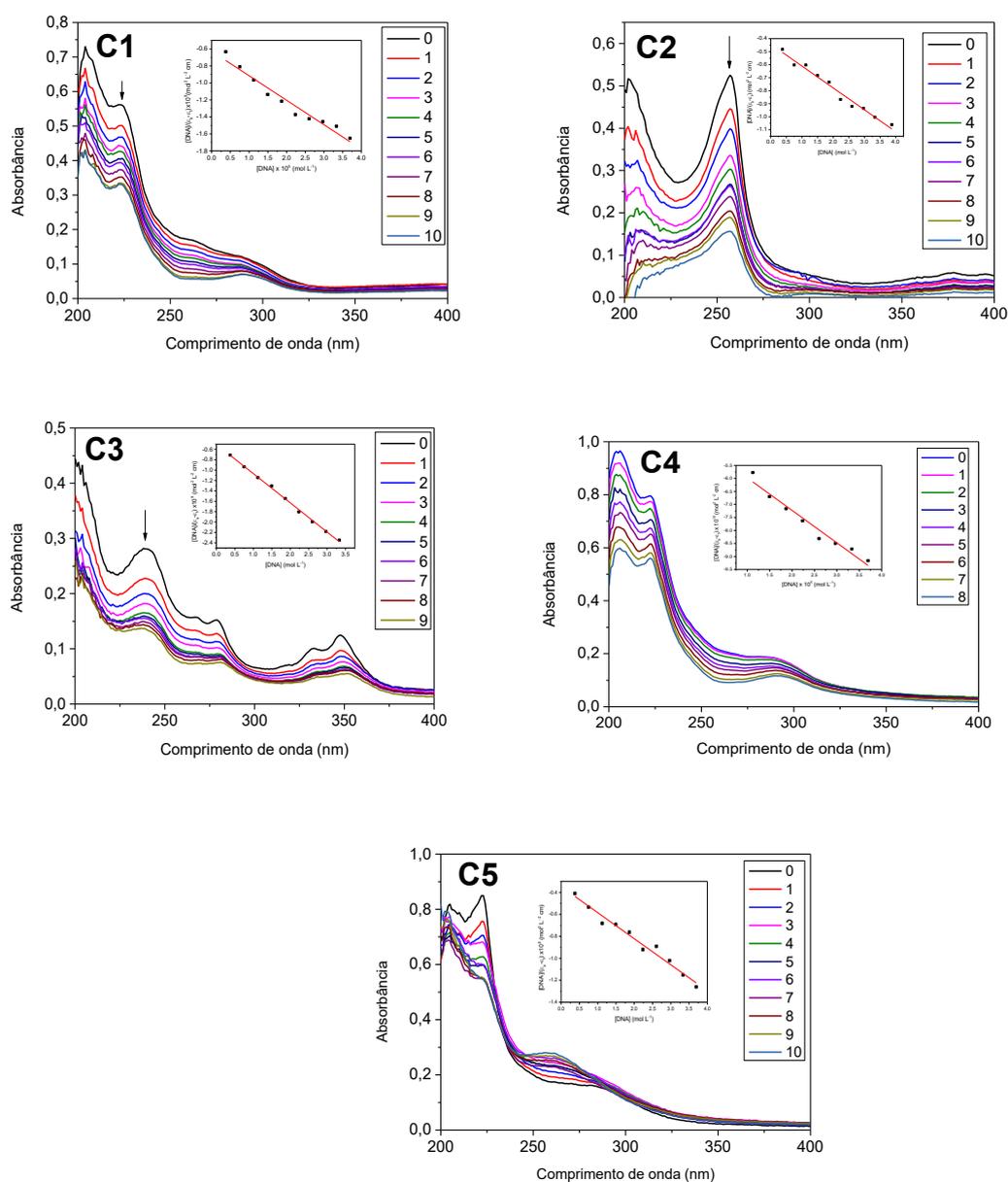


Fonte: Próprio autor.

