



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

Carla Cristina Vidal Albuquerque

ATIVIDADE ANTITUMORAL E POTENCIAL ELETROCATALÍTICO DE COMPLEXOS
DE NÍQUEL(II) COM LIGANTES AMINOFOSFÍNICOS

Florianópolis

2025

Carla Cristina Vidal Albuquerque

ATIVIDADE ANTITUMORAL E POTENCIAL ELETROCATALÍTICO DE COMPLEXOS
DE NÍQUEL(II) COM LIGANTES AMINOFOSFÍNICOS

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal de Santa Catarina
como requisito parcial para a obtenção do título de
Doutora em Química Inorgânica

Orientador (a): Prof.^a Dr.^a Juliana Paula da Silva

Florianópolis

2025

Vidal Albuquerque, Carla Cristina
ATIVIDADE ANTITUMORAL E POTENCIAL ELETROCATALÍTICO DE
COMPLEXOS DE NÍQUEL(II) COM LIGANTES AMINOFOSFÍNICOS /
Carla Cristina Vidal Albuquerque ; orientador, Juliana
Paula da Silva, 2025.
148 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas,
Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2025.

Inclui referências.

1. Química. 2. níquel. 3. ligantes aminofosfínicos. 4.
atividade anticancer e eletrocatalítica. I. da Silva,
Juliana Paula. II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

Carla Cristina Vidal Albuquerque

Atividade antitumoral e potencial eletrocatalítico de complexos de níquel(II) com ligantes aminofosfínicos

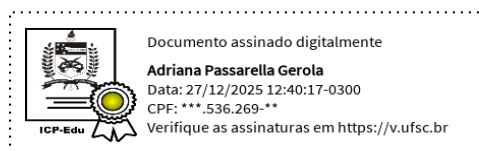
O presente trabalho em nível de Doutorado foi avaliado e aprovado, em 31 de outubro de 2025, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.(a) Dr.(a) Tatiana Renata Gomes Simoes
Universidade Federal do Paraná

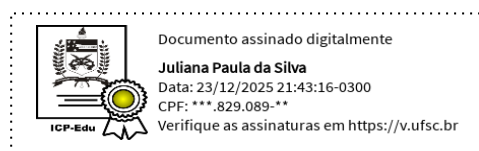
Prof.(a) Dr.(a) Daniela Zambelli Mezalira
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Ricardo Ferreira Affeldt
Universidade Federal de Santa Catarina

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



Coordenação do Programa de Pós-Graduação



Prof.^a Juliana Paula da Silva, Dr.(a)
Orientadora

Florianópolis

2025

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por todas as oportunidades dadas ao longo da vida.

A minha família de modo geral pelo apoio, valores e suporte dados em todos esses anos em especial aos meus pais (Mãe (*in memorian*), meu Pai e madrasta).

Ao meu marido Wagner Antônio pelo cuidado, carinho, amor e atenção. A minha bebê Kayla Melissa por ser tão alegre e colorir todos os meus dias. A Leona, minha gatinha, que não fica longe de mim em nenhum instante, é uma eterna companheira.

Minha gratidão à minha orientadora e amiga, Juliana Paula da Silva. Obrigada pela paciência, confiança, respeito e por cada orientação que me foi dada. Sou grata por ter sido peça fundamental na minha jornada acadêmica e vida. Tenho grande admiração pela sua empolgação com a profissão e pela pessoa extraordinária que é.

Ao professor Márcio Peres de Araújo (UFPR) pelo apoio ao trabalho, realizando diversas análises e pela grande amizade.

Agradeço ao meu parceiro Rychard Medeiros (GSIMC) pelo companheirismo, amizade e confiança que vou levar para toda a vida.

Aos colegas de laboratório (GSIMC) Aline, Amanda Luiza, Indianara, Leonardo e Matheus pelos ensinamentos ao longo desses anos, contribuindo assim para meu crescimento pessoal e profissional.

Aos amigos que contribuíram para o desenvolvimento do trabalho de forma direta ou indiretamente: Samuel, Lucas, Ana, Bruna, Débora laboratório (LIQUIMeC); Rafaela, Herculy, Lutuima, Daniela, Bruna, Edinara, Daniel (LABINC); Kelline Alaide, Suellen, Marina, Maryl, Albert, Carla, Helena, João, Edinho, Luan. Além dos momentos de convivência, discussões e amizade estabelecida durante esses anos.

Aos professores Ricardo, Madureira, Cristiane, Adolfo, Bruno, Rosely, Josiel, Francisco, Cristiane Jost por fornecerem o espaço do laboratório para análises.

Ao Departamento de Química-UFSC e ao PPGQUIM (UFSC) e a central de análises (Departamento de Química-UFSC) pelo espaço cedido para a realização das caracterizações e aos técnicos (Glauber, Eliane, Nico e Amanda).

Ao Órgão de fomento CAPES, pela bolsa de estudos.

“Seja igual a um bebê de sete meses, insista,
persista e nunca desista”.

RESUMO

No presente trabalho, quatro ligantes do tipo $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$ (onde $\text{R} = \text{CH}_2\text{Py}$, CH_2Ph , Ph , $p\text{-tol}$) foram sintetizados e caracterizados por técnicas de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, RMN de ^1H e espectroscopia no infravermelho. A partir deles, foram obtidos doze complexos de níquel, organizados em três séries distintas com as seguintes fórmulas gerais: série 1 $[(\text{NiCl}_2(\text{PN}^{\text{R}}\text{P}))]$ - neutra), série 2 $[(\text{NiCl}(\text{PN}^{\text{R}}\text{P})_2)]^+$ - monocationica) e série 3 $[(\text{Ni}(\text{PN}^{\text{R}}\text{P})_2)]^{2+}$ - dicationica). Todos os complexos das séries 1 e 3 foram caracterizados por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, RMN de ^1H , FTIR-(ATR), UV-vis, condutividade molar, CHN, DRX. Sendo que a caracterização por ESI-MS foi realizada somente para a série 1, enquanto os da série 2 foram utilizados principalmente para compreender as espécies formadas em solução de DMSO. Os resultados demonstraram que, para os complexos da série 1, a síntese é simples e forma monocristais facilmente. Notavelmente, os complexos 1a e 1b exibiram uma promissora e seletiva atividade citotóxica contra as linhagens tumorais A549 (carcinoma pulmonar) e B16F10 (melanoma), revelando seu potencial como promissores candidatos antitumorais. Estudos em solução para a série 1 mostraram que o complexo 1b sofre reação na presença de DMSO, gerando um complexo da série 2 de fórmula geral $[\text{NiCl}(\text{PN}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{P})_2]^+$. Este processo foi confirmado por espectrometria de massas (ESI-MS), e o produto foi subsequentemente isolado no estado sólido, com sua estrutura validada por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ e ^1H e medidas de condutividade em acetonitrila. Os complexos da série 3 precipitam diretamente no meio reacional, formando complexos dicationicos de Ni(II) de fórmula geral $[\text{Ni}(\text{PN}^{\text{R}}\text{P})_2]^{2+}$. A obtenção de monocristais permitiu confirmar as estruturas propostas, indicando a formação de espécies dicationicas com geometria plano quadrática distorcida. Além das propriedades estruturais, um estudo eletroquímico comparativo dos complexos 3a e 3b revelou que, em solução, ocorrem dois processos referentes às espécies no mesmo estado de oxidação, mas um tetraédrico e outro plano quadrático. Os compostos 3a e 3b destacaram-se por sua eficiência catalítica na redução de prótons H^+ (liberação de hidrogênio) em meio fortemente ácido, sugestivamente por um mecanismo de reação em que o próton e o elétron são transferidos simultaneamente (PCET). Os resultados apontam que esses complexos podem ser utilizados como catalisadores na produção de hidrogênio. Portanto, esta pesquisa demonstra a síntese e caracterização de complexos de níquel baseados em ligantes do tipo $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$ - bis(difenilfosfino)amina. Resultando em três séries de compostos: a série 1, de caráter neutro, revelou potencial atividade antitumoral e interessante seletividade. Investigações em solução demonstraram que um destes complexos (**1b**) sofre autoionização, gerando um complexo monocationico pentacoordenado, que constitui a série 2. Por fim, a série 3, formada por complexos dicationicos, mostrou-se um catalisador promissor para a geração de hidrogênio, posicionando-se como uma alternativa viável para fontes de energia limpa e renovável.

Palavras-chave: níquel, ligantes aminofosfínicos, atividade anticâncer e eletrocatalítica.

ABSTRACT

In this work, four $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$ -type ligands (where $\text{R} = \text{CH}_2\text{Py}$, CH_2Ph , Ph , $p\text{-tol}$) were synthesized and characterized by $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR, ^1H NMR, and infrared spectroscopy. From these, twelve nickel complexes were obtained, organized into three distinct series with the following general formulas: series 1 $[(\text{NiCl}_2(\text{PN}^{\text{R}}\text{P}))]$ – neutral), series 2 $[(\text{NiCl}(\text{PN}^{\text{R}}\text{P})_2)]^+$ – monocationic), and series 3 $[(\text{Ni}(\text{PN}^{\text{R}}\text{P})_2)]^{2+}$ – dicationic). All complexes from series 1 and 3 were characterized by $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR, ^1H NMR, FTIR-ATR, UV-vis, molar conductivity, CHN elemental analysis, and XRD. ESI-MS characterization was performed only for series 1, while series 2 complexes were primarily used to understand the species formed in DMSO solution. The results showed that for series 1 complexes, the synthesis is straightforward and yields single crystals easily. Notably, complexes 1a and 1b exhibited promising and selective cytotoxic activity against the tumor cell lines A549 (lung carcinoma) and B16F10 (melanoma), revealing their potential as promising antitumor candidates. Solution studies for series 1 demonstrated that complex 1b undergoes a reaction in the presence of DMSO, generating a series 2 complex with the general formula $[\text{NiCl}(\text{PN}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{P})_2]^+$. This process was confirmed by mass spectrometry (ESI-MS), and the product was subsequently isolated in the solid state, with its structure validated by $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ and ^1H NMR and conductivity measurements in acetonitrile. The series 3 complexes precipitate directly from the reaction medium, forming dicationic Ni(II) complexes with the general formula $[\text{Ni}(\text{PN}^{\text{R}}\text{P})_2]^{2+}$. Single-crystal X-ray diffraction confirmed the proposed structures, indicating the formation of dicationic species with distorted square-planar geometry. Beyond structural properties, a comparative electrochemical study of complexes 3a and 3b revealed that in solution, two processes occur involving species in the same oxidation state, one tetrahedral and the other square-planar. Compounds 3a and 3b stood out for their catalytic efficiency in proton H^+ reduction (hydrogen evolution) under strongly acidic conditions, likely via a proton-coupled electron transfer (PCET) mechanism. The results indicate that these complexes can be used as catalysts for hydrogen production. Thus, this research demonstrates the synthesis and characterization of nickel complexes based on $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$ type ligands bis(diphenylphosphino)amine. This yielded three series of compounds: series 1, with a neutral character, revealed potential antitumor activity and interesting selectivity. Solution investigations showed that one of these complexes (1b) undergoes autoionization, generating a pentacoordinate monocationic complex, which constitutes series 2. Finally, series 3, composed of dicationic complexes, proved to be a promising catalyst for hydrogen generation, positioning itself as a viable alternative for clean and renewable energy sources.

Keywords: nickel, aminophosphine ligands, anticancer activity, electrocatalytic activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - (a) Sítio ativo da urease. (b) Esquema simplificado do sítio ativo. Lys* é um resíduo de Lys carbamilano.....	29
Figura 2 - Diagrama representativo dos níveis de energia e desdobramento dos orbitais d em complexos de níquel(II).....	32
Figura 3 - Íon hexaaquoníquel (II) $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$	33
Figura 4 - Complexos de Ni(II) octaédricos formados após substituição das moléculas de água do íon $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$	34
Figura 5 - Categorias de complexos de níquel (II) com geometria tetraédrica	34
Figura 6 - Interconversão entre as geometrias planas quadráticas e tetraédricas do complexo $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	36
Figura 7 - Interconversão geométrica reversível em solução de complexos de níquel(II).....	37
Figura 8 - Complexo de níquel (II) com geometria plano quadrática.	37
Figura 9 - Complexo de níquel (II) pentacoordenado.	38
Figura 10 - Complexos de níquel (II) com diferentes haletos e ligantes fosfínicos.	38
Figura 11 - Interconversão de complexos de níquel (II) em estado sólido.....	39
Figura 12 - Complexos plano quadráticos de Ni(II).....	40
Figura 13 - Esquema genérico do caráter σ doador e π receptor de ligantes fosfínicos.....	41
Figura 14 - Representação estrutural da auranofina	43
Figura 15 - Representação dos possíveis modos de coordenação de ligantes do tipo PNP ao centro metálico (a) monodentado, (b) em ponte e (c) bidentado.....	44

Figura 16 - Estrutura genérica do ligante bis(difenilfosfina)amina.....	44
Figura 17 - Estruturas genéricas de ligantes contendo a ligação fósforo-nitrogênio.....	45
Figura 18 - Complexos de níquel com bis(difenilfosfina) amina com diferentes geometrias.	46
Figura 19 - Equilíbrio entre a forma neutra diamagnética e a iônica paramagnética através da transferência de elétrons.	47
Figura 20 - Coordenação dos ligantes PN^{RP} ao centro metálico níquel, paládio e platina.	48
Figura 21- Ciclo catalítico proposto do acoplamento de Kumada catalisado por complexos de níquel (II) com ligantes do tipo PN^{RP}	48
Figura 22 - Complexos utilizados em reações de acoplamento cruzado, particularmente nas transformações de Suzuki-Miyaura.	49
Figura 23 - Complexo de níquel do tipo PN^{RP} com propriedades eletrocatalíticas.	52
Figura 24 - Sítio ativo e ciclo catalítico da produção de hidrogênio da enzima [NiFe]-Hidrogenas.....	53
Figura 25 - Complexos de níquel de coordenação S_2P_2 incorporados ao esqueleto PN^{RP}	53
Figura 26 - Complexos de níquel com ligantes do tipo PN^{RP} biomiméticas.	54
Figura 27 - Complexos de níquel bis(difenilfosfina)amina aplicados na redução eletrocatalítica de CO_2	55
Figura 28 - Composto dinuclear do tipo $[\text{Ni}_2(\text{dppa})_2]$ como ativadores de CO_2 regenerados por eletrólise	56
Figura 29 - Complexos com aplicação anticancerígena (Pt) e diagnóstica (Ru). Fonte: Adhikari, 2024.	57

Figura 30 - Estrutura da cis-platina e seus análogos, complexos alternativos de Ru.	58
Figura 31 - Complexos de níquel anticancerígenos e antifúngicos.	59
Figura 32 - Complexos de níquel com atividade contra a doença de Chagas e leishmaniose.	59
Figura 33 - Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CDCl_3) dos ligantes $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$ sintetizados.	72
Figura 34 - Espectros de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) dos ligantes $\text{P-NCH}_2\text{Py-P}$ (a) e $\text{P-NCH}_2\text{Ph-P}$ (b).	73
Figura 35 - Espectros de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) dos ligantes c) $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{Ph}}\text{-PPh}_2$ e d) $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{p-tol}}\text{-PPh}_2$	74
Figura 36 - Espectro Vibracional na Região do Infravermelho dos ligantes a) $\text{Ph}_2\text{P-NCH}_2\text{Py-PPh}_2$; b) $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{-PPh}_2$; c) $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{Ph}}\text{-PPh}_2$ e d) $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{p-tol}}\text{-PPh}_2$	75
Figura 37- Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CDCl_3) para os complexos da série 1 com ligantes $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$	78
Figura 38 - Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CDCl_3) para os complexos da série 1 com ligantes $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$	80
Figura 39 - Espectro Vibracional na Região do Infravermelho dos complexos a) $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Py}}\text{-PPh}_2$; b) $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{-PPh}_2$ e d) $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{p-tol}}\text{-PPh}_2$	81
Figura 40 - Espectro de UV-Vis para os complexos da série 1 de fórmula geral $[\text{NiCl}_2\text{PPh}_2\text{-N}^{\text{R}}\text{-PPh}_2]$ com $\text{R} =$ a) $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Py}}\text{-PPh}_2$; b) $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{-PPh}_2$ e c) $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{p-tol}}\text{-PPh}_2$ em diclorometano.	83
Figura 41 - Representação da estrutura cristalográfica dos complexos da série 1 1a, 1b e 1c.	85

Figura 42 - Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo 1b $[\text{NiCl}_2(\text{Ph}_2\text{P}-\text{N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}-\text{PPh}_2)]$ (81 MHz) A – em CDCl_3 ; B – em $\text{CDCl}_3 + 100\ \mu\text{L}$ de $\text{DMSO}-d_6$; C – em $\text{CDCl}_3 + 200\ \mu\text{L}$ de $\text{DMSO}-d_6$; D – em $\text{CDCl}_3 + 300\ \mu\text{L}$ de $\text{DMSO}-d_6$	87
Figura 43 - Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do ligante em $\text{DMSO}-d_6$ (81 MHz) (H_3PO_4 a 85%).	88
Figura 44 - Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do ligante 1b em $\text{DMSO}-d_6$ (200 MHz). O ácido fosfórico (H_3PO_4 a 85%) foi utilizado como referência externa em 0 ppm.	89
Figura 45 - Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo $[\text{NiCl}_2(\text{Ph}_2\text{P}-\text{N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}-\text{PPh}_2)]$ (200 MHz) em $\text{DMSO}-d_6$. A- tempo: zero, B- tempo: 24h, C- tempo: 48 h.	89
Figura 46 - Espectros de RMN de $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ em $\text{DMSO}-d_6$ (200 MHz) – Ampliação da região do grupo metileno. 1b; B – 1b+ PPh_4Cl ; C – Ligante livre (b).....	90
Figura 47 - Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do sistema $[\text{NiCl}_2\text{Ph}_2\text{P}-\text{N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}-\text{PPh}_2] + \text{PPh}_4\text{Cl}$ em $\text{DMSO}-d_6$ (81 MHz), mostrando a integração dos sinais. O ácido fosfórico (H_3PO_4 a 85%) foi utilizado como referência externa em 0 ppm.....	91
Figura 48 - Proposta da formação do complexo bisquelato a partir da adição do ligante livre b ao complexo de partida.....	91
Figura 49- Espectro de massa do complexo 1b em DMSO	93
Figura 50 - Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CDCl_3) para os complexos da série 2 com ligantes (a e b).....	95
Figura 51 - Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CDCl_3) para os complexos da série 2 com ligantes (c e d).....	96
Figura 52 - Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CDCl_3) para os complexos da série 3 com o ligante ($\text{PPh}_2-\text{N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}-\text{PPh}_2$).....	97
Figura 53 - Complexos promissores para atividade biológica com ligantes do tipo PN^{RP}	101