5.2.10 Interação dos complexos **C1-C5** com CT-DNA

Para avaliar a interação dos complexos com CT-DNA, foram realizadas adições sucessivas de CT-DNA sob soluções contendo 1×10^{-5} mol L⁻¹ de complexo em tampão TRIS-HCl pH=7,15. Os resultados mostram um hipocromismo em relação a bandas do complexo com a adição somatória de CT-DNA (Figura 115). Os valores obtidos de K_B , calculados pela linearização da equação proposta por Pyle (1989) mostram que **C3** é o composto que possui maior afinidade de interação com o DNA, o que indica que, para este modelo, o grupo pireno atua como melhor intercalante que os grupos antraceno e naftaleno. Comparando os valores entre **C1**, **C4** e **C5**, percebe-se que o valor mais alto da constante de interação com DNA obtido por **C5** mostra que a substituição do grupo aldeído de **C1** por N¹-(naftalen-1-il)butano-1,4-diamina também aumentou a afinidade do sistema com DNA, o que constata a importância dos estudos de segunda esfera de coordenação. Os valores de K_B obtidos possuem mesma ordem de grandeza frente a outros complexos binucleares contidos na literatura (PYLE *et al.*, 1989; SONG, LI, WU; 2008; CHEN *et al.*, 2007; CARREIRA-BARRAL *et al.*, 2020; ANUPAMA, 2020; NUNES *et al.*, 2020), assim como mostra a Tabela 15.

Figura 115. Variação espectral dos complexos C1 a C5 na região do UV-vis com adições sucessivas de solução contendo CT-DNA. Solvente: H₂O; [C]_{inicial cubeta} = 1×10^{-5} mol L⁻¹; [TRIS-HCl]_{inicial cubeta} 0,099 mol L⁻¹; [CT-DNA]_{estoque} = $1,89 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹. Insets: Linearização da equação de Pyle para determinação da constante de interação com CT-DNA (K_B) para os complexos **C1** (223 nm), **C2** (257 nm), **C3** (239 nm), **C4** (223 nm) e **C5** (223 nm).



Fonte: Próprio autor.

Tabela 15. Valores de K_B determinados para os complexos **C1**, **C2**, **C3**, **C4** e **C5** nos diferentes comprimentos de onda.

	Comprimento de onda monitorado (nm)	K_B (L mol⁻¹)
C1	223	$4,59 \times 10^4$
C2	257	$3,80 \times 10^4$
C3	239	$1,12 \times 10^5$
C4	223	$2,62 \times 10^4$
C5	223	$6,83 \times 10^4$
H	356	$7,4 \times 10^4$
I	310	$3,4 \times 10^4$

H - SONG, LI, WU; 2008; **I** - CHEN *et al.*, 2007

6 CONCLUSÕES

Neste trabalho foram sintetizados cinco novos ligantes polidentados contendo HPAs. As caracterizações de **L1**, **L2** e **L3** foram executadas e atribuídas com êxito enquanto **L4** e **L5** foram parcialmente analisados. Os complexos de cobre(II) foram sintetizados a partir da proporção de (2:1) entre acetato de cobre(II) e o correspondente ligante. Estes foram caracterizados por:

- difração de raios X, onde se determinou a estrutura cristalina do composto **C1**;
- análises elementares de C, H e N para **C1**, **C2** e **C3**, que forneceram valores percentuais compatíveis com as fórmulas moleculares propostas;
- espectroscopia na região do infravermelho, onde se atribuíram bandas principais dos compostos obtidos;
- condutimetria,
- espectroscopia de UV-Vis, revelando bandas internas do tipo d-d dos centros de cobre, TCLM entre grupo fenolato dos ligantes e metais e transições tipo π - π^* características de HPAs;
- espectroscopia de fluorescência para **C1**, **C2** e **C3**, detectando bandas intensas de emissão excitação típicas de HPAs nos ligantes, mas com grande atenuação nos respectivos complexos;
- eletroquímica (voltametrias cíclica e de onda quadrada), onde se verificaram valores de potenciais condizentes com processos redox de centros de cobre(II);
- espectrometria de massas, onde os fragmentos analisados são coerentes com as estruturas propostas;
- titulação potenciométrica para **C1**, **C2** e **C3**, na qual foram calculados 5 valores diferentes de pK_a s para cada complexo.

A reatividade dos complexos frente a oxidação do substrato modelo 3,5-DTBC foi avaliada, onde comparativamente **C1** obteve uma eficiência catalítica maior que

C2 e **C3**, indicando que o grupo naftaleno é mais adequado para este sistema. Já em relação aos complexos contendo espaçadores, de forma preliminar, **C5** apresenta melhores constantes catalíticas

Por fim, testes de interação com DNA sinalizam que **C3**, que possui o grupo pireno em sua estrutura, possui maior afinidade com CT-DNA.

Neste trabalho pôde-se averiguar que na síntese biomimética, principalmente tratando-se de complexos binucleares, a avaliação dos efeitos secundários frente aos efeitos estéricos deve ser levada em conta.

Como sugestões, propõe-se a troca dos grupos piridina por grupos amino, para facilitar a caracterização dos compostos e evitar sobreposições nos espectros de RMN ^1H , por exemplo. E com os resultados cinéticos, é possível também uma análise estatística entre a combinação de HPAs e os grupos funcionais do ligante, a fim de se obter um sistema otimizado.

Como perspectivas finais, têm-se a finalização das caracterizações dos compostos **L4**, **L5**, **C4** e **C5**, bem como o aprofundamento nos estudos catalíticos e, possivelmente no prosseguimento com estudos de clivagem do DNA de todos os compostos sintetizados.

REFERÊNCIAS

ACKERMANN, Jens; MEYER, Franc; KAIFER, Elisabeth; PRITZKOW, Hans. Tuning the Activity of Catechol Oxidase Model Complexes by Geometric Changes of the Dicopper Core. **Chemistry - A European Journal**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 247-258, 4 jan. 2002. Wiley. [http://dx.doi.org/10.1002/1521-3765\(20020104\)8:13.0.co;2-p](http://dx.doi.org/10.1002/1521-3765(20020104)8:13.0.co;2-p).

ADDISON, Anthony W. *et al.* Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen–sulphur donor ligands; the crystal and molecular structure of aqua[1,7-bis(N-methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane]copper(II) perchlorate. **J. Chem. Soc., Dalton Trans.**, [S.L.], n. 7, p. 1349-1356, 1984. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/dt9840001349>.

AGARWAL, Pratul K. Enzymes: An integrated view of structure, dynamics and function. **Microbial Cell Factories**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 1-12, 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2859-5-2>.

AMENDOLA, Valeria; FABBRIZZI, Luigi; PALLAVICINI, Piersandro; PARODI, Luisa; PEROTTI, Angelo. A ditopic tetradentate pyridyl amine ligand containing an anthracene fragment: fluorescence intensity and 'closed' vs. 'open' species formation in the presence of Cu²⁺, as a function of pH. **Journal Of The Chemical Society, Dalton Transactions**, [S.L.], n. 12, p. 2053-2058, 1998. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/a800821c>.

ANUPAMA, Berelli. DNA binding interactions, docking and antioxidative studies of ternary copper (II) complexes. **Journal Of Molecular Structure**, [S.L.], v. 1210, p. 127988-127997, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127988>.

APEX2, SAINT and SADABS Software Version 2011.8-0, Bruker AXS Inc., Madison, WI, USA, 2011.

ASADI, Zahra; ZAREI, Leila; GOLCHIN, Maryam; SKOREPOVA, Eliska; EIGNER, Vaclav; AMIRGHOFAN, Zahra. A novel Cu(II) distorted cubane complex containing Cu₄O₄ core as the first tetranuclear catalyst for temperature dependent oxidation of 3,5-di-tert-butyl catechol and in interaction with DNA & protein (BSA). **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, [S.L.], v. 227, p. 117593-117608, fev. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2019.117593>.

ASTAKHOVA, Kira; GOLOVIN, Andrey V.; PROKHORENKO, Igor A.; USTINOV, Alexey V.; STEPANOVA, Irina A.; ZATSEPIN, Timofei S.; KORSHUN, Vladimir A. Design of 2'-phenylethynylpyrene excimer forming DNA/RNA probes for homogeneous SNP detection: the attachment manner matters. **Tetrahedron**, [S.L.], v. 73, n. 23, p. 3220-3230, jun. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2017.04.045>.

ATDBIO. Nucleic acid-drug interactions. Disponível em <http://www.atdbio.com/content/5/Nucleic-acid-structure>. Acesso em 20 nov. 2020.