Figura 54 - Estrutura dos complexos de níquel com atividade biológica promissora.....	102
Figura 55 - Espectros de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ dos complexos da série 3 em (CD_3CN , 400 MHz).	105
Figura 56 - Espectros de RMN de ^1H dos complexos 3a ($\text{R}=\text{CH}_2\text{Py}$) e 3b ($\text{R}=\text{CH}_2\text{Ph}$) da série 3 em (CD_3CN , 400 MHz).	106
Figura 57 - Espectros de RMN de ^1H dos complexos 3c ($\text{R}=\text{Ph}$) e 3d ($\text{R}=\text{p-tol}$) da série 3 em (CD_3CN , 400 MHz).	107
Figura 58 - Espectro Vibracional na região do infravermelho dos complexos de Níquel $[\text{Ni}(\text{PN}^{\text{R}}\text{P})_2]^{2+}$ a) $\text{R}=\text{CH}_2\text{Py}$; b) $\text{R}=\text{CH}_2\text{Ph}$; c) $\text{R}=\text{Ph}$; d) $\text{R}=\text{p-tol}$	108
Figura 59 - Representação ORTEP das estruturas obtidas por difração de raios-X para os complexos 3b e 3d (elipsoides com 30% de probabilidade). Hidrogênios e contra-íon foram omitidos para melhor visualização.	110
Figura 60 - Espectro de absorção na região do ultravioleta e visível dos complexos de níquel (II) da série 3 em diclorometano concentração variando de 7,5-32,5 $\mu\text{mol L}^{-1}$	113
Figura 61 - Voltamogramas cíclicos do complexo 3a e 3b (13,5 mg, $3,2 \times 10^{-3}$ mol. L^{-1}) em PTBA 0,1 mol. L^{-1} em CH_3CN vs Fc/Fc^+ ; em diferentes velocidades de varredura a 25°C . $E_{1/2}^+ = 0,097$ V	119
Figura 62 - Corrente de pico anódica em função da raiz quadrada da velocidade do complexo 3a.	121
Figura 63 - Voltamograma cíclico do complexo 3a e 3b ($3,2 \times 10^{-3}$ mol. L^{-1}) em PTBA 0,1 mol. L^{-1} em CH_3CN vs Fc/Fc^+ ; velocidade de varredura 100mV. s^{-1} a 25°C . $E_{1/2} \text{Fc}/\text{Fc}^+ = 0,097$ V	122
Figura 64 - Voltamograma cíclico do complexo 3a (13,5 mg, $3,2 \times 10^{-3}$ mol. L^{-1}) em PTBA 0,1 mol. L^{-1} em CH_3CN vs Ag/AgCl ; velocidade de varredura 100mV. s^{-1} . $E_{1/2} \text{Fc}/\text{Fc}^+ = 0,097$ V	123

Figura 65 - Voltamograma cíclico do branco do ácido trifluoroacético e dos complexos da série 3 (3a e 3b), (13,5 mg, 3,2 mmolL ⁻¹) em PTBA na presença de ácido trifluoroacético (5-75 mmolL ⁻¹).....	125
Figura 66 - Ciclo catalítico proposto para os complexos da série 3 (3a e 3b) usando ácido trifluoroacético como fonte de prótons.....	126
Figura 67 - Espectros de RMN de ¹³ C (400 MHz, CD ₃ CN) dos Complexos de fórmula geral [Ni(PN ^R P) ₂](ClO ₄) ₂ a) R= CH ₂ Py; b) R= CH ₂ Ph.	146
Figura 68 - Espectros de RMN de ¹³ C (400 MHz, CD ₃ CN) dos Complexos de fórmula geral [Ni(PNRP) ₂](ClO ₄) ₂ - c) R= PhCH ₃ d) R= Ph.	147

LISTA DE TABELAS

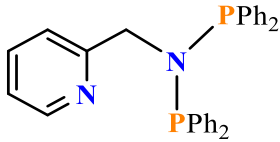
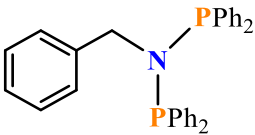
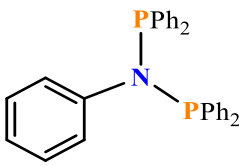
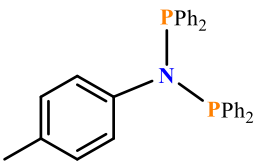
Tabela 1 Número de onda (cm^{-1}) das principais bandas observadas nos espectros dos ligantes.	76
Tabela 2 - Número de onda (cm^{-1}) das principais bandas observadas nos espectros dos ligantes	82
Tabela 3 - Dados espectrais eletrônicos de UV-Vis dos complexos de Ni(II) da série 1 em diclorometano.	83
Tabela 4 - Valores de distância e ângulo de ligação para os complexos 1a, 1b e 1d	86
Tabela 5- Valores de condutividade molar em diclorometano e acetonitrila para os complexos da série 2 com R= a, b, c e d.....	96
Tabela 6 - Valores de condutividade molar do complexo da série 3 (3b) em diclorometano e acetonitrila 05 min a temperatura ambiente e concentração $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol. L}^{-1}$	97
Tabela 7 - Concentrações inibitórias (IC_{50}), em $\mu\text{mol L}^{-1}$, e índice de seletividade (IS) dos complexos de níquel 1a,1b e 1d, dos ligantes a, b e d, e do $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, frente a diferentes linhagens celulares, avaliados pelo teste de MTT.	99
Tabela 8-Atribuição das bandas principais dos espectros FTIR (cm^{-1}) dos complexos 3a, 3b, 3c e 3d.	109
Tabela 9 - Valores de distância e ângulos de ligação para os complexos 3b e 3d.	112
Tabela 10 Valores e atribuição do máximo de absorbância dos complexos de níquel (II) da série 3.	115
Tabela 11- Valores de condutividade molar e proporção de eletrólitos dos complexos da série 3 em DCM a temperatura ambiente e concentração $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol. L}^{-1}$	116

Tabela 12 - Valores de condutividade molar dos complexos da série 3 em DMSO (5 min a 72h) a temperatura ambiente e concentração $1,0 \times 10^{-3}$ mol. L ⁻¹	117
Tabela 13 - Valores de condutividade molar dos complexos da série 3 em acetonitrila (5 e 180 min) a temperatura ambiente e concentração $1,0 \times 10^{-3}$ mol. L ⁻¹	118
Tabela 14 - Dados eletroquímicos dos complexos 3a e 3b em acetonitrila.....	122

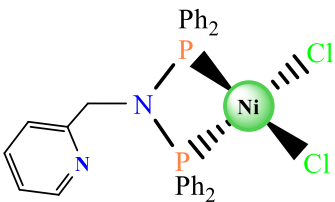
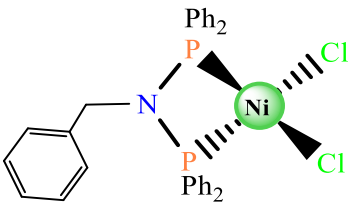
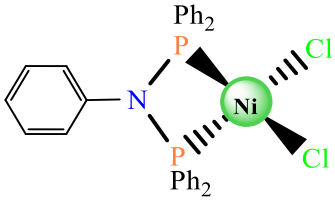
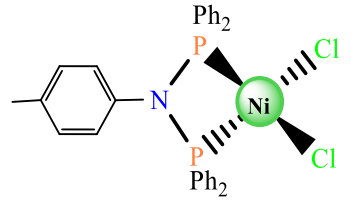
LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Descrição da rota sintética para ligantes PN^{RP}	71
Esquema 2 - Rota sintética dos complexos de fórmula geral $[\text{NiCl}_2\text{-Ph}_2\text{PN}^{\text{R}}\text{-PPh}_2]$	77
Esquema 3 - Proposta do processo de autoionização do complexo $[\text{NiCl}_2\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{-PPh}_2]$ (1a) em DMSO.	93
Esquema 4 - Rota sintética dos complexos pentacoordenados 2a, 2b, 2c e 2d.	94
Esquema 5- Rota sintética dos complexos da série 3 de fórmula geral $[\text{Ni} (\text{PN}^{\text{RP}})_2] (\text{ClO}_4)_2$	102
Esquema 6 - Proposta do processo de oxidação centrada no ligante.....	120
Esquema 7- Equilíbrio entre isomerização geométrica dos complexos de níquel 3a e 3b em QP e Td e seus respectivos orbitais de energia.....	124

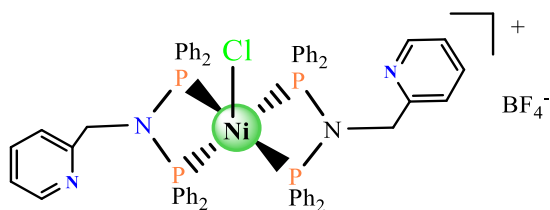
LISTA DE LIGANTES E ABREVIATURAS

Ligantes do tipo PN ^R P	
 a) P-NCH₂Py-P	 b) P-NCH₂Ph-P
 c) P-NPh-P	 d) P-NP-tol-P

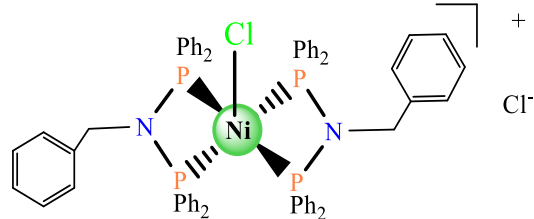
LISTA DE COMPLEXOS E SIGLAS

SÉRIE 1: Complexos de Fórmula Geral [NiCl ₂ PN ^R P]	
 1a	 1b
 1c	 1d

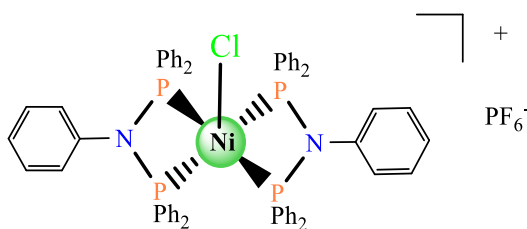
SÉRIE 2: Complexos de Fórmula Geral $[\text{NiCl}(\text{PN}^{\text{R}}\text{P})_2]^+\text{X}^-$



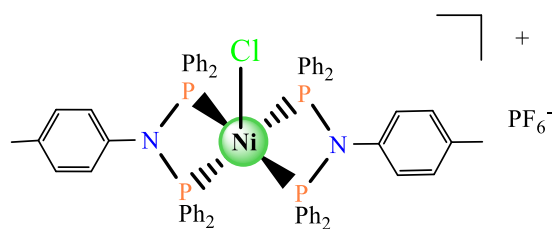
2a



2b

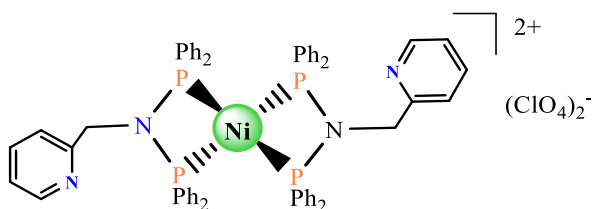


2c

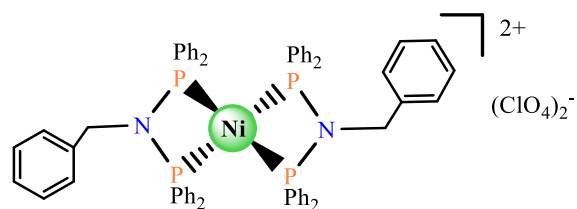


2d

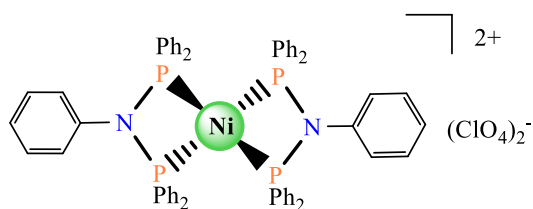
SÉRIE 3: Complexos de Fórmula Geral $[\text{Ni}(\text{PN}^{\text{R}}\text{P})_2](\text{ClO}_4)_2^-$



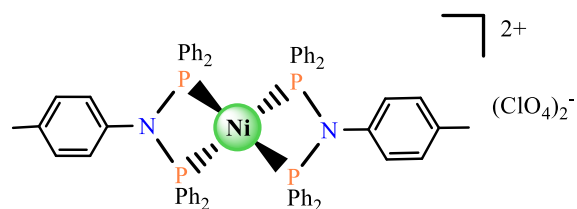
3a



3b



3c



3d

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

(acac) ₂	Bis(acetilacetionato)
Å	Angstrom
A549	Linhagem celular de adenocarcinoma de pulmão humano
AAC	Ácido Acético
ACN	Acetonitrila
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (<i>do inglês Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
B16F10	Linhagem celular de melanoma murino (câncer de pele)
Bipy	2,2'-bipiridina
C ₄	Composto ou ligante de 4 carbonos
CD ₃ CN	Acetonitrila deuterada
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CHN	Análise elementar (Carbono, Hidrogênio, Nitrogênio)
COVID-19	Doença do coronavírus 2019 (do inglês Coronavirus Disease)
Cy	Ciclohexila
d	Dupleto (em espectroscopia de RMN)
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido Desoxirribonucleico (do inglês Deoxyribonucleic Acid)
DPPA	Difenilfosfina(amina)
Dppm	Difenilfosfina (metano)
DRX	Difração de Raios X
E _{1/2}	Potencial de meia-onda (eletroquímica)
en	Etilenodiamina
ESI-MS	Espectrometria de Massa com Ionização por Eletrospray (do inglês <i>Electrospray Ionization Mass Spectrometry</i>)
FTIR-ATR	Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier e Reflectância Total Atenuada (do inglês <i>Fourier-Transform Infrared Spectroscopy - Attenuated Total Reflectance</i>)

HaCaT	Linhagem celular de queratinócitos humanos (pele) imortalizados
HeLa Lacks)	Linhagem celular de câncer cervical humano (nome derivado de Henrietta)
HER	Reação de Liberação de Hidrogênio, em eletroquímica (<i>do inglês Hydrogen Evolution Reaction</i>)
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (<i>do inglês Human Immunodeficiency Virus</i>)
IC ₅₀ / IC ₅₀	Concentração Inibitória Média (concentração necessária para inibir 50% de um processo biológico)
IE	Ionização Eletrônica
I _{pa}	Corrente de pico anódico (eletroquímica)
I _{pc}	Corrente de pico catódico (eletroquímica)
IR	Espectroscopia no Infravermelho (do inglês Infrared Spectroscopy)
IS	Índice de Seletividade
J	Constante de acoplamento (em espectroscopia de RMN)
M	Multipletto (em espectroscopia de RMN)
MDA-MB216	Linhagem celular de adenocarcinoma de mama humano triplo-negativo
MLCT	Transferência de Carga Ligante-Metal (do inglês Metal-to-Ligand Charge Transfer)
MTT	3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil brometo de tetrazólio (sal usado em ensaios de viabilidade celular)
N-N	Ligante bidentado genérico com dois átomos de nitrogênio doadores
Ni(COD) ₂	Bisciclooctadieno
OLEDs	Diodos Emissores de Luz Orgânicos (<i>do inglês Organic Light-Emitting Diodes</i>)
PCET	Transferência de Próton-Elétron Concertada (do inglês Proton-Coupled Electron Transfer)
Phen	1,10-Fenantrolina
Ph	Fenil
P-tol	p-tolueno
PN ^{RP}	Designação genérica dos ligantes aminofosfínicos utilizados no presente trabalho
PTA	1,3,5-Triaza-7-fosfaadamantano

PTBA	Perclorato de Tetrabutilamônio
P-X	Ligante híbrido genérico com um átomo de fósforo e outro átomo doador 'X'
QP	Plano quadrática
qt	Quinteto (em espectroscopia de RMN)
RNA	Ácido Ribonucleico (<i>do inglês Ribonucleic Acid</i>)
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN de ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Próton
RMN de ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN de ^{31}P	Ressonância Magnética Nuclear de Fósforo-31 com desacoplamento do próton
s	Simpleto (em espectroscopia de RMN)
S_2P_2	Ligante com coordenação Enxofre-2, Fósforo-2
Salen	Ligante derivado da condensação de Salicilaldeído e Etilenodiamina
SARS-CoV	Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (vírus causador da COVID-19)
SI	Índice de Seletividade (<i>do inglês Selectivity Index</i>)
t	Tripleto (em espectroscopia de RMN)
TCC	Teoria do Campo Cristalino
Td	Geometria tetraédrica
TEP	Parâmetro Eletrônico de Tolman (<i>do inglês, Tolman Electronic Parameter</i>)
TFA	Ácido Trifluoracético
TLV	Teoria da Ligação de Valência
TOF	Frequência de Turnover (<i>do inglês Turnover Frequency</i>)
TOM	Teoria do Orbital Molecular
UV-Vis	Espectroscopia Ultravioleta-Visível
V	Volts
δ	Deslocamento Químico (em espectroscopia de RMN)
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	26
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	28
2.1	NÍQUEL: ASPECTOS GERAIS	28
2.2	QUÍMICA DE COORDENAÇÃO E ESTRUTURA.....	30
2.3	FOSFINAS.....	40
2.3.1	Ligantes aminofosfínicos.....	40
2.3.2	Aminofosfinas	44
2.4	APLICAÇÕES CATALÍTICAS E BIOLÓGICAS DE COMPLEXOS DE NÍQUEL	47
2.4.1	Aplicações Catalíticas.....	47
2.4.2	Aplicações eletrocatalíticas: eletrocatalise nas reações de desprendimento/ liberação de hidrogênio e redução de CO ₂	51
2.4.3	Aplicação biológica de complexos de níquel	56
3	OBJETIVO	61
3.1	OBJETIVO GERAL	61
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	61
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	62
4.1	REAGENTES QUÍMICOS	62
4.2	ANÁLISE INSTRUMENTAL.....	62
4.2.1	RMN de ¹ H e ³¹ P { ¹ H}.....	62
4.2.2	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR-ATR).....	62
4.2.3	Estudos Eletroquímicos a partir de Análises de Voltametria Cíclica.....	63
4.2.4	Espectroscopia na Região do Ultravioleta Visível (UV-VIS).....	63
4.2.5	Determinação de Estruturas Cristalinas	63
4.2.6	Linhas Celulares e Manutenção do Meio de Cultura Celular.....	64
4.2.7	Teste de viabilidade celular pelo método de redução MTT e análise estatística.....	64
5	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	66
5.1	SÍNTESE DOS LIGANTES	66
5.1.1	P-N ^{CH2Ph} -P e P-N ^{CH2Py} -P	66
5.1.2	P-N ^{Ph} -P e P-N ^{p-tol} -P	66
5.2	SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE Ni(II) DE FÓRMULA GERAL [NiCl ₂ (PN ^R P)] com (R= CH ₂ Py (1a), CH ₂ Ph (1b), Ph (1c) p-tol (1d)	67
5.3	SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE Ni(II) DA SÉRIE 2 DE FÓRMULA GERAL [NiCl(PN ^R P) ₂] ⁺ X ⁻ com (R= CH ₂ Py (a), CH ₂ Ph (b), P-tol (c), Ph (d) e X= (C ₆ H ₅) ₄ B, BF ₄ ⁻ ou PF ₆ ⁻	68