BARRA, Carolina Valério; NETTO, Adelino V. G.. Antitumour Complexes and DNA Interactions and their Tools of Analysis: an approach to metalintercalators. **Revista Virtual de Química**, [S.L.], v. 7, n. 6, p. 1998-2016, 2015. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.5935/1984-6835.20150118>.

BHATTACHARYA, Papri; PROKOPCHUK, Demyan E.; MOCK, Michael T. Exploring the role of pendant amines in transition metal complexes for the reduction of N₂ to hydrazine and ammonia. **Coordination Chemistry Reviews**, [S.L.], v. 334, p. 67-83, mar. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2016.07.005>.

CAMARGO, Tiago Pacheco; NEVES, Ademir; PERALTA, Rosely A.; CHAVES, Cláudia; MAIA, Elene C. P.; LIZARAZO-JAIMES, Edgar H.; GOMES, Dawidson A.; BORTOLOTTI, Tiago; NORBERTO, Douglas R.; TERENCEZI, Hernán. Second-Sphere Effects in Dinuclear Fe^{III}Zn^{II} Hydrolase Biomimetics: tuning binding and reactivity properties. **Inorganic Chemistry**, [S.L.], v. 57, n. 1, p. 187-203, 13 dez. 2017. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.inorgchem.7b02384>.

CARREIRA-BARRAL, Israel; RIOPEDRE-FERNÁNDEZ, Miguel; BLAS, Andrés de; MOSQUERA, Jesús; VÁZQUEZ, M. Eugenio; PLATAS-IGLESIAS, Carlos; ESTEBAN-GÓMEZ, David. Ditopic binuclear copper(II) complexes for DNA cleavage. **Journal Of Inorganic Biochemistry**, [S.L.], v. 205, p. 110995-111008, abr. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.110995>.

CHEN, Ran; LIU, Chun-Sen; ZHANG, Hang; GUO, Yue; BU, Xian-He; YANG, Ming. Three new Cu(II) and Cd(II) complexes with 3-(2-pyridyl)pyrazole-based ligand: syntheses, crystal structures, and evaluations for bioactivities. **Journal Of Inorganic Biochemistry**, [S.L.], v. 101, n. 3, p. 412-421, mar. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2006.11.001>.

DEROSA, M. Photosensitized singlet oxygen and its applications. **Coordination Chemistry Reviews**, [S.L.], v. 233-234, p. 351-371, 1 nov. 2002. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0010-8545\(02\)00034-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0010-8545(02)00034-6).

EICKEN, Christoph; ZIPPEL, Frank; BÜLDT-KARENTZOPOULOS, Klaudia; KREBS, Bernt. Biochemical and spectroscopic characterization of catechol oxidase from sweet potatoes (*Ipomoea batatas*) containing a type-3 dicopper center. **Febs Letters**, [S.L.], v. 436, n. 2, p. 293-299, 2 out. 1998. Wiley. [http://dx.doi.org/10.1016/s0014-5793\(98\)01113-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0014-5793(98)01113-2).

FENG, Guoqiang; MAREQUE-RIVAS, Juan C.; ROSALES, R. Torres Martín de; WILLIAMS, Nicholas H.. A Highly Reactive Mononuclear Zn(II) Complex for Phosphodiester Cleavage. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v.

127, n. 39, p. 13470-13471, out. 2005. American Chemical Society (ACS).

<http://dx.doi.org/10.1021/ja054003t>.

GAGNE, Robert R.; KOVAL, Carl A.; LISENSKY, George C.. Ferrocene as an internal standard for electrochemical measurements. **Inorganic Chemistry**, [S.L.], v. 19, n. 9, p. 2854-2855, set. 1980. American Chemical Society (ACS).

<http://dx.doi.org/10.1021/ic50211a080>.

GEARY, W.J.. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 81-122, out. 1971. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0010-8545\(00\)80009-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0010-8545(00)80009-0).

GONZÁLEZ-ÁLVAREZ, Marta; ARIAS, María-Selma; FERNÁNDEZ, María-José; GUDE, Lourdes; LORENTE, Antonio; ALZUET, Gloria; BORRÁS, Joaquín. Copper-mediated DNA photocleavage by a tetrapyrridoacridine (tpac) ligand. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [S.L.], v. 18, n. 11, p. 3286-3290, jun. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.04.040>.

HEYING, Renata S.; SILVA, Marcos Paulo da; WECKER, Giovana S.; PERALTA, Rosely A.; BORTOLUZZI, Adailton J.; NEVES, Ademir. Unusual hydrolase-like activity of a mononuclear Fe(III) complex. **Inorganic Chemistry Communications**, [S.L.], v. 102, p. 245-250, abr. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.inoche.2019.01.035>.

HOLLIDAY, Gemma L.; MITCHELL, John B.O.; THORNTON, Janet M. Understanding the Functional Roles of Amino Acid Residues in Enzyme Catalysis. **Journal Of Molecular Biology**, [S.L.], v. 390, n. 3, p. 560-577, jul. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2009.05.015>.

IUBMB. IUBMB Enzyme Nomenclature. Disponível em <https://www.qmul.ac.uk/sbcs/iubmb/enzyme/EC1/10/3/1.html>. Acesso em 23 nov. 2020.

JAIVIDHYA, Paramasivam *et al.* Fluorescent mixed ligand copper(II) complexes of anthracene-appended Schiff bases: studies on DNA binding, nuclease activity and cytotoxicity. **Dalton Transactions**, [S.L.], v. 44, n. 26, p. 11997-12010, 2015. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c5dt00899a>.

JAYAWEERA, Nuwanthaka P.; HALL, Ashley E.; WILSON, Ashton A.; KONKLE, Mary E.; WHEELER, Kraig A.; SEMENIUC, Radu F. Tuning the catecholase activity of bis(pyrazolyl)methane-based copper(II) complexes by substitutions of the ligand core: unraveling a dual O₂/H₂O₂ oxidation mechanism. **Inorganica Chimica Acta**, [S.L.], v. 506, p. 119507-119519, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ica.2020.119507>.

JIANG, Qin; XIAO, Nan; SHI, Pengfei; ZHU, Yangguang; GUO, Zijian. Design of artificial metallonucleases with oxidative mechanism. **Coordination Chemistry Reviews**, [S.L.], v. 251, n. 15-16, p. 1951-1972, ago. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2007.02.013>.

KARSTEN, Peter; NEVES, Ademir; BORTOLUZZI, Adailton J.; LANZMASTER, Mauricio; DRAGO, Valderes. Synthesis, Structure, Properties, and Phosphatase-Like Activity of the First Heterodinuclear Fe^{III}Mn^{II} Complex with the Unsymmetric Ligand H₂bbpmp as a Model for the PAP in Sweet Potato. **Inorganic Chemistry**, [S.L.], v. 41, n. 18, p. 4624-4626, set. 2002. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ic025674k>.

KLABUNDE, Thomas; EICKEN, Christoph; SACCHETTINI, James C.; KREBS, Bernt. Crystal structure of a plant catechol oxidase containing a dicopper center. **Nature Structural Biology**, [S.L.], v. 5, n. 12, p. 1084-1090, dez. 1998. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/4193>.

KOVAL, Iryna A.; GAMEZ, Patrick; BELLE, Catherine; SELMECZI, Katalin; REEDIJK, Jan. Synthetic models of the active site of catechol oxidase: mechanistic studies. **Chemical Society Reviews**, [S.L.], v. 35, n. 9, p. 814-840, 2006. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/b516250p>.

MARDANYA, Sourav; KARMAKAR, Srikanta; BAR, Manoranjan; BAITALIK, Sujoy. Pyrene-biimidazole based Ru(II) and Os(II) complexes as highly efficient probes for the visible and near-infrared detection of cyanide in aqueous media. **Dalton Transactions**, [S.L.], v. 44, n. 48, p. 21053-21072, 2015. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c5dt03766b>.

MARTELL, A. E., MOTEKAITIS, R. J. **Determination and use of stability constants**. VCH, New York, 2nd ed, 1992.

METCALFE, Clive; THOMAS, Jim A.. Kinetically inert transition metal complexes that reversibly bind to DNA. **Chemical Society Reviews**, [S.L.], v. 32, n. 4, p. 215-224, 2003. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/b201945k>.

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**. 6^a. ed. New York: W. H. Freeman, 2013.