5.3.1	[NiCl(Ph ₂ P-N ^{CH₂Py} -PPh ₂) ₂]BF ₄ (2a) e [NiCl(Ph ₂ P-N ^{CH₂Ph} -PPh ₂) ₂](C ₆ H ₅) ₄ B (2b)	68
5.3.2	[NiCl(Ph ₂ P-N ^{Ph} -PPh ₂) ₂] PF ₆ (2c) e [NiCl(Ph ₂ P-N ^{P-tol} -PPh ₂) ₂]PF ₆ (2d).....	69
5.4	SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE Ni(II) DA SÉRIE 3 DE FÓRMULA GERAL [Ni(PN ^R P) ₂] (ClO ₄) ₂ com (R= CH ₂ Py (3a), CH ₂ Ph (3b), p-tol (3c), Ph (3d)).....	69
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	71
6.1	SÍNTESE DOS LIGANTES a) Ph ₂ P-N ^{CH₂py} -PPh ₂ ; b) Ph ₂ P-N ^{CH₂Ph} -PPh ₂ ; c) Ph ₂ P-N ^{Ph} -PPh ₂ E d) Ph ₂ P-N ^{PhCH₃} -PPh ₂	71
6.1.1	Caracterização dos ligantes por RMN de ³¹ P { ¹ H} e RMN de ¹ H	72
6.1.2	Caracterização dos ligantes por espectroscopia na região do infravermelho.	74
6.2	SÍNTESE DOS COMPLEXOS DA SÉRIE 1 DE NI(II) DE FÓRMULA GERAL [NiCl ₂ (PN ^R P)] com (R= CH ₂ Py (1a), CH ₂ Ph (1b), Ph (1c), p-tol (1d).....	76
6.2.1	Caracterização da série 1 dos complexos de Ni(II) de fórmula geral [NiCl ₂ (PN ^R P)] por RMN de ³¹ P { ¹ H} e RMN de ¹ H com os ligantes a) Ph ₂ P-N ^{CH₂py} -PPh ₂ ; b) Ph ₂ P-N ^{CH₂Ph} -PPh ₂ ; e d) Ph ₂ P-N ^{P-tol} -PPh ₂	78
6.2.2	Caracterização dos complexos da série 1 por espectroscopia na região do infravermelho	81
6.2.3	Análise de espectroscopia de absorção eletrônica na região ultravioleta....	82
6.2.4	Difração de Raios X.....	84
6.2.5	Estudo da química em solução do complexo 1b de níquel (II)	86
6.2.6	Espectrometria de massas com ionização por eletrospray	92
6.2.7	Caracterização dos complexos da série 2 de Ni(II) com fórmula geral [NiCl(PN ^R P) ₂] ⁺ X= C ₆ H ₅ B ⁻ , BF ₄ ⁻ , PF ₆ ⁻ com (R= CH ₂ Py (2a), CH ₂ Ph (2b), P-tol (2c), Ph (2d))	94
6.2.8	Avaliação da citotoxicidade e índice de seletividade	99
6.3	CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DA SÉRIE 3 DE NI(II) COM FÓRMULA GERAL [Ni (PN ^R P) ₂] (ClO ₄) ₂ com (R= CH ₂ Py (2a), CH ₂ Ph (2b), Ph (2c), p-tol (2d))	102
6.3.1	Síntese dos complexos da série 3 com (R= CH ₂ Py (3a), CH ₂ Ph (3b), Ph (3c) e p-tol (3d).....	102
6.3.2	Caracterização por RMN de ³¹ P { ¹ H}, RMN de ¹ H e RMN de ¹³ C	104
6.3.2.1	RMN de ³¹ P { ¹ H}.....	104
6.3.2.2	RMN de ¹ H.....	105
6.3.3	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho-(IV)	108
6.3.4	Difração de raios X.....	110
6.3.5	Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta e visível-UV-VIS... ..	113
6.3.6	Condutividade molar.....	115

6.4 ESTUDOS DO PERFIL REDOX DOS COMPLEXOS 3a e 3b A PARTIR DE ANÁLISES DE VOLTAMETRIA CÍCLICA	118
6.4.1 Estudos preliminares da atividade eletrocatalítica dos complexos (3a e 3b) em meio ácido (trifluoroacético)	124
6.4.2 Conclusão	126
PERSPECTIVAS.....	129
REFERÊNCIAS.....	130
APÊDICE	146

1 INTRODUÇÃO

O níquel é um dos metais mais abundantes da crosta terrestre, e o Brasil detém a terceira maior reserva mundial. Descoberto em 1751, destaca-se pela alta resistência à corrosão, o que motiva seu uso em ligas metálicas.¹ Suas propriedades ferromagnéticas e estabilidade ao ar despertam interesse para diversas aplicações. Embora sofra corrosão de forma lenta, esse processo reduz sua resistência mecânica; a toxicidade em casos de superexposição também representa uma desvantagem.² Economicamente viável, é um dos metais mais acessíveis quando comparado a rutênio, paládio, platina e irídio, com aplicações em infraestrutura, superligas e na química verde.^{2,3} Localizado no grupo 10 da tabela periódica, o níquel pode ser transformado em lâminas e fios, além de formar compostos com diferentes aspectos, como pós ou cristais. Seu estado de oxidação mais relevante é o 2+, o que confere grande diversidade geométrica aos seus complexos.⁴ De acordo com a teoria ácido-base de Pearson, o níquel possui caráter intermediário, ligando-se tanto a elementos duros (como nitrogênio) quanto macios (como fósforo). Esse comportamento deve-se à natureza σ -doadora e π -receptora dos átomos, resultando em geometrias variadas: tetraédrica, plana quadrática, octaédrica, bipiramidal e pirâmide de base quadrada, com diferentes arranjos dos orbitais **d**, podendo ser paramagnéticos ou diamagnéticos.⁵ A interconversão entre essas geometrias é outro fato interessante influenciado por fatores como temperatura, natureza do solvente, potencial eletroquímico e tamanho do ligante.⁶ Esse efeito é acentuado com ligantes volumosos, como certas fosfinas, cuja capacidade de doação σ ou aceitação π varia com a natureza dos substituintes, por exemplo, a doação σ é fortalecida por grupos eletrodoadores (PMe_3), enquanto a aceitação π se intensifica com grupos eletroretiradores ($\text{PF}_3 > \text{PPh}_3$). As bisdifenilfosfinoaminas, $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$, mostram-se particularmente versáteis, podendo coordenar-se de modo monodentado, em ponte ou bidentado. Permitem ampla variação do grupo R, estabilizam diferentes estados de oxidação, têm síntese simples e são de fácil análise por RMN de ^{31}P devido à alta abundância do isótopo de fósforo 31.⁷ Essa versatilidade viabiliza aplicações em catálise industrial para produção de polímeros e lubrificantes, eletrocatalise visando à liberação de hidrogênio considerada uma energia limpa e renovável, captura de CO_2 para mitigar o efeito estufa, e até em sistemas biológicos para tratamento de doenças como o câncer.⁸⁻¹⁰ Nosso grupo de pesquisa, GSIMC (Grupo de Síntese Inorgânica, Medicinal e Catálise), foi pioneiro no uso de ligantes $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$ com metais de transição como rutênio em sistemas biológicos, obtendo resultados superiores aos da

cisplatina em alguns casos. Esses avanços motivaram a continuação dos estudos, agora com foco no níquel.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 NÍQUEL: ASPECTOS GERAIS

Descoberto em 1751 pelo químico sueco Axel Fredrik Cronstedt, o níquel ocupa a 24ª posição entre os elementos mais abundantes da crosta terrestre e é o 5º em massa superado apenas pelo ferro, oxigênio, silício e magnésio. Segundo o Nickel Institute, os recursos globais atuais desse metal atingem aproximadamente 350 milhões de toneladas, ocorrendo naturalmente como óxidos, sulfetos e silicatos.^{1,11}

O níquel ($Z=28$) é um metal de transição sólido à temperatura ambiente, de brilho branco-prateado, duro, maleável e dúctil, cuja configuração eletrônica é $[\text{Ar}] 3d^8 4s^2$. Pertence ao grupo 10 junto com mais três outros elementos (Pd, Pt e Ds) e ao terceiro período da tabela periódica. Apresentando ponto de fusão $1455\text{ }^\circ\text{C}$, ponto de ebulição $2913\text{ }^\circ\text{C}$ e densidade de $8,908\text{ g/cm}^3$, o níquel é de longe o metal mais barato do grupo, contrastando radicalmente com a raridade e os custos elevados dos demais elementos.¹²

Seu nome derivado do alemão “Kupfernickel” (cobre do diabo) refere-se à sua aparência inicialmente confundida com minério de cobre, já que o níquel é muito resistente à corrosão e oxidação.³

Ferromagnético e com resistência semelhante ao ferro, esse metal também se destaca como bom condutor térmico e elétrico, contando com cinco isótopos naturais. Embora inerte na forma metálica (resistindo a ácidos fortes e álcalis), seus compostos hidratados são solúveis e comumente surgem como pós, cristais verdes ou azuis.¹³

Industrialmente é utilizado na preparação de ligas metálicas, baterias, tintas, corantes e catalisadores para a liberação de hidrogênio, estendendo-se a fabricação de aeronaves, material militar, aço, moedas, tabaco, próteses, medicamentos e outros.¹⁴

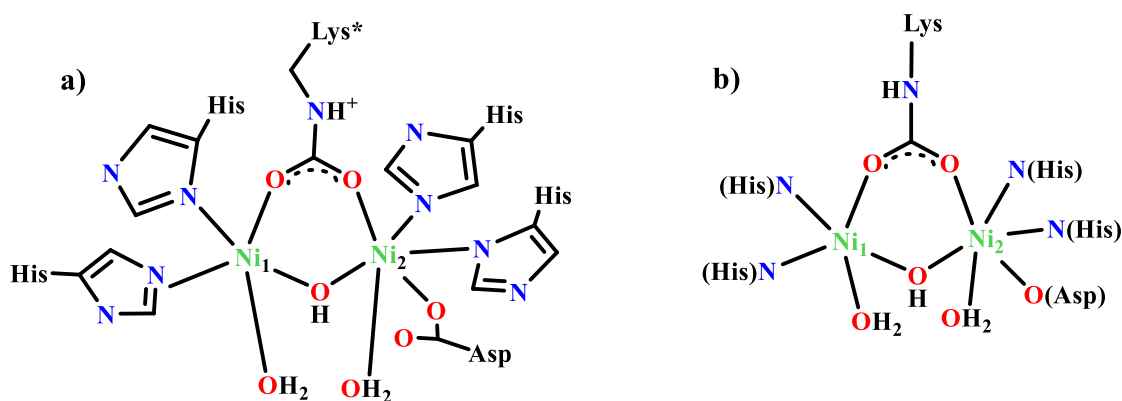
A infinidade de compostos formados por esse metal tem como ponto de partida o seu variado estado de oxidação, sendo o estado de oxidação $+2$ o mais difundido na catálise e em sistemas biológicos.^{15,16} Isso é possível graças a combinação única da configuração d^8 , favorecendo a geometria quadrática plana, a estabilidade termodinâmica e cinética, e sua capacidade de formar complexos estáveis com ligantes que possuem sistemas eletrônicos π .⁴

Paul Sabatier, Nobel de Química (1922), realizou várias observações sobre o níquel. Considerou-o “temperamental”, ou seja, imprevisível, de difícil domínio, incapaz de manter ou

dar continuidade a uma pesquisa. Sensível a condições externas, variando rapidamente de comportamento, descobriu ao longo do tempo que, modificando as condições de síntese, era possível obter um níquel “previsível” – estável e versátil para prolongar reações. Foi pioneiro ao usar níquel na primeira hidrogenação de etileno.¹⁷ Alguns anos depois, Wilke revolucionou a química organometálica do níquel, explorando complexos como o $\text{Ni}(\text{COD})_2$ e mecanismos de oligomerização de olefinas, ampliando o potencial catalítico do metal.¹⁸

Em sistemas biológicos este metal, inicialmente subestimado, revelou sua importância com a descoberta do centro ativo da urease em 1975 (Figura 1). Esse complexo contendo dois íons Ni^{2+} , foi o primeiro metalocofator (estrutura bioinorgânica essencial, formada pela integração de íons de níquel com ligantes orgânicos ou inorgânicos), catalisando a hidrólise da ureia e revolucionando o entendimento da bioquímica desse metal.¹⁹

Figura 1 - (a) Sítio ativo da urease. (b) Esquema simplificado do sítio ativo. Lys* é um resíduo de Lys carbamilano.



Fonte: Marques, H. M., (2025).

Importante ressaltar que a urease, nomeada em 1890 por Miquel, é protagonista de dois marcos fundamentais da bioquímica. O primeiro foi em 1926, quando James B. Sumner cristalizou a enzima a partir de feijão-de-porco, provando sua natureza protéica, uma conquista que lhe rendeu o Prêmio Nobel de Química de 1946. O segundo marco ocorreu em 1975, quando o grupo de Zerner identificou o níquel como um cofator essencial no sítio ativo da enzima, revelando a relevância biológica deste metal. Um terceiro avanço significativo veio em 2001, com a descoberta de que uma toxina vegetal era, na verdade, uma urease. Essa revelação abriu um novo campo de estudo ao demonstrar que as ureases possuem funções biológicas independentes de sua atividade catalítica, expandindo nosso entendimento sobre o papel multifuncional dessas proteínas.²⁰

2.2 QUÍMICA DE COORDENAÇÃO E ESTRUTURA

A química de coordenação é o ramo da química que estuda compostos formados por um átomo/íon metálico central ligado a moléculas ou íons (ligantes) via ligações coordenadas. Esses compostos, chamados complexos de coordenação, mantêm sua identidade estrutural mesmo em solução, embora possam sofrer dissociação parcial.²¹

As teorias que baseiam a química de coordenação são capazes de explicar cores e propriedades magnéticas dos complexos (Teoria do Campo Cristalino-TCC); descrever a hibridização e geometria dos compostos (Teoria da Ligação de Valência – TLV) e ainda modelar ligações metal-ligante em detalhes quânticos, ou seja, descrever com precisão as interações entre um átomo ou íon metálico e seus ligantes usando os princípios da mecânica quântica (Teoria do Orbital Molecular – TOM).^{21,22}

Alfred Werner (Prêmio Nobel, 1913) revolucionou a química de coordenação com suas ideias e descobertas, sobretudo no campo da química inorgânica medicinal ao proporcionar avanços fundamentais no *design* de agentes terapêuticos e de diagnóstico à base de metais.^{22,23}

O entendimento dos complexos metálicos foi transformado com as teorias de valência primária e secundária propostas por Alfred Werner, demonstrando que íons metálicos possuem duas valências distintas: valência primária (ionizável; atual estado de oxidação) e valência secundária (não-ionizável; atual número de coordenação). Werner observou que a valência secundária, especialmente quando igual a quatro ou seis, é frequentemente satisfeita pela ligação com moléculas neutras (H_2O ou NH_3) ou ânions (Cl^- ou CN^-), formando compostos de coordenação estáveis.^{24,25} Em seus estudos, mostrou que complexos metálicos bioativos apresentam dependência em relação à identidade do metal, seu estado de oxidação, número de ligantes e estruturas. Essa nova área, consolidada pelo pai da química de coordenação, permite projetar fármacos com mecanismos de ação inéditos e, em certos casos, diferentes do mecanismo proposto pela cisplatina no tratamento do câncer; explorar a biodisponibilidade de metais essenciais (Fe, Zn) vs. não essenciais (Ni, Pt, Ru) e controlar propriedades farmacocinéticas via modulação de ligantes e geometria.^{22,25}

Embora o níquel não seja um metal de transição essencial para humanos, ele é indispensável em níveis traço no organismo. Além disso, a presença de metais de transição em sistemas biológicos facilita reações de absorção e transferência eletrônica celular.^{26,27}

No contexto da química de coordenação, o níquel se revela um elemento singular por sua notável versatilidade estrutural. O íon Ni^{2+} , formado pela perda dos dois elétrons do orbital 4s, adquire a configuração eletrônica $[\text{Ar}] 3d^8$, um arranjo fundamental que lhe confere excepcional adaptabilidade na formação de complexos. Essa característica explica-se pela capacidade do níquel de adotar números de coordenação variando de 4 a 6, possibilitando diferentes geometrias moleculares. Tal flexibilidade não só fundamenta suas diversas aplicações em química de coordenação, mas também sustenta seu relevante papel na química inorgânica medicinal.^{28,29}

Na geometria plano quadrática, a estabilização por campo cristalino é maximizada: os orbitais d_{xy} , d_{xz} , d_{yz} e d_{z^2} estão completamente preenchidos, enquanto o orbital $d_{x^2-y^2}$ permanece vazio. Esse arranjo eletrônico é energeticamente favorável e explica a preferência por essa geometria.²⁹

O íon Ni^{2+} é termodinamicamente favorecido devido ao baixo custo energético de sua formação. Isso fica evidente nas energias de ionização sequenciais: a 1ª IE (737 kJ/mol) remove um elétron do orbital 4s, formando Ni^+ ($[\text{Ar}] 3d^8 4s^1$); a 2ª IE (1.753 kJ/mol) completa a remoção dos elétrons 4s, gerando Ni^{2+} ($[\text{Ar}] 3d^8$). Em contraste, a 3ª ionização (3.395 kJ/mol) exige a remoção de um elétron do orbital 3d, já estabilizado na configuração d^8 , dando um salto energético significativo que explica a dificuldade em formar Ni^{3+} metálico.^{28,30}