NEVES, Ademir; ROSSI, Liane M.; BORTOLUZZI, Adailton J.; SZPOGANICZ, Bruno; WIEZBICKI, Clayton; SCHWINGEL, Erineu; HAASE, Wolfgang; OSTROVSKY, Sergei. Catecholase Activity of a Series of Dicopper(II) Complexes with Variable Cu–OH(phenol) Moieties. **Inorganic Chemistry**, [S.L.], v. 41, n. 7, p. 1788-1794, abr. 2002. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ic010708u>.

NEVES, Ademir; ROSSI, Liane M; HORN JUNIOR, Adolfo; VENCATO, Ivo; BORTOLUZZI, Adailton J; ZUCCO, César; MANGRICH, Antônio S. Synthesis,

structure and properties of the first dinuclear copper(II) complex as a structural model for the phenolic intermediate in tyrosinase–cresolase activity. **Inorganic Chemistry Communications**, [S.L.], v. 2, n. 8, p. 334-337, ago. 1999. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1387-7003\(99\)00085-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1387-7003(99)00085-4).

NUNES, Patrique; MARQUES, Fernanda; CAVACO, Isabel; PESSOA, João Costa; CORREIA, Isabel. Exploring the therapeutic potential of Cu(II)-complexes with ligands derived from pyridoxal. **Inorganica Chimica Acta**, [S.L.], v. 507, p. 119558-119570, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ica.2020.119558>.

ORIS, James T.; GIESY, John P.. The photo-induced toxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons to larvae of the fathead minnow (). **Chemosphere**, [S.L.], v. 16, n. 7, p. 1395-1404, jan. 1987. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0045-6535\(87\)90079-8](http://dx.doi.org/10.1016/0045-6535(87)90079-8).

ORTH, Elisa S.; CAMPOS, Renan B.. Multifunctional Imidazole-Derived Polymeric Catalyst for Dephosphorylation Reactions Potentiated by Cationic and Anionic Micelles. **Journal Of The Brazilian Chemical Society**, [S.L.], p. 285-294, 2015. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.5935/0103-5053.20150228>.

OSÓRIO, Renata El-Hage Meyer de Barros. **Síntese e caracterização de novos ligantes macrocíclicos ou intercalantes e seus respectivos complexos trinucleares de cobre (II) e/ou binucleares de ferro (III) como modelos miméticos para as hidrolases/nucleases sintéticas**. 2012. 259 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012. Disponível em: <http://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/100854>. Acesso em: 23 nov. 2020.

PAVIA, Donald L.; LAMPMAN, Gary M.; KRIZ, George S.. **Introduction to Spectroscopy: A Guide for Students of Organic Chemistry**. 5ª ed. Stamford, CT: Cengage Learning, 2015.

PENTTINEN, Leena; RUTANEN, Chiara; SALOHEIMO, Markku; KRUUS, Kristiina; ROUVINEN, Juha; HAKULINEN, Nina. A new crystal form of *Aspergillus oryzae* catechol oxidase and evaluation of copper site structures in coupled binuclear copper enzymes. **Plos One**, [S.L.], v. 13, n. 5, p. 196691-196706, 1 maio 2018. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0196691>.

PERALTA, Rosely A.; BORTOLUZZI, Adailton J.; SZPOGANICZ, Bruno; BRANDÃO, Tiago A. S.; CASTELLANO, Eduardo E.; OLIVEIRA, Mauricio Bof de; SEVERINO, Patrícia C.; TRENZI, Hernán; NEVES, Ademir. Catecholase and DNase activities of copper(II) complexes containing phenolate-type ligands. **Journal Of Physical Organic Chemistry**, [S.L.], v. 23, n. 10, p. 1000-1013, 24 ago. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/poc.1779>.

PERALTA, Rosely A.; NEVES, Ademir; BORTOLUZZI, Adailton J.; ANJOS, Ademir dos; XAVIER, Fernando R.; SZPOGANICZ, Bruno; TERENCEZI, Hernán; OLIVEIRA, Mauricio C.B. de; CASTELLANO, Eduardo; FRIEDERMANN, Geraldo R.. New unsymmetric dinuclear CuII-CuII complexes and their relevant properties containing metalloenzymes and DNA cleavage. **Journal Of Inorganic Biochemistry**, [S.L.], v. 100, n. 5-6, p. 992-1004, maio 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2006.01.041>.

PIOVEZAN, Clovis; JOVITO, Rafael; BORTOLUZZI, Adailton J.; TERENCEZI, Hernán; FISCHER, Franciele L.; SEVERINO, Patricia C.; PICH, Claus T.; AZZOLINI, Gisele G.; PERALTA, Rosely A.; ROSSI, Liane M.. Heterodinuclear FeIII-ZnII-Bioinspired Complex Supported on 3-Aminopropyl Silica. Efficient Hydrolysis of Phosphate Diester Bonds. **Inorganic Chemistry**, [S.L.], v. 49, n. 6, p. 2580-2582, 15 mar. 2010. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ic902489j>.

POIRIER, Miriam C.; BELAND, Frederick A.; DIVI, Kathyayini V.; DAMON, Alyssa L.; ALI, Mehnaz; VANLANDINGHAM, Michelle M.; CHURCHWELL, Mona I.; VON TUNGELN, Linda S.; DWYER, Jennifer E.; DIVI, Rao L.. In vivo localization and postmortem stability of benzo[*a*]pyrene-DNA adducts. **Environmental And Molecular Mutagenesis**, [S.L.], v. 61, n. 2, p. 216-223, 25 out. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/em.22337>.

RINIVASAN, Venkatesan; KHAMRANG, Themmila; PONRAJ, Chairman; SARAVANAN, Dhandayutham; YAMINI, Rekha; BERA, Soumen; JHONSI, Mariadoss Asha. Pyrene based Schiff bases: synthesis, crystal structure, antibacterial and bsa binding studies. **Journal Of Molecular Structure**, [S.L.], v. 1225, p. 129153-129159, fev. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129153>.

ROCHESTER, C. H.. The ionic products of water and methanol in methanol-water mixtures. **J. Chem. Soc., Dalton Trans.**, [S.L.], n. 1, p. 5-8, 1972. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/dt9720000005>.

SHELDRICK, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, v. 71, n. 1, p. 3-8, 2015. <http://dx.doi.org/10.1107/S2053229614024218>.

SIEGBAHN, Per E. M.. The catalytic cycle of catechol oxidase. **Jbic Journal Of Biological Inorganic Chemistry**, [S.L.], v. 9, n. 5, p. 577-590, 5 jun. 2004. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00775-004-0551-2>.

SILVA, Marcos P.; SAIBERT, Cristine; BORTOLOTTI, Tiago; BORTOLUZZI, Adailton J.; SCHENK, Gerhard; PERALTA, Rosely A.; TERENCEZI, Hernán; NEVES, Ademir. Dinuclear copper(II) complexes with derivative triazine ligands as biomimetic models for catechol oxidases and nucleases. **Journal Of Inorganic Biochemistry**, [S.L.], v. 213, p. 111249-111263, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111249>.

SIMMONS, Trevor R.; BERGGREN, Gustav; BACCHI, Marine; FONTECAVE, Marc; ARTERO, Vincent. Mimicking hydrogenases: from biomimetics to artificial enzymes. **Coordination Chemistry Reviews**, [S.L.], v. 270-271, p. 127-150, jul. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2013.12.018>.

SOLOMON, Edward I.; HEPPNER, David E.; JOHNSTON, Esther M.; GINSBACH, Jake W.; CIRERA, Jordi; QAYYUM, Munzarin; KIEBER-EMMONS, Matthew T.; KJAERGAARD, Christian H.; HADT, Ryan G.; TIAN, Li. Copper Active Sites in Biology. **Chemical Reviews**, [S.L.], v. 114, n. 7, p. 3659-3853, 3 mar. 2014. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/cr400327t>.

SONG, Yu-Lan; LI, Yan-Tuan; WU, Zhi-Yong. Synthesis, crystal structure, antibacterial assay and DNA binding activity of new binuclear Cu(II) complexes with bridging oxamidate. **Journal Of Inorganic Biochemistry**, [S.L.], v. 102, n. 9, p. 1691-1699, set. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2008.04.005>.