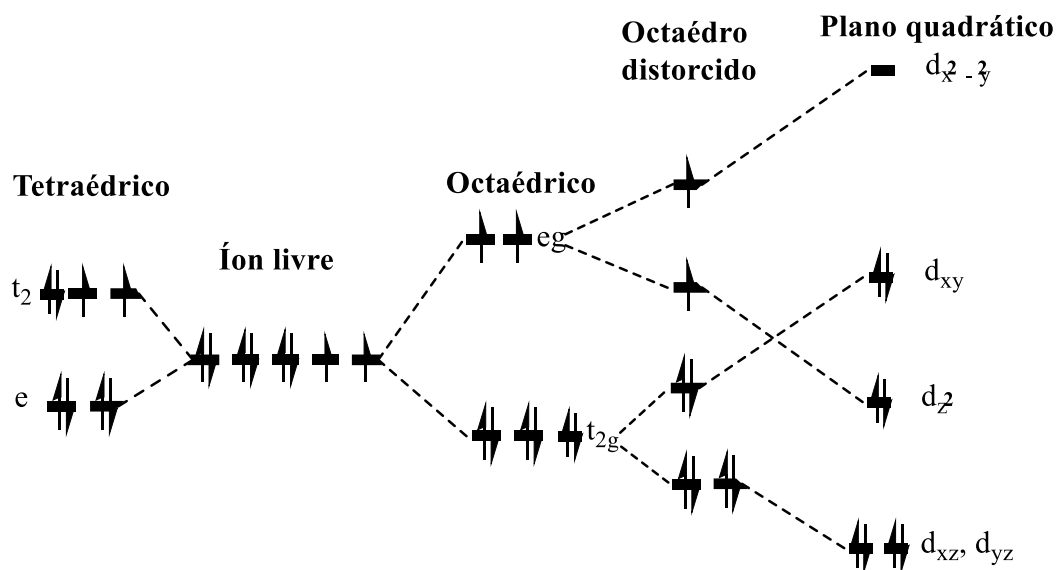
Os complexos octaédricos de níquel (II) (d^8) possuem uma das maiores energias de estabilização por campo cristalino (EECC) entre os metais da primeira série de transição com NOX 2+ e alto spin. Essa estabilidade é ainda maior na geometria plano quadrática, preferida para configuração d^8 , devido ao forte desdobramento dos orbitais.³¹

O estado Ni^{2+} em solução aquosa apresenta uma termodinâmica redox equilibrada: seu potencial de redução para Ni^0 é acessível ($\text{Ni}^{2+} + 2e^- \rightarrow \text{Ni}^0$, $E = -0,25 \text{ V}$), enquanto o estado Ni^{3+} é um oxidante forte ($\text{Ni}^{3+} + e^- \rightarrow \text{Ni}^{2+}$, $E \approx +1,8 \text{ V}$), porém instável em água, pois oxida o solvente. Essa combinação torna o Ni^{2+} termodinamicamente estável em meio aquoso influenciando a estabilidade dos complexos.³²

Além disso, o íon Ni^{2+} é extremamente versátil na coordenação e se adapta tanto a ligantes duros (como H_2O e NH_3) quanto moles (como CN^- e CO). Nos sistemas biológicos (ex.: enzima urease), essa versatilidade permite que o níquel se coordene eficientemente com átomos doadores de nitrogênio (histidina), oxigênio (aspartato) e enxofre (cisteína), mantendo estabilidade cinética essencial para sua função.^{19,28,33}

Os complexos de níquel 2^+ podem ser tanto paramagnéticos quanto diamagnéticos. As formas apresentadas por seus compostos lhe conferem uma variedade de cores e tons vibrantes. Nesses íons, a configuração eletrônica d^8 apresenta diferentes padrões de desdobramento dos orbitais d dependendo da simetria do campo criado pelos ligantes ao seu redor (Figura 2).³⁴

Figura 2 - Diagrama representativo dos níveis de energia e desdobramento dos orbitais d em complexos de níquel(II).



Fonte: Collinson, S. R., (2011).

No campo octaédrico (simetria O_h), os orbitais d se dividem em dois conjuntos: o conjunto de menor energia t_{2g} (d_{xy}, d_{xz}, d_{yz}) e o de maior energia eg ($d_z^2, d_{x^2-y^2}$). A configuração eletrônica para Ni^{2+} (d^8) será $(t_{2g})^6(eg)^2$, resultando em dois elétrons desemparelhados (paramagnéticos).^{35,36}

No entanto, em campo quadrado-planar (simetria D_{4h}), o desdobramento é mais forte e desigual. O orbital $d_{x^2-y^2}$ torna-se o de maior energia, se mantendo desocupado em complexos com configuração d^8 . A configuração eletrônica típica leva ao emparelhamento de todos os elétrons nos orbitais de menor energia, resultando em um complexo diamagnético. Portanto, a simetria do campo de coordenação influencia diretamente o desdobramento dos orbitais d e, consequentemente, as propriedades magnéticas e espectrais dos complexos de níquel (II).³⁶

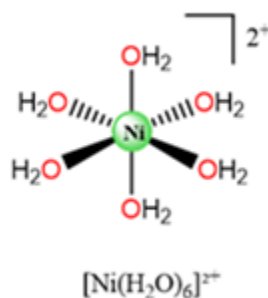
Esta dependência geométrica do desdobramento orbital controla: propriedades magnéticas (paramagnetismo vs. diamagnetismo), comportamento espectral (absorção de luz) e reatividade química, influenciando diretamente o papel dos ligantes.³⁵

A versatilidade do Ni^{2+} em adotar múltiplas geometrias (4, 5 ou 6 coordenações) deve-se principalmente à sua habilidade de coordenar ligantes do bloco p (fósforo, arsênio, enxofre). Esses ligantes atuam como: σ -doadores (estabilizam a carga do metal), π -aceptores (controlam o desdobramento orbital), viabilizando estados de oxidação variados e geometrias moduláveis.^{28,37}

O estado de oxidação +2 é de longe o mais abundante para os complexos de níquel. A estabilidade redox única do Ni^{2+} decorrente da ausência de outros estados de oxidação competitivos torna seus complexos praticamente imunes a reações redox comuns. Essa inércia permite ao Ni^{2+} formar sais estáveis com diversos ânions e desenvolver uma química em solução aquosa extensa, centrada no íon hexaaquoníquel(II) $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ (Figura 3). Este complexo aquoso, reconhecível por sua coloração verde característica, atua como espécie padrão em solução na ausência de ligantes complexantes fortes.^{5,36}

Os complexos de Ni(II) raramente excedem o número de coordenação 6, e suas principais geometrias são: octaédricas (NC 6); quadrado-planar (NC 4), havendo menos exemplos de bipiramidal trigonal (5), piramidal quadrada (5) e tetraédrica (4). As diferentes geometrias são descritas a seguir:^{36,38}

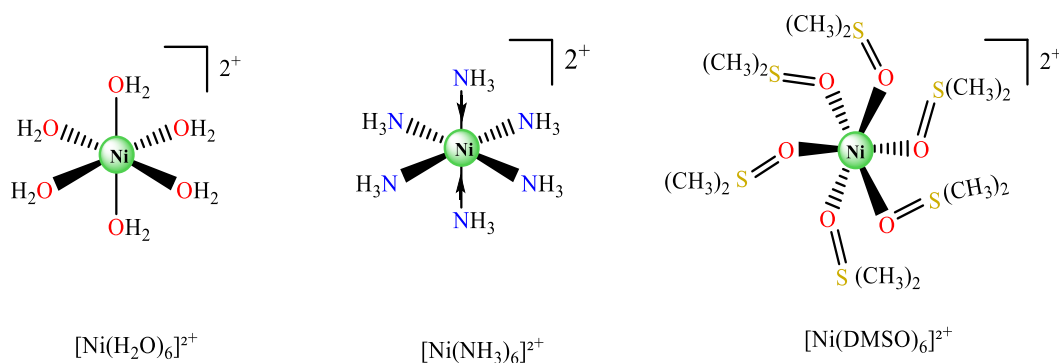
Figura 3 - Íon hexaaquoníquel (II) $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$.



Fonte: Collinson, S. R., (2011).

O íon $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ é o complexo aquoso característico do níquel(II), com geometria octaédrica e coloração verde intensa, servindo como referência para o estudo de outros complexos de Ni^{2+} . Para formar outros complexos octaédricos estáveis, o níquel (II) requer ligantes: neutros (sem carga), com átomos doadores de nitrogênio (ex.: NH_3 , en (etilenodiamina), bipy (2,2'-bipiridina) e phen (1,10-fenantrolina)) ou oxigênio (ex.: DMSO). Esses ligantes substituem parcial ou totalmente as moléculas de água do complexo original (Figura 4).^{36,39}

Figura 4 - Complexos de Ni(II) octaédricos formados após substituição das moléculas de água do íon $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$.

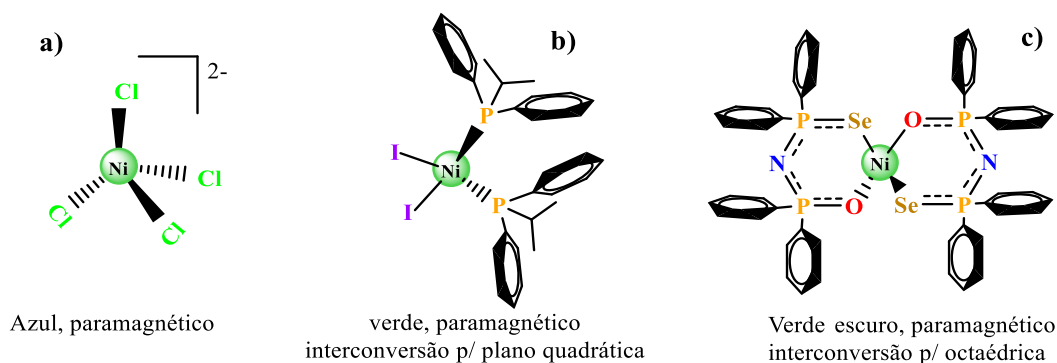


Fonte: Greenwood, N. N.; Earnshaw, A., (1997).

As aminas causam grandes efeitos na cor quando substituem as moléculas de água nos complexos, sendo que os complexos resultantes frequentemente exibem tons de azul ou roxo. Essa mudança ocorre porque os ligantes nitrogenados aumentam o desdobramento do campo cristalino (Δ_o), fazendo com que a diferença energética entre os orbitais d aumente. Como resultado, as transições eletrônicas passam a absorver em energias maiores (comprimentos de onda menores), e a cor observada desloca-se para o azul/roxo (efeito hipsocrômico).^{36,40}

Os complexos tetraédricos de Ni^{2+} (embora menos numerosos que os complexos plano quadráticos) dividem-se em quatro categorias principais (Figura 5): a) $[\text{NiX}_4]^{2-}$ ($\text{X} = \text{Cl}^-$, Br^- , I^-); b) $[\text{NiX}_2\text{L}_2]$; c) $[\text{Ni}(\text{L-L})_2]$ (L-L = ligante bidentado quelante); d) $[\text{NiX}_3\text{L}]^-$ (L = ligante neutro como PPh_3).⁴¹⁻⁴⁴

Figura 5 - Categorias de complexos de níquel (II) com geometria tetraédrica

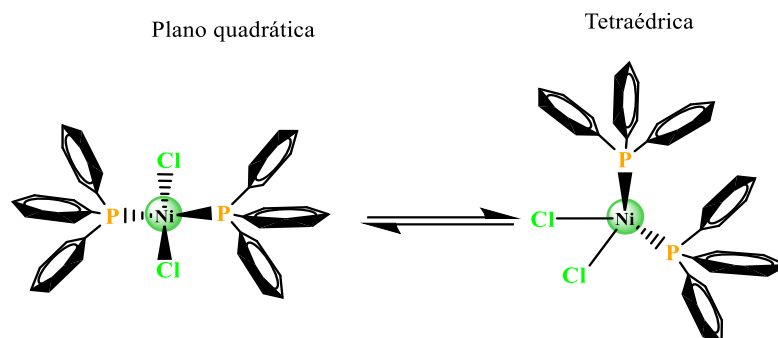


Fonte: Hayter, R. G.; Humiec, F. S., (1965); Maganas, D. et al., (2010), Ferentinos, E. et al., (2011).

Contudo, apenas os complexos $[\text{NiX}_4]^{2-}$ mantêm geometria estritamente tetraédrica, enquanto os demais exibem distorções significativas devido a efeitos estéricos e eletrônicos.⁶ Em complexos do tipo $[\text{NiX}_2\text{L}_2]$ (onde X = haleto e L = fosfina), a interconversão entre as

geometrias tetraédrica e plano quadrática é governada por um equilíbrio dinâmico sensível a múltiplos fatores (Figura 6). A estabilidade relativa das geometrias não é absoluta, mas sim um balanço entre fatores estéricos, eletrônicos e de campo cristalino. Esse equilíbrio ocorre porque as energias de ambas as geometrias são muito próximas. Pequenas alterações no ambiente químico podem deslocar o equilíbrio de uma forma para a outra. Ligantes com maior capacidade doadora de elétrons (ligantes de campo forte, como as fosfinas mais alquílicas) tendem a gerar um campo cristalino mais forte, favorecendo a geometria plano quadrática com configuração d^8 (Ni^{2+}). Por outro lado, ligantes fracos como os haletos (maiores e mais “macios”) promovem menor separação dos orbitais d , favorecendo a forma tetraédrica. Isso ocorre porque o caráter covalente e a polarizabilidade aumentam com o tamanho do haleto, o que pode estabilizar mais a forma tetraédrica. Agora quando existem ligantes volumosos (como fosfinas ou substituintes grandes), a geometria tetraédrica reduz repulsões interligantes ao maximizar distâncias angulares ($\sim 109^\circ$). A geometria plano quadrática ($\sim 90^\circ$ entre ligantes *cis*) é menos compatível com esse tipo de ligante (ligantes maiores favorecem a tetraédrica por menor efeito estérico). Hayter e Humiec (1965) apontaram uma observação interessante em seus estudos, ao perceberem que a quantidade do isômero tetraédrico paramagnético segue a ordem: $PPh_3 > PPh_2Cy > PPhCy_2 > PCy_3$ para um dado haleto. Um exemplo clássico é o complexo $NiCl_2(PPh_3)_2$, que apresenta ambas as formas, em equilíbrio dinâmico em solução, pois o sistema está entre limites do campo cristalino e estérico, resultando na coexistência dos dois isômeros. A sobreposição orbital e os comprimentos de ligação também mudam para essa categoria de complexos $[NiX_2L_2]$, em geometria plano quadrática há maior sobreposição σ ($Ni-X/Ni-P$) e possível retrodoação π (se $L = PAr_3$) produzindo ligações mais fortes e curtas. Em complexos tetraédricos, a sobreposição σ é menos eficiente (devido à orientação espacial menos favorável dos orbitais), o que tenderia a alongar as ligações. No entanto, efeitos estéricos (compressão causada por ligantes volumosos) e retrodoação π (fortalecimento da ligação por compartilhamento de elétrons) podem encurtá-las além do esperado. O comprimento final da ligação reflete o equilíbrio entre esses dois fatores.⁴²

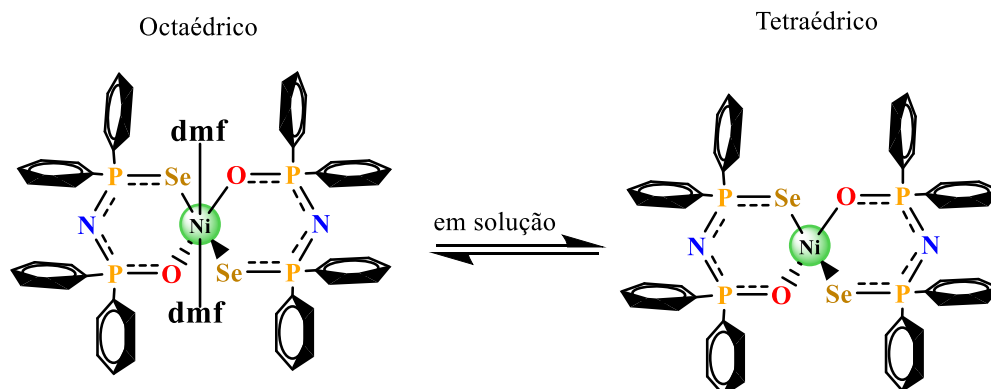
Figura 6 - Interconversão entre as geometrias planas quadráticas e tetraédricas do complexo $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$.



Fonte: Hayter, R. G.; Humiec, F. S., (1965).

Os complexos $\text{M}[(\text{OPPh}_2)(\text{SePPh}_2)\text{N}]_2$ (para $\text{M} = \text{Co}, \text{Ni}$) são pseudotetraédricos, do tipo $[\text{Ni}(\text{L-L})_2]$ (L-L = ligante bidentado quelante). Isso sugere que, na ausência de espécies coordenantes adicionais, a geometria tetraédrica é a forma preferencial ou mais estável no estado sólido, favorecido por um ambiente com ligantes moles e volumosos. Além disso, esses ligantes são potenciais tridentados, porém muitas vezes atuam como bidentados, deixando posições livres no centro metálico. Já na presença de solventes coordenantes, como dimetilformamida (DMF), os complexos de níquel(II) convertem-se em pseudooctaédricos do tipo $[\text{Ni}((\text{OPPh}_2)(\text{EPPh}_2)\text{N})_2(\text{dmf})_2]$ ($\text{E} = \text{S}, \text{Se}$) após a recristalização dos solventes coordenantes. Na presença de moléculas de solvente que podem se ligar ao metal, a geometria octaédrica se torna a forma mais estável no estado sólido, permitindo que os cristais sejam formados. Isso se deve à forte capacidade de doação eletrônica do solvente que se coordena ao metal, aumentando o número de ligantes e mudando a geometria de tetraédrica para octaédrica. Em solução, há uma reversibilidade; os complexos octaédricos voltam a estruturas pseudotetraédricas correspondentes (Figura 7). Isso é evidenciado pelos espectros UV-Vis e é atribuído à remoção das moléculas de DMF da esfera de coordenação. Essa reversibilidade em solução sugere que, se o solvente não for um ligante forte o suficiente ou se sua concentração for baixa, a forma tetraédrica pode ser mais favorecida devido a fatores como a energia de solvatação e o balanço entálpico-entrópico. Nota-se, portanto, que a estabilidade geométrica depende do ambiente químico que os complexos são expostos, demonstrando um equilíbrio dinâmico entre as duas geometrias, onde a coordenação do solvente atua como um “interruptor” para favorecer a formação da estrutura octaédrica.^{43,44}

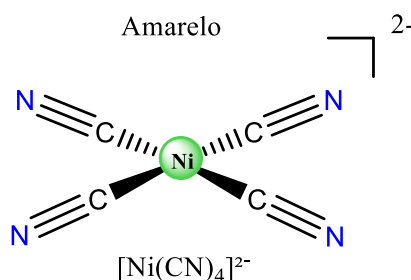
Figura 7 - Interconversão geométrica reversível em solução de complexos de níquel(II).



Fonte: Maganas, D. et al., 2010, Ferentinos, E. et al., (2011).

Entre os complexos tetracoordenados de Ni^{2+} , predominam os de geometria plano quadrática, como o $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{2-}$ (amarelo), o bis(N-metil-salicilaldiminato)níquel(II) (vermelho) e o bis(dimetilglicoximato)níquel(II) usado em análises gravimétricas como precipitado vermelho floculento (Figura 8). Essa preferência estrutural decorre da configuração d^8 do Ni^{2+} , na qual os ligantes elevam a energia do orbital $d_{x^2-y^2}$ (mantendo-o vazio como orbital antiligante), sendo também favorecida por ligantes de raio reduzido. Esses complexos são tipicamente diamagnéticos e exibem cores como vermelho, amarelo ou marrom devido a transições eletrônicas na região entre 450–600 nm. Destacam-se dois exemplos notáveis: o $\text{K}_2[\text{Ni}(\text{CN})_4]$ (composto de referência) e o $[\text{Ni}(\text{DMGH})_2]$, que no estado sólido forma estruturas empilhadas com interações $\text{Ni} \cdots \text{Ni}$ de 320 pm, dissociando-se em monômeros quadrado-planares em solução.^{45–47}

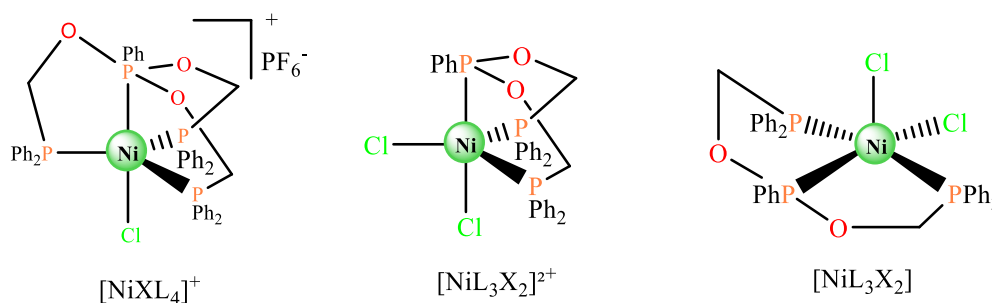
Figura 8 - Complexo de níquel (II) com geometria plano quadrática.



Fonte: Collinson, S. R., (2006).

Já, complexos pentacoordenados de Ni^{2+} adotam geometria bipiramidal trigonal simetria D_{3h} raro (alto spin) ou piramidal quadrada, simetria C_{4v} (baixo spin) (Figura 9). Estes últimos predominam, usando ligantes tripodais (ex.: PP_3), como no complexo diamagnético $[\text{Ni}(\text{Me}_6\text{tren})\text{Br}]^+$. Composições típicas incluem $[\text{NiL}_5]^{2+}$ e $[\text{NiL}_3\text{X}_2]$ (L = fosfina/arsina; X = haleto).^{37,48,49}

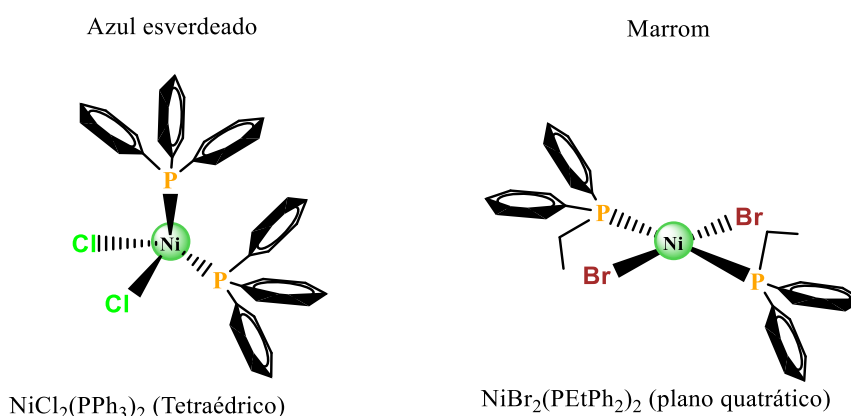
Figura 9 - Complexo de níquel (II) pentacoordenado.



Fonte: Panigrahi, D. et al., (2022).

Os complexos de níquel exibem uma interessante interconversão entre geometrias tetraédricas (paramagnéticas), geralmente associadas a colorações azuladas ou esverdeadas, e geometrias quadráticas-planas (diamagnéticas), que tendem a apresentar tons amarelos ou avermelhados. Em complexos de fórmula geral $[\text{NiX}_2(\text{PREt}_3)_2]$ (Figura 10) essa transição estrutural depende fortemente da natureza do haleto (X) e do volume estérico dos ligantes fosfínicos do tipo (PR_3) . Por exemplo, enquanto o complexo $[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ adota uma geometria tetraédrica, o complexo $[\text{NiBr}_2(\text{PEt}_3)_2]$ apresenta uma disposição quadrática-plana, evidenciando como pequenas variações nos ligantes podem alterar significativamente a geometria de coordenação.^{5,6}

Figura 10 - Complexos de níquel (II) com diferentes haletos e ligantes fosfínicos.

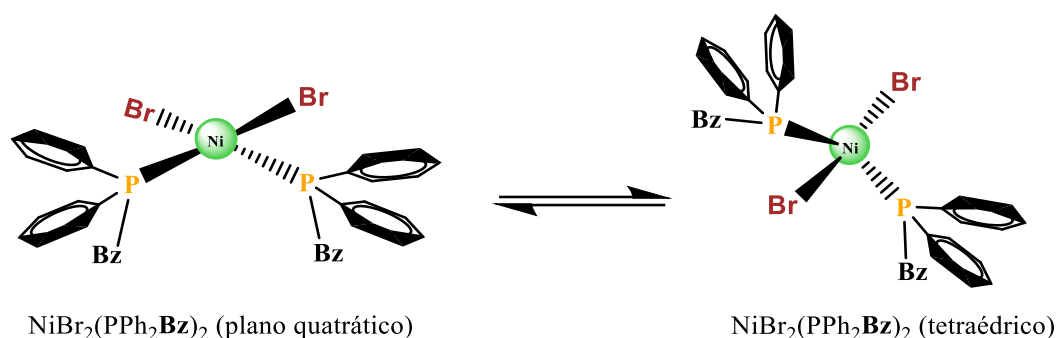


Fonte: adaptada de Albuquerque., (2025).

Além disso, o equilíbrio entre essas formas pode ser modulado termicamente, especialmente em sistemas contendo ligantes volumosos como PCy_3 e PPh_2Bu . Um caso interessante é o do complexo $[\text{NiBr}_2(\text{PPh}_2\text{Bz})_2]$ (Figura 11), no qual ambas as geometrias coexistem no estado sólido, representando uma evidência clara de que o impedimento estérico promovido por ligantes volumosos favorece a geometria tetraédrica ao impedir o

empacotamento necessário para a formação de uma estrutura planar. Esse controle estérico torna-se, portanto, um fator crucial na definição da arquitetura molecular, demonstrando como a escolha racional dos ligantes pode ser usada para direcionar a geometria e, consequentemente, as propriedades dos complexos.^{5,36,50}

Figura 11 - Interconversão de complexos de níquel (II) em estado sólido.

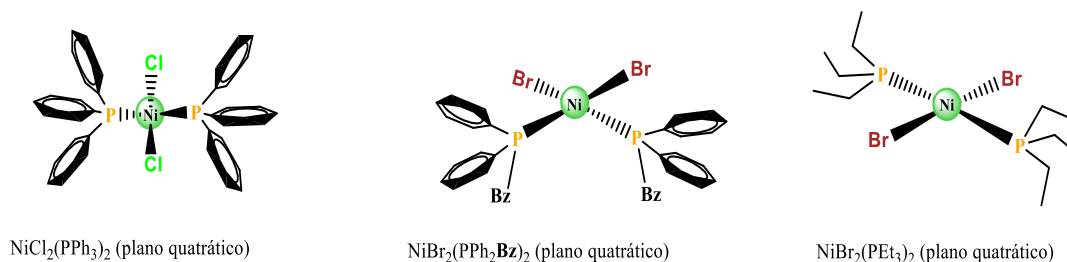


Fonte: adaptada por Albuquerque, (2025).

O equilíbrio entre os estados *alto spin* (paramagnético) e *baixo spin* (diamagnético) em complexos octaédricos é fortemente influenciado pelo solvente coordenado. Por exemplo, em complexos com ligantes como ciclam (1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano, um ligante macrocíclico nitrogenado): solventes doadores fortes (ex.: H_2O , DMSO, MeCN) aumentam o desdobramento do campo cristalino (Δ_o) favorecem o estado *baixo spin* (diamagnético); Solventes doadores fracos/não coordenantes (ex.: CH_2Cl_2 , tolueno) reduzem Δ_o e estabilizam o estado *alto spin* (paramagnético). Já interconversões redox podem converter Ni(II) em Ni(I)/Ni(III), alterando geometrias e propriedades magnéticas, como por exemplo, na redução de complexos Ni(II)-azo-aromáticos para espécies Ni(I) com elétrons desemparelhados usando agentes redutores ou eletroquímicos.^{36,51,52}

Outra característica comum dos complexos de Ni(II) planos quadráticos é que frequentemente reagem com ligantes livres em solução (Figura 12), estabelecendo equilíbrios dinâmicos entre espécies com número de coordenação quatro, cinco e seis. Essa adição transforma complexos diamagnéticos planares em espécies paramagnéticas, principalmente em solventes coordenantes ou com excesso de ligantes. Essa transição é monitorável em alguns casos por mudanças observadas na espectroscopia na região do visível-UV. A agregação de moléculas em solução a essas estruturas é decorrente da configuração d^8 do Ni(II) que permite que os orbitais vazios (eg^*) aceitem elétrons de ligantes adicionais, expandindo a coordenação. No caso, por exemplo, solventes como H_2O ou NH_3 podem atuar facilmente como ligantes, preenchendo sítios axiais.^{5,6,36,53,54}

Figura 12 - Complexos plano quadráticos de Ni(II).



Fonte: Collinson, S. R, (2006).

Outra particularidade intrínseca aos complexos dessa natureza é a capacidade de sofrer agregação molecular no estado sólido ou em solução, formando polímeros paramagnéticos. Um exemplo disso é o complexo $[\text{Ni}(\text{Me-salen})]$ que forma dímeros ou oligômeros via pontes de oxigênio entre unidades planares e $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ exibe estrutura trimérica, com ligantes acetilacetonato atuando como pontes entre centros Ni(II) octaédricos paramagnéticos. A explicação para esse evento é devida à presença de átomos doadores livres (ex.: O em salen/acac) que permite que ligantes atuem como pontes intermoleculares, convertendo monômeros diamagnéticos planares em agregados polinucleares paramagnéticos com maior coordenação.^{36,55}

Os fatores determinantes para que esses equilíbrios aconteçam com os complexos de Ni(II) envolvem temperatura (elevada temperatura estabiliza octaédrico/alto spin; baixa temperatura favorece planar/baixo spin); solventes polares (aumentam coordenação ocupando sítios vagos); doadores fortes promovem alto spin; campo do ligante (forte favorece planar/baixo spin; fraco induz tetraédrico/alto spin); volume estérico (ligantes volumosos estabilizam geometrias tetraédricas).^{36,56-58}

2.3 FOSFINAS

2.3.1 Ligantes aminofosfínicos

Ligantes fosfínicos volumosos podem modificar significativamente a estrutura e as propriedades dos metais de transição. Ao variar os grupos substituintes no fósforo, é possível ajustar tanto os efeitos eletrônicos quanto estéricos do ligante; esse controle permite regular a reatividade e a seletividade do centro metálico.⁵⁹

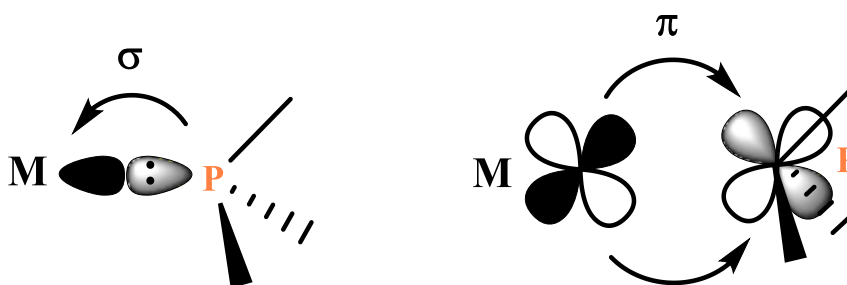
A relevância dos compostos a base de fósforo deve-se à habilidade única de estabilizar altos e baixos estados de oxidação de metais do bloco d (níquel, ródio, rutênio, platina, paládio

e outros) e se ligarem a diversos outros elementos (H, C, N, O, P, S, halogênios) originando compostos trivalentes (o fósforo tem valência três, ou seja, forma três ligações químicas).^{7,60,61}

A química de coordenação desses ligantes oferece uma abordagem versátil para sintetizar compostos diversificados, gerando estruturas com aplicações em catálise e atividade biológica. A modulação dos substituintes no átomo de fósforo otimiza suas funcionalidades visando aplicações específicas.^{62,63} Ainda que a síntese dos compostos apresente desafios, a ampla disponibilidade comercial desses ligantes minimiza essa limitação, especialmente para fosfinas comuns do tipo PR_3 .⁶²

As fosfinas (PR_3) atuam simultaneamente como doadoras σ (através do par isolado do orbital sp^3 do fósforo para orbitais d vazios do metal) eceptoras π (recebendo elétrons de orbitais d preenchidos do metal em seus orbitais $3d$ vazios ou σ^*) (Figura 13). A força da doação σ aumenta com grupos eletrodoadores (ex.: PMe_3) enquanto a aceitação π intensifica-se com grupos eletroretiradores (ex.: $\text{PF}_3 > \text{PPh}_3$). Essa dualidade estabiliza estados de oxidação extremos do metal (Ni^0 a Ni^{3+}), fortalece ligações M-CO (via retrodoação π , reduzindo $\nu(\text{CO})$ no IR) e controla etapas catalíticas (adição oxidativa/eliminação redutiva).^{64,65}

Figura 13 - Esquema genérico do caráter σ doador e π receptor de ligantes fosfinicos.



Fonte: adaptada por Albuquerque., (2025).

Alterando significativamente a reatividade de centros metálicos, as fosfinas destacam-se também pelo efeito transbilizante. A introdução de substituintes doadores ou aceptores de elétrons no átomo de fósforo permite modular: a labilidade das ligações em complexos metálicos e as propriedades redox (potenciais de oxirredução, estabilidade de estados de oxidação).^{65,66}

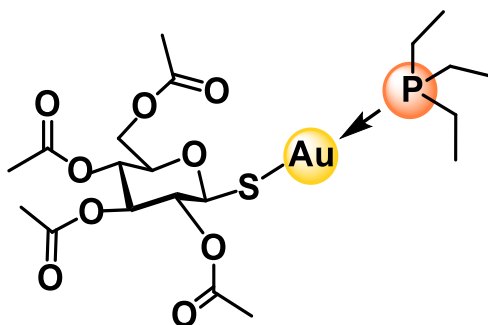
Paralelamente a isso, o efeito estérico (volume dos substituintes) influencia o comportamento químico, a força das ligações e propriedades espectroscópicas. Desde os anos 1970, estudos quantitativos com complexos modelo $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{L}]$ (L = fosfina) demonstraram que efeitos estéricos, medidos pelo ângulo do cone estérico (θ), são tão importantes quanto os

eletrônicos (quantificados pelo Parâmetro Eletrônico Tolman (TEP)). Essa correlação foi estabelecida através de deslocamentos na frequência de estiramento $\nu(\text{CO})$ no espectro de infravermelho, onde variações de $\sim 30 \text{ cm}^{-1}$ atribuíram-se exclusivamente a impedimentos estéricos. Isso porque variações eletrônicas (TEP) tipicamente causam deslocamentos de $\nu(\text{CO})$ em uma faixa ampla (até 100 cm^{-1}). Já variações estéricas (θ), ou seja, o tamanho ou volume em fosfinas similares eletronicamente (ex.: PPh_3 vs. $\text{P}(\text{o-Tol})_3$) geram mudanças menores ($\sim 10\text{--}30 \text{ cm}^{-1}$), já que a compressão estérica aumenta a repulsão entre CO e os substituintes da fosfina, aumentando ligeiramente $\nu(\text{CO})$ (menor retrodoação π para o CO). Esse efeito é independente do efeito eletrônico causado pela fosfina, sendo simplesmente geométrico.⁶⁷

As propriedades e características mencionadas anteriormente tornam esses ligantes as espécies mais versáteis da química organometálica. Por esse motivo, os complexos de níquel são amplamente empregados em catálise homogênea, seja por participarem ativamente em reações de transferência eletrônica, seja por se beneficiarem da força do ligante para estabilizar o composto. Além disso, a abundância natural de 100% do núcleo de ^{31}P permite o uso do RMN de ^{31}P para monitorar reações em tempo real, dispensando até mesmo a necessidade de solventes deuterados.⁶⁸

A relevância desses ligantes em compostos de coordenação vai além das aplicações catalíticas, estendendo-se a áreas como dispositivos orgânicos emissores de luz (OLEDs), medicinal e outros campos. Um exemplo notável é o uso medicinal do complexo Auranofina [(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio- β -D-glucopiranosato- κ S) (trietilfosfina)ouro(I)] (Figura 14), um fármaco antirreumático que também demonstra eficácia contra HIV/AIDS, câncer, doenças neurodegenerativas e infecções parasitárias e bacterianas. Recentemente, estudos revelaram que esse composto organoauúrico é capaz de inibir em até 95% a replicação do SARS-CoV-2 (vírus causador da COVID-19) em células humanas, reduzindo significativamente a infecção e os danos pulmonares graças às suas propriedades antivirais, imunomoduladoras e anti-inflamatórias.^{69,70}

Figura 14 - Representação estrutural da auranofina



AURANOFINA

Fonte: adaptada de Albuquerque., (2025).

Vários complexos análogos à auranofina foram investigados quanto às suas potenciais atividades anti-inflamatórias e anticancerígenas, avaliando-se especialmente o efeito da substituição dos ligantes de enxofre e da presença (ou ausência) de fosfinas coordenadas ao ouro. Entre os ligantes estudados, destacam-se ditiocarbamatos, sulfanilpropenoatos, naftalimida, imidazol, pirazol e derivados de purinas.⁷¹ Os resultados demonstraram que as propriedades farmacológicas desses complexos estão diretamente associadas ao ligante fosfínico ligado ao centro metálico, uma vez que os compostos contendo esse grupo apresentaram citotoxicidade significativamente maior em comparação aos análogos sem fosfina.