SOUZA, Bernardo de; KREFT, Gabriel L.; BORTOLOTTI, Tiago; TERENCEZI, Hernán; BORTOLUZZI, Adailton J.; CASTELLANO, Eduardo E.; PERALTA, Rosely A.; DOMINGOS, Josiel B.; NEVES, Ademir. Second-Coordination-Sphere Effects Increase the Catalytic Efficiency of an Extended Model for FeIII/II Purple Acid Phosphatases. **Inorganic Chemistry**, [S.L.], v. 52, n. 7, p. 3594-3596, 15 mar. 2013. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ic400025j>.

THOER, A.; DENIS, G.; DELMAS, M.; GASET, A.. The Reimer-Tiemann Reaction in Slightly Hydrated Solid-liquid Medium: a new method for the synthesis of formyl and diformyl phenols. **Synthetic Communications**, [S.L.], v. 18, n. 16-17, p. 2095-2101, nov. 1988. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/00397918808068278>.

VALDEZ, Crystal E.; SMITH, Quentin A.; NECHAY, Michael R.; ALEXANDROVA, Anastassia N.. Mysteries of Metals in Metalloenzymes. **Accounts Of Chemical Research**, [S.L.], v. 47, n. 10, p. 3110-3117, 10 set. 2014. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ar500227u>.

WOLFE, Alan; SHIMER, George H.; MEEHAN, Thomas. Polycyclic aromatic hydrocarbons physically intercalate into duplex regions of denatured DNA. **Biochemistry**, [S.L.], v. 26, n. 20, p. 6392-6396, out. 1987. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/bi00394a013>.

YOSHIZAWA, Michito; CATTI, Lorenzo. Bent Anthracene Dimers as Versatile Building Blocks for Supramolecular Capsules. **Accounts Of Chemical Research**, [S.L.], v. 52, n. 8, p. 2392-2404, 26 jul. 2019. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00301>.

YU, Fangting; CANGELOSI, Virginia M.; ZASTROW, Melissa L.; TEGONI, Matteo; PLEGARIA, Jefferson S.; TEBO, Alison G.; MOCNY, Catherine S.; RUCKTHONG, Leela; QAYYUM, Hira; PECORARO, Vincent L.. Protein Design: toward functional

metalloenzymes. **Chemical Reviews**, [S.L.], v. 114, n. 7, p. 3495-3578, 24 mar. 2014. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/cr400458x>.

ZHAO, Meng; WANG, Hai-Bo; JI, Liang-Nian; MAO, Zong-Wan. Insights into metalloenzyme microenvironments: biomimetic metal complexes with a functional second coordination sphere. **Chemical Society Reviews**, [S.L.], v. 42, n. 21, p. 8360-8375, 2013. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c3cs60162e>.

ANEXO A –DADOS CRISTALOGRAFICOS

Comprimentos [Å] e ângulos [°] de ligação selecionados para **C1**.

Cu1-O61	1,944(2)	Cu2-O1W	1,974(2)
Cu1-O30	1,962(2)	Cu2-O2W	2,446(2)
Cu1-N1	2,006(2)	Cu2-N42	1,994(3)
Cu1-N22	2,012(3)	Cu2-N4	2,026(2)
Cu1-O10	2,2976(18)	Cu1-Cu2	3,7145(5)
Cu2-O10	1,9253(18)		
O61-Cu1-O30	90,03(9)		
O61-Cu1-N1	173,26(9)		
O30-Cu1-N1	93,43(9)		
O61-Cu1-N22	92,49(10)		
O30-Cu1-N22	173,51(9)		
N1-Cu1-N22	83,48(10)		
O61-Cu1-O10	92,78(8)		
O30-Cu1-O10	96,92(8)		
N1-Cu1-O10	92,54(8)		
N22-Cu1-O10	88,93(8)		
O10-Cu2-O1W	90,90(8)		
O10-Cu2-N42	176,82(9)		
O1W-Cu2-N42	91,38(10)		
O10-Cu2-N4	94,72(9)		
O1W-Cu2-N4	173,22(9)		
N42-Cu2-N4	82,86(10)		
O10-Cu2-O2W	93,64(8)		
O1W-Cu2-O2W	88,33(8)		
N42-Cu2-O2W	88,64(9)		
N4-Cu2-O2W	95,08(8)		
C12-O10-Cu2	123,79(16)		
C12-O10-Cu1	112,33(15)		
Cu2-O10-Cu1	122,95(9)		
C32-O30-Cu1	127,08(19)		