Além disso, observou-se uma clara relação entre estrutura e atividade: os complexos com substituintes lineares no fósforo exibiram maior atividade biológica, enquanto aqueles com ligantes volumosos foram menos eficazes, provavelmente devido a efeitos estéricos que comprometem a interação com alvos moleculares.⁷²

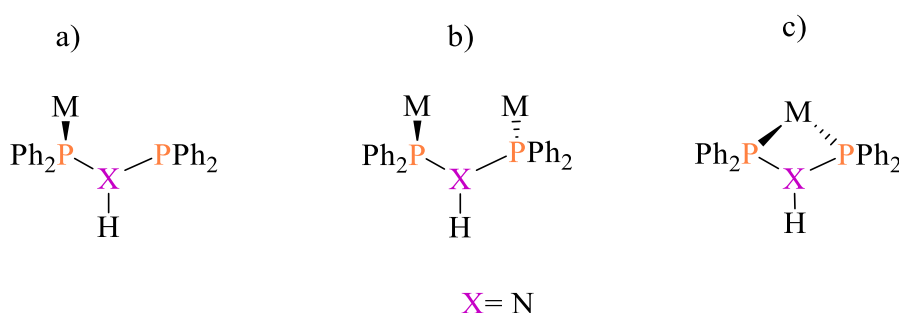
Entre os diversos tipos de fosfinas, as monofosfinas e bifosfinas terciárias, particularmente aquelas com átomos de carbono conectando dois átomos de fósforo doadores destacam-se como as mais utilizadas.⁷

Neste contexto, os ligantes bifosfínicos ocupam um lugar de destaque na química de coordenação, sendo que complexos de níquel (II) com esses ligantes podem ser facilmente sintetizados através da reação entre NiCl_2 e as correspondentes bifosfinas. No entanto, vale ressaltar que complexos de níquel (II) contendo ligantes do tipo $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$ ainda são relativamente escassos na literatura, conforme nosso conhecimento atual.⁷³

2.3.2 Aminofosfinas

Os compostos bis(difenilfosfino)aminas, que contêm um nitrogênio ligado entre dois átomos de fósforo, apresentam três modos de coordenação distintos: (a) monodentado, (b) em ponte e (c) bidentado (Figura 15).⁷⁴

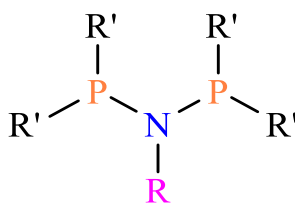
Figura 15 - Representação dos possíveis modos de coordenação de ligantes do tipo PNP ao centro metálico (a) monodentado, (b) em ponte e (c) bidentado.



Fonte: adaptada de Albuquerque., (2025).

A variação dos substituintes que podem ser compostos orgânicos ou inorgânicos ligados tanto ao átomo de fósforo (R') quanto ao átomo de nitrogênio R (Figura 16) permite às aminofosfinas uma grande versatilidade eletrônica e estrutural, além de torná-las uma plataforma versátil para obtenção de uma vasta gama de ligantes.^{75,76}

Figura 16 - Estrutura genérica do ligante bis(difenilfosfina)amina.



Fuente: adaptada de Albuquerque., (2025).

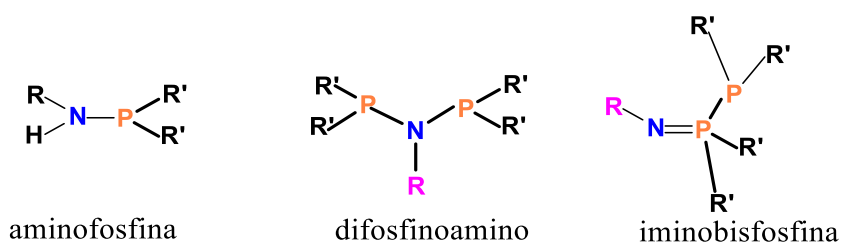
Esses ligantes apresentam vantagens significativas em comparação com as fosfinas tradicionais, destacando-se pela síntese simplificada e pela ampla variedade de aminas primárias comercialmente disponíveis como matérias-primas. Entretanto, a síntese desses ligantes requer cuidados devido à sensibilidade ao ar, pois o oxigênio pode levar à oxidação da fosfina.⁷

No caso específico das aminofosfinas do tipo $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$, a rota sintética mais comum consiste na reação entre aminas primárias e clorodifenilfosfina, realizada em meio básico. Esta abordagem permite a obtenção dos ligantes desejados com bons rendimentos, embora requeira

controle rigoroso das condições experimentais.^{68,77} Vale ressaltar que a natureza do substituinte na amina primária permite modular as propriedades eletrônicas e estéricas do ligante final, oferecendo grande versatilidade no desenho de complexos metálicos com características específicas.

Embora as fosfinas convencionais possuam predominantemente ligações P-C, os ligantes contendo ligações P-N como aminofosfinas, difosfinoaminas e iminobisfosfinas (Figura 17) vêm conquistando crescente destaque na química de coordenação. Essa preferência deve-se à sua notável versatilidade estrutural e às propriedades eletrônicas únicas, em que o centro de nitrogênio influencia significativamente o átomo de fósforo através de efeitos de conjugação. Essa interação eletrônica entre N e P resulta em: modificações no modo de coordenação aos metais, ajustes finos nas propriedades estruturais dos complexos e expansão do potencial de aplicações.⁷⁸ Esses efeitos eletrônicos tornam esses ligantes particularmente úteis em catálise assimétrica, onde pequenas variações estruturais podem levar a significativos aumentos na enantiosseletividade das reações.⁷⁹

Figura 17 - Estruturas genéricas de ligantes contendo a ligação fósforo-nitrogênio.



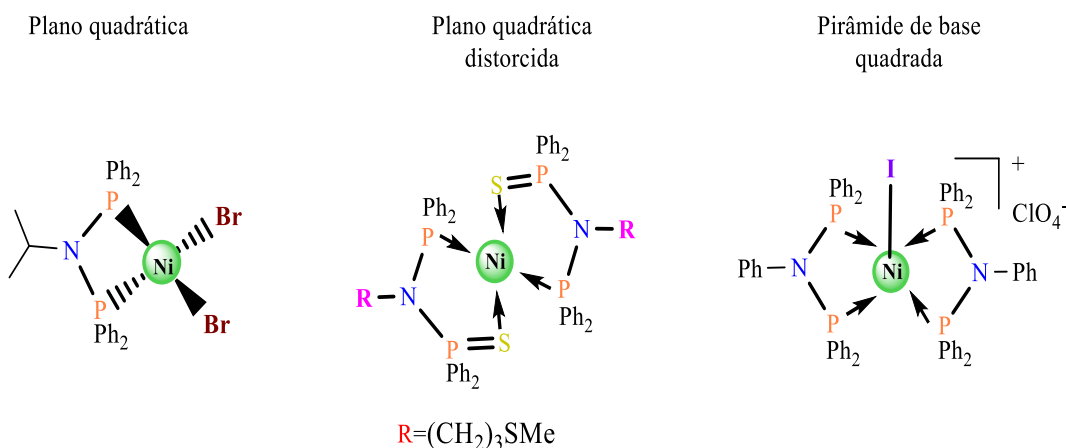
Fonte: Fei e Dyson., (2005).

Os ligantes $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$ destacam-se por proporcionar um controle preciso sobre propriedades fundamentais dos complexos metálicos, influenciando diretamente a regioseletividade das reações, o ângulo de mordida do complexo e sua geometria de coordenação. Esse potencial é particularmente evidente nos ligantes aminofosfínicos, que apresentam uma combinação eletrônica singular ao unir um centro doador mole (fósforo) com um centro doador duro (nitrogênio). Essa característica dual explica sua ampla aplicação tanto em catálise de reações orgânicas mediadas por metais quanto no desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos, com resultados recentes promissores no tratamento do câncer. A versatilidade desses sistemas permite um ajuste fino das propriedades eletrônicas do complexo metálico, possibilitando a otimização tanto da atividade catalítica quanto da seletividade em processos de formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo.^{68,80}

Na química de coordenação do níquel, esses ligantes combinam propriedades estruturais e eletrônicas únicas. Com fórmula $\text{HN}(\text{PPh}_2)_2$, este ligante bidentado PNP apresenta uma arquitetura molecular que oferece três vantagens principais: (1) flexibilidade coordenativa, atuando como quelato ou ponte; (2) dupla capacidade eletrônica, com fósforo atuando como σ -doador/ π -aceptor e nitrogênio como σ -doador; e (3) capacidade de modulação das propriedades do complexo metálico.⁸¹

No contexto dos complexos de níquel, as aminofosfinas demonstram notável versatilidade estrutural (Figura 18). O Ni(II) forma espécies com geometrias variadas conforme descrito na sessão 1.2, desde arranjos tetraédricos ou quadrado-planares (coordenação quatro) até estruturas mais complexas trigonais bipiramidais ou octaédricas (coordenação cinco e seis), estas últimas geralmente envolvendo ligantes auxiliares como haletos ou ditiolatos. Essa diversidade geométrica está intrinsecamente ligada à flexibilidade de ligante do tipo PNP, que se adaptam dinamicamente ao ambiente de coordenação.^{82–84}

Figura 18 - Complexos de níquel com bis(difenilfosfina) amina com diferentes geometrias.



Fonte: adaptada de Albuquerque., (2025).

Estudos recentes demonstram a versatilidade de complexos metálicos contendo ligantes aminofosfínicos, que vêm sendo empregados com diversas finalidades em diferentes áreas da química. Nosso grupo de pesquisa tem se dedicado ao estudo de complexos de rutênio contendo ligantes PNP, com foco em aplicações biológicas. Nesse contexto, da Silva J.P. e colaboradores foram pioneiros, tendo publicado o primeiro trabalho sobre a atividade *anti-Mycobacterium tuberculosis* de complexos da série $[\text{RuCl}(p\text{-cimeno})(\text{PN}^{\text{R}}\text{P})]^+$, onde R representa diferentes grupos orgânicos (CH_2Ph , CH_2py , Ph e P-tol). Recentemente, avançamos nesta linha de pesquisa, demonstrando o potencial citotóxico e eletroquímico desses complexos. Os resultados são particularmente promissores: testes *in vitro* contra linhagens tumorais MDA-MB 231

(câncer de mama triplo negativo) e HeLa (câncer cervical) revelaram valores de IC_{50} significativamente menores que os da cisplatina, fármaco padrão utilizado em quimioterapia. Esses achados recentes, publicados em 2021, reforçam o potencial terapêutico desses complexos de rutênio e ampliam as perspectivas para estudos envolvendo essa classe de ligantes em combinação com diferentes centros metálicos, incluindo o níquel.^{85,86}

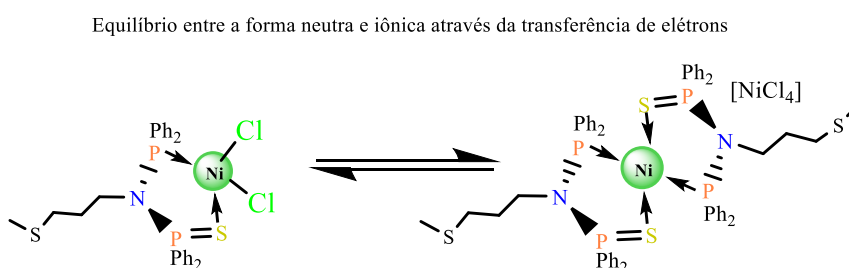
2.4 APLICAÇÕES CATALÍTICAS E BIOLÓGICAS DE COMPLEXOS DE NÍQUEL

2.4.1 Aplicações Catalíticas

Na literatura, complexos metálicos com ligantes aminofosfínicos revelam notável versatilidade, encontrando aplicações que vão desde catálise até o desenvolvimento de novos fármacos e materiais funcionais.⁸⁷

Atualmente, os metais de transição mais utilizados em catálise homogênea e heterogênea são selecionados com base em sua disponibilidade, estabilidade, versatilidade de oxidação e eficiência catalítica. Embora o Pd, Pt, Rh, Ru, Ir continuem dominando a catálise tradicional, metais abundantes da primeira série (Ni, Fe, Co, Cu) têm crescido como alternativas sustentáveis e eficientes, especialmente em reações de transferências de elétrons, hidrogenações e polimerizações. A (figura 19) mostra um exemplo em que há a transferência de elétrons.^{82,88}

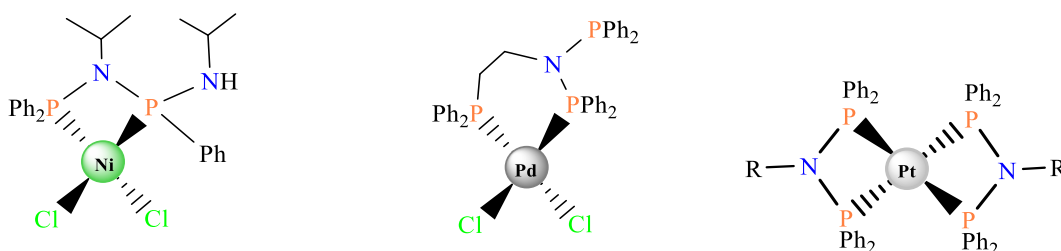
Figura 19 - Equilíbrio entre a forma neutra diamagnética e a iônica paramagnética através da transferência de elétrons.



(Fonte: adaptada de Albuquerque., (2025).

A versatilidade na coordenação de metais com ligantes do tipo $PN^R P$, particularmente com elementos do grupo 10 (Ni, Pd, Pt) (Figura 20), destacam-se como sistemas catalíticos altamente eficientes em transformações químicas estratégicas. Esses complexos oferecem vantagens estruturais e eletrônicas únicas que os tornam particularmente valiosos para aplicações em catálise homogênea.⁸⁹

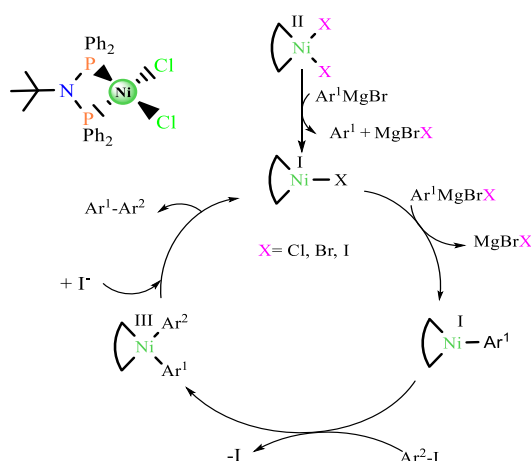
Figura 20 - Coordenação dos ligantes PN^{RP} ao centro metálico níquel, paládio e platina.



Fonte: Malinowski et al, (2020).

Ghisolfi *et al.*, 2015 e Ioannou *et al.*, 2022, em seus estudos, observaram desempenho catalítico caracterizado por complexos contendo ligantes bis(difenilfosfina)amina funcionalizados com substituintes tioéster pela alta eficiência em baixas cargas catalíticas, controle preciso da seletividade em reações de formação de ligações C-halogênio e C-C e estabilidade termodinâmica em diversas condições reacionais.⁹⁰ Nessas reações de acoplamento C-C catalisadas por paládio (incluindo o acoplamento de Kumada), o mecanismo convencional envolve apenas os estados de oxidação Pd(0) (durante a adição oxidativa) e Pd(II) (na eliminação redutiva). No entanto, catalisadores à base de níquel apresentam um comportamento redox mais diversificado, operando nos modos Ni(0)/Ni(II) ou Ni(I)/Ni(III). No caso específico de pré-catalisadores de níquel (II), observa-se que o metal é inicialmente reduzido a níquel(I) pela reação com o reagente de Grignard – etapa decisiva na formação das espécies iniciais. As espécies de Ni(I) geradas na iniciação são as verdadeiras espécies catalíticas ativas, que posteriormente atuam no ciclo catalítico principal através do par redox Ni(I)-Ni(III) (Figura 21).⁹¹

Figura 21- Ciclo catalítico proposto do acoplamento de Kumada catalisado por complexos de níquel (II) com ligantes do tipo PN^{RP} .

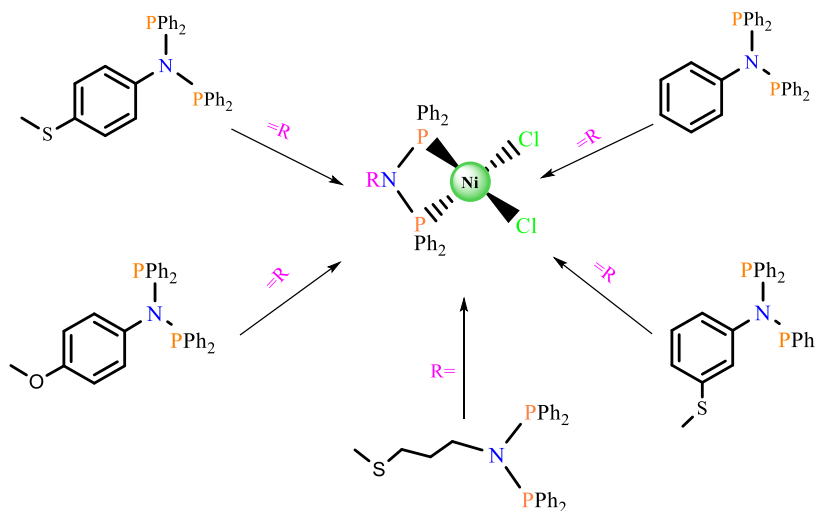


Fonte: Iannou et al., (2022).

Essas propriedades intrínsecas posicionam os complexos de níquel com ligantes do tipo $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$ como ferramentas promissoras para diversas aplicações industriais, incluindo a síntese orgânica avançada de intermediários farmacêuticos e agroquímicos; produção de polímeros com microestrutura controlada, e processos sustentáveis de conversão de moléculas pequenas (CO_2 , CH_4 , HCN).⁹² A versatilidade desses sistemas catalíticos decorre da arquitetura molecular única dos ligantes $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$, que combinam fosfinas (σ -doadores/ π -aceptores) com um átomo de nitrogênio central, permitindo um ajuste “fino” das propriedades eletrônicas e estéricas do metal coordenado.^{81,93}

Os complexos de níquel coordenados com o ligante bis(difenilfosfino)amina vêm ganhando destaque como sistemas catalíticos eficientes para reações de acoplamento cruzado, particularmente nas transformações de Suzuki-Miyaura e Kumada. Esses catalisadores à base de níquel apresentam vantagens econômicas e ambientais significativas em comparação com os tradicionais sistemas de paládio, posicionando-se como alternativas sustentáveis na síntese (Figura 22).⁹⁴

Figura 22 - Complexos utilizados em reações de acoplamento cruzado, particularmente nas transformações de Suzuki-Miyaura.



Fonte: Fagué, V. et al., (2025).

Esses complexos destacam-se especialmente em sistemas onde os catalisadores convencionais falham, demonstrando: alta eficiência em condições brandas de reação; tolerância a diferentes grupos funcionais e boa compatibilidade com substratos estericamente exigentes.⁹⁵ A versatilidade desses sistemas abre novas possibilidades para o desenvolvimento de metodologias sintéticas mais sustentáveis, combinando eficiência catalítica com redução de custos e impacto ambiental.⁸

As difenilfosfina-aminas destacam-se por combinar estabilidade termodinâmica (através do balanço entre doação σ e retrodoação π) com seletividade catalítica notável. Em aplicações práticas, como no acoplamento de Suzuki, o nitrogênio não apenas estabiliza os estados Ni(0)/Ni(II), mas também orienta a aproximação dos substratos através de interações específicas, enquanto previne a agregação do catalisador. Esta multifuncionalidade explica a superioridade das aminofosfinas em processos catalíticos que demandam alta eficiência e seletividade, superando as limitações das fosfinas convencionais.^{8,91,94,96}

Fliedel, Ghisolfi e Braunstein (2016) conduziram extensa pesquisa sobre ligantes PN^{RP} com uma série de metais de transição. Seu trabalho explora sistematicamente a funcionalização do átomo de nitrogênio nesses ligantes, tanto em sistemas mononucleares quanto polinucleares, com aplicações que abrangem três principais áreas: (1) catálise homogênea (incluindo pré-catalisadores e sistemas gerados *in situ*), (2) catálise heterogênea, e (3) ciência de materiais. Em suas análises comparativas, os pesquisadores destacam que os complexos de níquel com ligantes DPPA modificados por grupos tioéster ou *N*-tioéster apresentam desempenho catalítico superior na oligomerização de etileno, exibindo notável seletividade para produtos C₄ (compostos orgânicos com quatro átomos de carbono, altamente desejados na indústria por serem precursores de polímeros, aditivos combustíveis e intermediários químicos) favorecendo a formação de dímeros ao invés de subprodutos (trímeros/tetrâmeros) e mantendo boa atividade mesmo na presença de co-catalisadores de alumínio em reações de oligomerização seletiva de olefinas. Os autores ressaltam ainda o potencial transversal desses sistemas, que se estende para além da catálise, prometendo avanços significativos em diversas áreas interdisciplinares, que vão desde o desenvolvimento de novos materiais até aplicações em processos industriais mais sustentáveis.^{8,90,97}

Em outra investigação mais recente, Fagué e colaboradores (2025) abordam um estudo comparativo, entre os complexos de paládio e níquel com ligantes do tipo PN^{RP} particularmente nas transformações de Suzuki-Miyaura. A investigação mostra a síntese eficiente de novos complexos tanto de Pd(II) quanto de Ni(II) com esses ligantes modificados, de grande estabilidade quando expostos ao ar. Os complexos de Pd(II) mostraram alta atividade catalítica para brometos de arila com substituintes moderados em condições brandas (0,1 mol%, 80 °C/1h), mas baixo desempenho com substratos mais desafiadores. Já os complexos de Ni(II), inicialmente inativos, revelaram potencial superior sob condições otimizadas (K₃PO₄, solvente verde, 100 °C/8h), atingindo até 90% de conversão para cloretos de arila, um avanço significativo em relação aos catalisadores tradicionais de Pd. Esses sistemas destacam-se pela

versatilidade (incluindo ativação de cloretos), condições sustentáveis, estabilidade e desempenho superior aos catalisadores convencionais baseados em dppm, ou seja, espécie do tipo PCP, oferecendo uma alternativa promissora e muito mais econômica para reações de acoplamento cruzado.⁹⁴

A combinação entre metais de transição e ligantes do tipo $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$ representa uma poderosa plataforma para o avanço da química organometálica moderna, permitindo o desenvolvimento de catalisadores mais seletivos, sustentáveis e eficientes para aplicações acadêmicas e industriais. Estudos contínuos exploram novos derivados do ligante e condições reacionais otimizadas para expandir ainda mais seu escopo aplicativo.

2.4.2 Aplicações eletrocatalíticas: eletrocatalise nas reações de desprendimento/liberação de hidrogênio e redução de CO_2

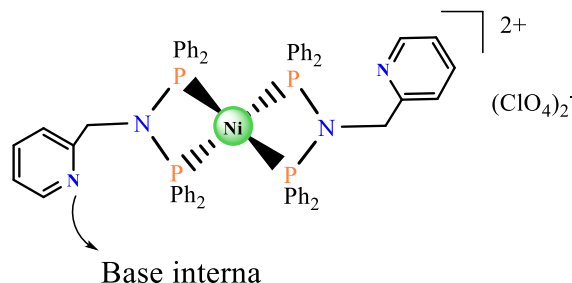
O desenvolvimento de catalisadores eletroativos à base de metais de transição abundantes tem se consolidado como uma estratégia central para viabilizar tecnologias energéticas sustentáveis. Entre esses metais, o níquel destaca-se por sua versatilidade redox, abundância na crosta terrestre e baixo custo.^{98,99} A reatividade e estabilidade dos complexos de níquel são fortemente moduladas pela natureza dos ligantes coordenados, sendo os ligantes bis(difenilfosfina)amina ($\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$) promissores em sistemas eletrocatalíticos, em virtude de sua arquitetura singular.^{9,82}

Como esses ligantes contêm um átomo de nitrogênio ligado a dois grupos difenilfosfina (PPh_2), acabam formando uma estrutura que confere propriedades únicas, (flexibilidade conformacional controlada, capacidade ajustável de doação σ e a possibilidade de participação ativa do nitrogênio em processos de transferência de próton e elétron)^{7,100}. Tais características tornam esses ligantes altamente adaptáveis tanto aos diferentes estados de oxidação do metal quanto às condições operacionais do sistema catalítico.^{8,101}

Além disso, os ligantes podem atuar como plataformas multifuncionais, ajustando-se eletronicamente e geometricamente às condições do centro metálico. Estudos estruturais mostram que complexos de níquel com esses ligantes podem adotar modos de coordenação variados e conformações assimétricas, influenciando diretamente a atividade e seletividade catalítica¹⁰⁰. Complexos do tipo $[\text{Ni}(\text{PNP})_2]\text{X}$, em que X representa haletos ou outros ligantes auxiliares, têm sido amplamente investigados como eletrocatalisadores para reações de liberação de hidrogênio (Figura 23). Esses sistemas frequentemente operam por mecanismos

combinados de *Proton-Coupled Electron Transfer* (PCET), nos quais o átomo de nitrogênio do ligante pode atuar como base interna, sítio de ancoragem de próton e modulador eletrônico.¹⁰²

Figura 23 - Complexo de níquel do tipo PN^RP com propriedades eletrocatalíticas.



Fonte: Xiao, Z. et al., (2020).

Nesse cenário, o hidrogênio se firma como o principal vetor alternativo aos combustíveis fósseis, o que posiciona sua produção eficiente e econômica como um dos focos centrais da pesquisa energética contemporânea. Embora metais nobres como a platina apresentem desempenho catalítico notável para HER, seu alto custo e escassez inviabilizam aplicações em larga escala.⁹ Torna-se, portanto, urgente o desenvolvimento de catalisadores baseados em metais abundantes, que aliem alto desempenho catalítico e viabilidade econômica.

103

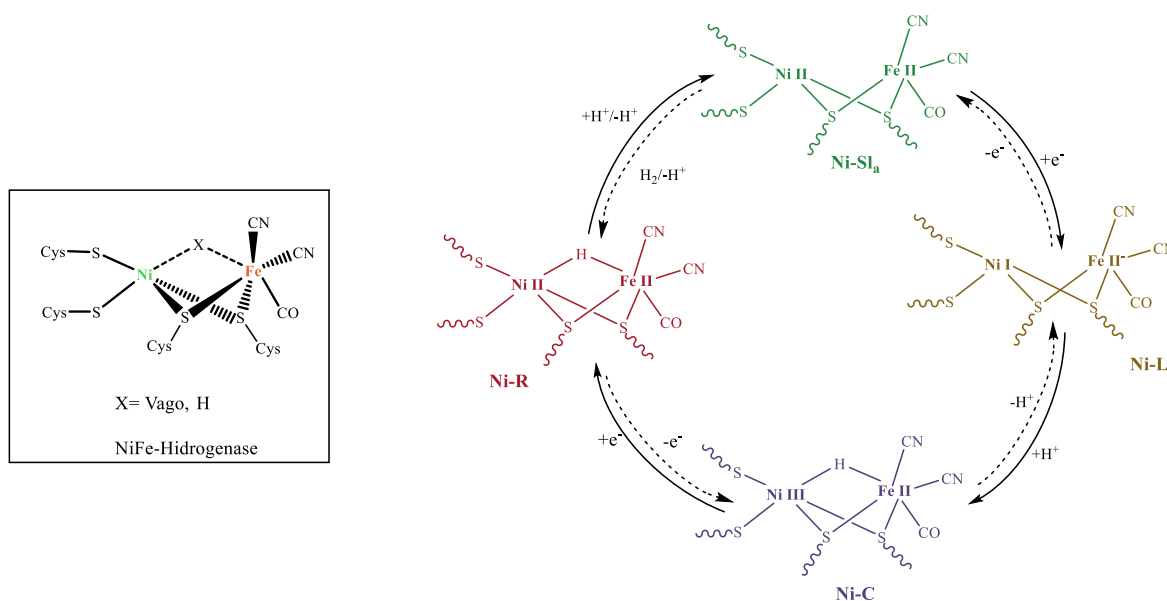
O níquel, notadamente presente no sítio ativo das enzimas [NiFe]-hidrogenases (Figura 24), tem atraído considerável interesse como modelo para o desenvolvimento de catalisadores biomiméticos. Nessas enzimas, a catálise ocorre com baixa sobretensão, alta reversibilidade e frequências de turnover (TOF) notáveis (10^3 - 10^4 s⁻¹), para ambas as direções da reação H⁺/H₂. Essa eficiência biológica, aliada à flexibilidade eletrônica do centro metálico de níquel, tem motivado a criação de sistemas artificiais inspirados na natureza para a produção limpa de hidrogênio.¹⁰⁴

O centro ativo das [NiFe]-hidrogenases é composto por um núcleo binuclear Ni-Fe, no qual o níquel está coordenado por quatro átomos de enxofre provenientes de resíduos de cisteína, enquanto o ferro apresenta uma coordenação característica com dois ligantes cianetos (CN⁻) e um monóxido de carbono (CO). Essa arquitetura é essencial para a catálise reversível da oxidação e liberação de hidrogênio (H₂), processo fundamental no metabolismo microbiano.^{104,105}

O mecanismo catalítico aceito para a liberação de H₂ segue um ciclo redox (Figura 24) envolvendo diferentes estados de oxidação do centro metálico, com acoplamento de transferências de elétrons e prótons (mecanismo do tipo ECEC). A sequência inicia no estado

diamagnético Ni-SIa ($\text{Ni}^{2+}\text{--Fe}^{2+}$), que, após uma redução eletrônica, forma o estado paramagnético Ni-L ($\text{Ni}^{1+}\text{--Fe}^{2+}$). A protonação subsequente leva à liberação de uma espécie metálica com ligante hidreto do tipo em ponte, o Ni-C ($\text{Ni}^{3+}\text{--}\mu\text{-H--Fe}^{2+}$), um intermediário crucial para a ativação de H^+ . A redução adicional desse intermediário origina o estado Ni-R ($\text{Ni}^{2+}\text{--}\mu\text{-H--Fe}^{2+}$), também diamagnético, que, por sua vez, ao ser protonado, promove a liberação heterolítica de H_2 e regenera o estado inicial do ciclo.¹⁰⁴

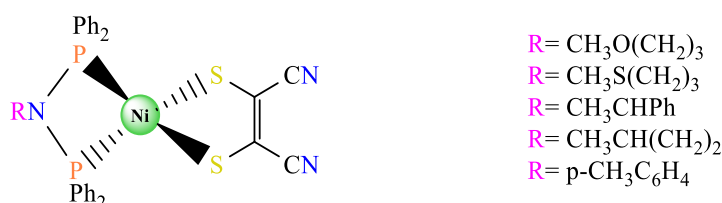
Figura 24 - Sítio ativo e ciclo catalítico da produção de hidrogênio da enzima [NiFe]-Hidrogenase



Fonte: Brazolloto, D. et al., (2016).

Este modelo enzimático tem servido como inspiração para o desenvolvimento de complexos sintéticos de níquel e outros metais com ambientes de coordenação S_2P_2 ou S_2N_2 frequentemente incorporando ligantes do tipo $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$, os quais buscam mimetizar o comportamento electrocatalítico da enzima. Tais complexos vêm sendo amplamente investigados visando aplicações em catálise de liberação de hidrogênio sob condições eletroquímicas brandas, utilizando fontes de prótons como o ácido trifluoracético (TFA) ou ácido acético (AAC) (Figura 25).^{100,106}

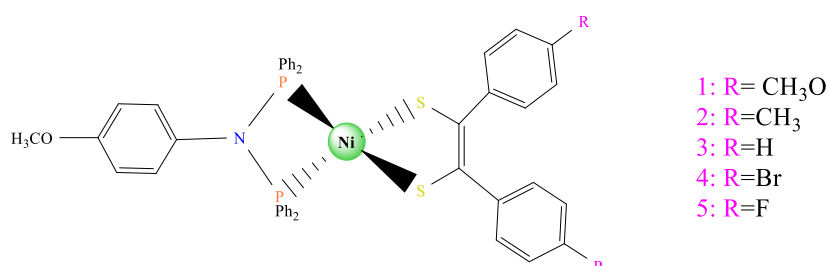
Figura 25 - Complexos de níquel de coordenação S_2P_2 incorporados ao esqueleto $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$.



Fonte: Mou et al, (2020).

Zhao et al. (2023) sintetizaram e investigaram cinco complexos de níquel heterolépticos contendo ligantes: N-(p-metoxifenil)-bis(difenilfosfina)amina [p-CH₃OC₆H₄N(PPh₂)₂]Ni[S₂C₂(C₆H₄Rp)₂] R = CH₃O (1), CH₃ (2), H (3), Br (4) e F (5) baseados nos sítios ativos da [NiFe]-hidrogenase (Figura 26). Tais complexos exibiram comportamento eletroquímico robusto e atividade catalítica eficiente na reação de liberação de hidrogênio usando ácido trifluoracético como fonte de prótons, obtendo frequências de turnover de até 894 s⁻¹ e eficiências faradaicas superiores a 98%, a baixas concentrações, destacando especialmente os complexos com substituintes mais eletronegativos como os mais promissores.¹⁰⁷

Figura 26 - Complexos de níquel com ligantes do tipo PN^RP biomiméticos.



Fonte: Chen, L. et al., (2023).

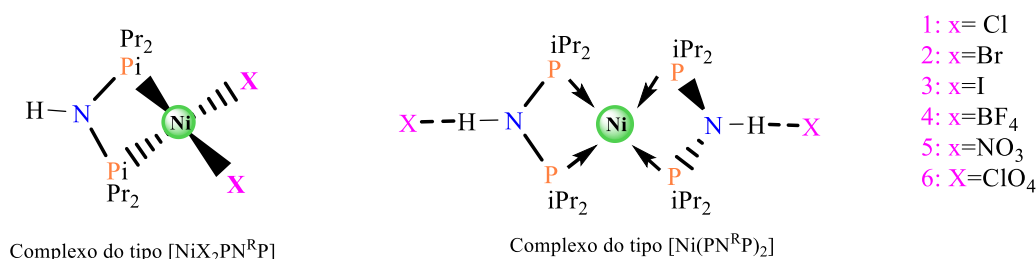
Importante destacar que, além das interações na esfera de coordenação primária, avanços recentes apontam para o papel determinante da esfera de coordenação secundária, onde grupos funcionais não diretamente coordenados ao metal podem atuar como mediadores na transferência de prótons e/ou elétrons, contribuindo de maneira decisiva para a eficiência geral do processo catalítico.¹⁰²

Além da HER, estes complexos demonstram eficiência na redução eletrocatalítica de CO₂, promovendo a formação seletiva de CO ou formiato através da modulação eletrônica proporcionada pelos ligantes PNP, que permite estabilizar espécies de níquel em estados de oxidação reduzidos (Ni⁰/Ni⁺), essenciais para ciclos catalíticos eficientes. Pesquisas recentes destacam que modificações nos substituintes do nitrogênio (alifáticos, aromáticos, ou grupos funcionais específicos) impactam significativamente a estabilidade do catalisador, sua eficiência catalítica e a seletividade do processo, evidenciando o papel crucial do design molecular.^{100,108,109}

Com o avanço acelerado da indústria moderna, a demanda global por fontes de energia aumentou significativamente. Atualmente, os combustíveis fósseis ainda representam a principal fonte energética, mas seu uso intensivo tem provocado sérias consequências ambientais e energéticas devido à sua natureza não renovável e à emissão de subprodutos nocivos, como o dióxido de carbono (CO₂), contribuindo para o agravamento das mudanças

climáticas globais. Nesse contexto, o desenvolvimento de estratégias sustentáveis para a captura e conversão do CO₂ em produtos de valor agregado é uma prioridade científica e tecnológica. Uma das abordagens promissoras envolve utilizar catalisadores eficientes, baseados em metais abundantes, como o níquel, ao invés de metais nobres como a platina. Esses catalisadores podem converter CO₂ em combustíveis ou intermediários químicos úteis, como monóxido de carbono, ácido fórmico, metanol ou outros compostos de interesse industrial.^{99,110,111} Por exemplo, complexos do tipo [Ni(PNP)₂] onde X = BF₄⁻, NO₃⁻ ou ClO₄⁻ foram sintetizados e caracterizados por técnicas espectroscópicas e difração de raios X de monocristal. Esses complexos mostraram-se eficientes na redução eletrocatalítica de CO₂ em meio orgânico, diferentemente de seus análogos halogenados [NiX₂(PNP)] (X = Cl, Br, I), que exibiram irreversibilidade eletroquímica e baixa atividade catalítica. Essa diferença se deve, em parte, à maior estabilidade eletrônica e à geometria mais favorável dos complexos com dois ligantes PN^RP (Figura 27).^{10,82}

Figura 27 - Complexos de níquel bis(difenilfosfina)amina aplicados na redução eletrocatalítica de CO₂.



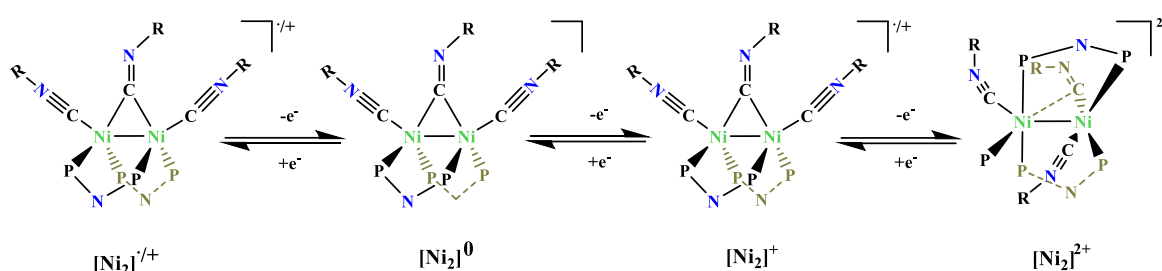
Fonte: Dickie, D. A. et al., (2016).

A natureza do ligante PNP também influencia diretamente a solubilidade do complexo em meio aquoso, fator determinante para a eficiência catalítica quando se utiliza a água como solvente ou fonte de prótons. Diversos estudos indicam que a introdução de grupos hidrofílicos, como triazaadamantano (PTA) ou sulfonatos, melhora significativamente a solubilidade em água e, conseqüentemente, a atividade catalítica para liberação de H₂ e redução de CO₂. No entanto, a maioria dos complexos de níquel com ligantes PNP ainda é pouco solúvel em meio aquoso, limitando seu uso direto em sistemas sustentáveis. Isso tem motivado a modificação estrutural dos ligantes para compatibilizar a eficiência catalítica com a viabilidade ambiental, promovendo um avanço rumo à eletrocatalise limpa e renovável.^{100,112}

Recentemente, complexos polinucleares de níquel com ligantes PN^RP também têm sido explorados. Compostos di- e trinucleares do tipo [Ni₂(dppa)₂] ou [Ni₃(dppa)₃], onde o ligante PNP atua como ponte entre centros metálicos, demonstraram atividade notável na ativação de CO₂, em processos tanto fotoquímicos quanto eletroquímicos (Figura 28). A ligação Ni–P,

combinada à presença de grupos doadores de elétrons como a amina, facilita a coordenação e a ativação do CO₂, promovendo sua conversão sob condições brandas. Esses achados ampliam as possibilidades de aplicação de complexos PNP, que tradicionalmente eram mais comuns em catálise homogênea para hidrogenação ou acoplamentos cruzados, para o campo estratégico da química do carbono sustentável.^{93,110}

Figura 28 - Composto dinuclear do tipo [Ni₂(dppa)₂] como ativadores de CO₂ regenerados por eletrólise



Fonte: adaptado de Albuquerque., (2025).

Dickie e colaboradores observaram em seus estudos que os derivados neutros das aminofosfinas como HN[P(i-Pr)₂]₂ ou HN(PPh₂)₂ permitem a formação de complexos estáveis frente à umidade e ao ar, uma vantagem crucial para aplicações práticas. Embora a versão anionicamente desprotonada de tais ligantes apresente alta reatividade frente ao CO₂, a forma neutra permite maior estabilidade em meio prótico e facilita a manipulação em escala laboratorial e industrial. O uso de níquel, um metal abundante e de baixo custo, torna essa abordagem particularmente atraente para processos de captura e conversão de CO₂ em larga escala, com potencial de integrar ciclos fechados de carbono sustentáveis.¹⁰

Assim, o desenvolvimento de complexos com ligantes PNP aplicados à eletrocatalise de CO₂ representa um campo interdisciplinar em expansão, reunindo princípios da catálise homogênea, da química bioinorgânica e da eletroquímica. Os resultados recentes apontam ainda para seu potencial em tecnologias sustentáveis de conversão de carbono, embora ainda existam desafios relacionados à seletividade, estabilidade e eficiência de longo prazo desses sistemas.

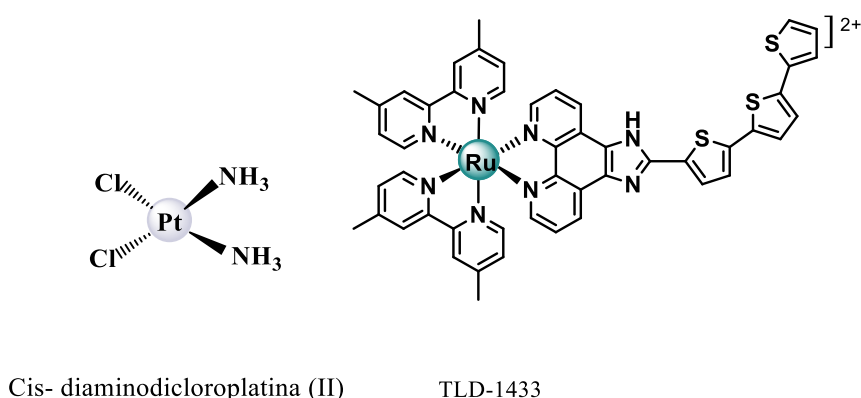
2.4.3 Aplicação biológica de complexos de níquel

A química dos metais de transição revolucionou a medicina moderna graças às suas propriedades únicas. Esses elementos destacam-se por sua capacidade de assumir múltiplos estados de oxidação, permitindo participar ativamente em reações redox essenciais para a vida.

Essa característica é crucial em processos como a respiração celular, onde atuam como catalisadores em enzimas como a citocromo C oxidase, e no desenvolvimento de fármacos anticâncer que exploram sua atividade redox.¹¹³

Outro aspecto fundamental é sua habilidade de formar complexos de coordenação estáveis com diversas moléculas orgânicas. Essa propriedade permite o desenvolvimento de medicamentos, como a cisplatina, que se liga ao DNA de células cancerosas, e de agentes de contraste para diagnósticos por imagem como rutênio (Figura 29).¹¹⁴

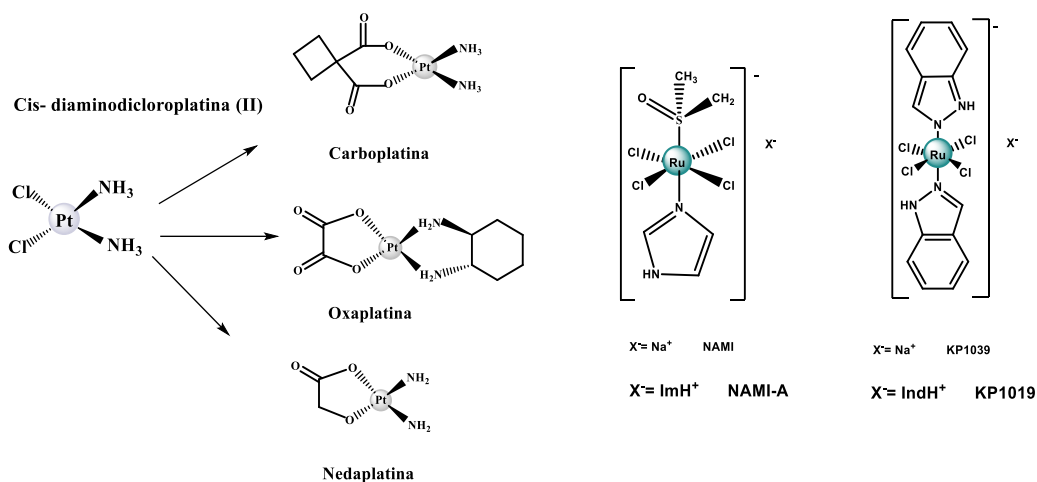
Figura 29 - Complexos com aplicação anticancerígena (Pt) e diagnóstica (Ru). Fonte: Adhikari, 2024.



Fonte: Adhikari., (2024).

Na área terapêutica, compostos como a cisplatina e outros derivados de platina são amplamente utilizados em quimioterapia, atuando a partir de interação com o DNA para o combate ao câncer. Alternativas como complexos de rutênio e ouro vêm sendo estudadas por sua eficácia e menor toxicidade (Figura 30).¹¹⁵ Além disso, a prata e o cobre têm aplicações antimicrobianas, enquanto o ferro e o cobalto são cruciais no tratamento de anemias e na formação de glóbulos vermelhos.^{116–118}

Figura 30 - Estrutura da cis-platina e seus análogos, complexos alternativos de Ru.



Fonte: Adhikari., (2024).

Outro destaque é o uso desses metais para mimetizar enzimas, ajudando a combater o estresse oxidativo em doenças degenerativas. Na terapia de quelação, compostos como a desferroxamina são vitais para tratar intoxicações por metais pesados. Pesquisas recentes exploram o potencial de metais como rutênio e irídio em terapias fotodinâmicas contra o câncer, além de estudos com metais traços (V e Cu) para doenças como Alzheimer e Parkinson.^{119–121}

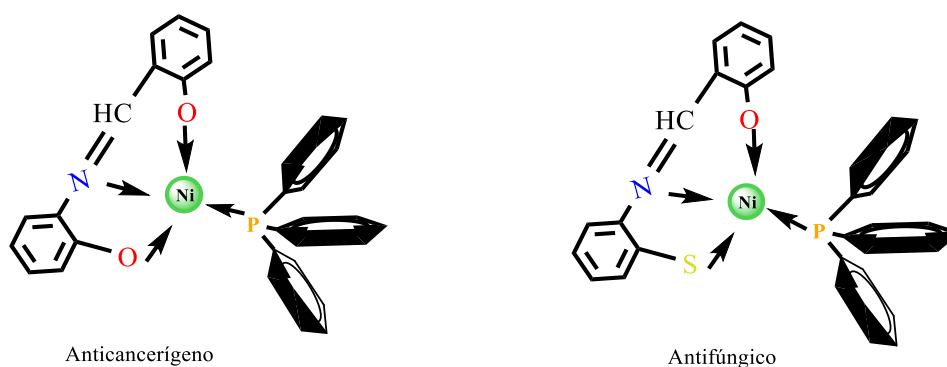
Essa combinação única de propriedades químicas e versatilidade faz dos metais de transição pilares importantes tanto na medicina atual quanto nas inovações terapêuticas do futuro. A escolha cuidadosa dos ligantes possibilita ajustar precisamente a seletividade e atividade desses compostos, tornando-os essenciais em terapias, diagnósticos e pesquisas biomédicas.¹²²

Outras investigações têm destacado o potencial terapêutico de compostos organometálicos contendo metais como níquel, cobre, cobalto, zinco, rutênio e irídio no combate ao câncer. Esses complexos metálicos vêm demonstrando, em diversos estudos, atividade anticancerígena superior à da cisplatina, um dos quimioterápicos mais utilizados, porém marcado por significativa toxicidade e alto custo.¹¹⁸

O níquel, em particular (um oligoelemento essencial para vários procariontes, algas, fungos e plantas), tem despertado especial interesse da comunidade científica. Esse metal, reconhecido como um nutriente essencial em quantidades traços no organismo humano, concentra-se principalmente nos ácidos nucleicos, com destaque para o RNA, e acredita-se que participe da estrutura e função de diversas proteínas. Estudos sugerem seu possível papel como cofator enzimático em processos metabólicos relacionados à utilização da glicose.^{19,123}

Além de seu papel fisiológico, complexos de níquel têm mostrado notáveis propriedades farmacológicas. Pesquisas documentam sua eficácia como agentes antibacterianos e antifúngicos, mas é no campo da oncologia que se encontram os resultados mais promissores (Figura 31).¹²⁴ Diversos complexos de níquel demonstraram significativa atividade antiproliferativa contra células cancerígenas, superando em muitos aspectos os tradicionais compostos de platina.^{123,125,126}

Figura 31 - Complexos de níquel anticancerígenos e antifúngicos.

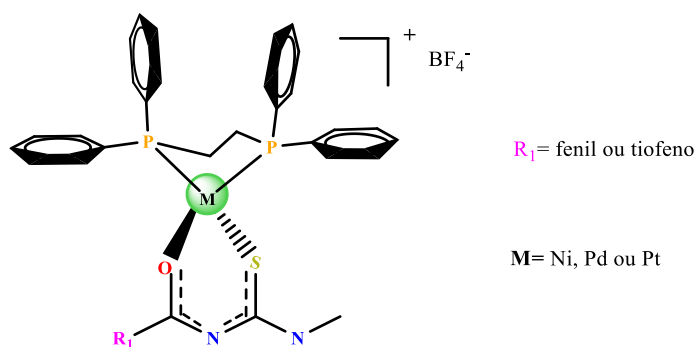


Fonte: Shabbir., et al (2017).

É sabido que alguns complexos metálicos que funcionam como catalisadores geralmente também podem apresentar atividade biológica. Essa dupla função é graças a capacidade única que o metal tem de alternar entre os diferentes estados de oxidação e números de coordenação.¹²⁷

Vários metais do grupo 10 são estudados e testados quanto ao desempenho da atividade biológica dos seus complexos quando coordenados a ligantes bisfosfínicos, exibindo muitas vezes respostas promissoras no combate a diferentes doenças (Figura 32). Apesar do níquel ter uma aplicação catalítica considerável com ligantes bis(difenilfosfino) aminas, em sistemas biológicos já não são tão comuns.^{8,100,128,129}

Figura 32 - Complexos de níquel com atividade contra a doença de Chagas e leishmaniose.



Fonte: de oliveira, T. D. et al., (2022).

Os complexos de níquel contendo ligantes bis-difenilfosfinoamina representam uma área emergente na pesquisa bioinorgânica, com diversas aplicações potenciais na medicina. Sua versatilidade estrutural e propriedades redox únicas os tornam particularmente interessantes para o desenvolvimento de novas terapias e ferramentas diagnósticas.¹³⁰

No campo da oncologia, complexos a base de fósforo têm demonstrado atividade citotóxica significativa contra várias linhagens celulares cancerígenas. O mecanismo de ação parece envolver tanto a interação com o DNA quanto a liberação de espécies reativas de oxigênio, similar ao observado em medicamentos à base de platina, porém com a vantagem da estabilização proporcionada pelo ambiente rico em ligantes aminofosfínicos.^{131,132}

A aplicação antimicrobiana de complexos de níquel também merece destaque. A funcionalização dos ligantes aminofosfínicos permite ajustar propriedades como lipofilicidade e permeabilidade, aumentando a eficácia contra diversos patógenos. Curiosamente, alguns desses complexos apresentam efeito sinérgico com antibióticos convencionais, potencialmente contornando mecanismos de resistência bacteriana.¹³³

Na área de catálise biológica, esses complexos metálicos se mostram valiosos como modelos para o estudo de metaloenzimas naturais, particularmente as hidrogenases contendo níquel-ferro. Além disso, apresentam potencial como inibidores enzimáticos específicos, com possíveis aplicações no tratamento de infecções associadas à *Helicobacter pylori*.¹³⁴

A natureza redox-ativa desses compostos permite um comportamento dual intrigante: podem atuar tanto como antioxidantes quanto como pró-oxidantes, dependendo do contexto biológico e do *design* molecular. Essa característica abre possibilidades para aplicações terapêuticas direcionadas, especialmente em oncologia e no tratamento de processos inflamatórios.¹³⁵

No campo diagnóstico, a capacidade dos ligantes fosfínicos em estabilizar centros paramagnéticos de níquel sugere potencial uso como agentes de contraste em imageamento por ressonância magnética. A possibilidade de conjugação com biomoléculas-alvo pode ainda permitir o desenvolvimento de sistemas de entrega direcionada.¹³⁶

Em resumo, os complexos de níquel com ligantes aminofosfínicos funcionalizados oferecem uma base sólida para o desenvolvimento de novas abordagens em medicina, desde agentes terapêuticos até ferramentas diagnósticas, destacando-se pela combinação única de propriedades redox e versatilidade estrutural. Pesquisas futuras deverão explorar mais profundamente seu potencial *in vivo* e estratégias para melhorar sua biocompatibilidade.

3 OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar e caracterizar complexos organometálicos de Ni(II) com ligantes aminofosfínicos do tipo $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$ e avaliar a relação entre a estrutura, propriedades eletrônicas, atividade citotóxica e eletrocatalítica das espécies obtidas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar complexos organometálicos de fórmula geral $[\text{NiCl}_2(\text{PN}^{\text{R}}\text{P})]$; $[\text{NiCl}(\text{PN}^{\text{R}}\text{P})_2]^+$; $[\text{Ni}(\text{PN}^{\text{R}}\text{P})_2](\text{ClO}_4)_2^-$ onde $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$, CH_2Py , Ph , P-tol ;
- Caracterizar os complexos obtidos pela técnica de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ e ^1H ; espectroscopia vibracional na região do infravermelho por transformada de Fourier com acessório de refletância total atenuada horizontal (IFTR-ATR); difração de raios X (DRX) de monocristal; espectrometria de massas com ionização *electrospray* (ESI-MS); condutividade molar; análise elementar (CHN);
- Avaliar o potencial citotóxico dos complexos $[\text{NiCl}_2(\text{PN}^{\text{R}}\text{P})]$ através de ensaios *in vitro* utilizando células HaCaT (queranócitos hepiteliais humanos-célula não tumoral), A549 (Carcinoma pulmonar humano) e B16F10 (Melanoma murino- tipo celular mais grave do câncer de pele).
- Correlacionar as variações estruturais com a atividade citotóxica e comparar os resultados obtidos com o potencial citotóxico das espécies análogas sintetizadas pelo grupo e descritas na literatura.
- Investigar preliminarmente a atividade eletrocatalítica dos complexos da série três (3a e 3b) na reação de liberação de hidrogênio (HER) utilizando o ácido trifluoroacético (TFA) como fonte de prótons pela técnica de voltametria cíclica.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 REAGENTES QUÍMICOS

As sínteses dos complexos e dos ligantes foram realizadas em atmosfera de argônio. Os reagentes comerciais utilizados para a obtenção dos demais compostos foram o $[\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ e $[\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ obtidos da (Carlo Erbo) e (Aldrich) respectivamente. Os ligantes aminofosfínicos foram sintetizados seguindo procedimentos idênticos ou similares aos descritos na literatura para espécies análogas.

4.2 ANÁLISE INSTRUMENTAL

4.2.1 RMN de ^1H e ^{31}P $\{^1\text{H}\}$

Os espectros de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ e ^1H foram obtidos em um equipamento da BRUKER Model DRX 200 e 400 na central de análise do Departamento de Química da UFSC a temperatura ambiente. A frequência de precessão do núcleo analisado foi descrita em cada espectro, de acordo com o equipamento utilizado. Os deslocamentos químicos para os espectros de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ e ^1H foram dados em ppm em relação ao ácido fosfórico utilizando capilar com $\text{D}_2\text{O}/\text{H}_3\text{PO}_4$ 85%.

4.2.2 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR-ATR)

As análises por espectroscopia vibracional na região do infravermelho foram realizadas em ATR em um espectrofotômetro da Perkin-Elmer Spectrophotometer spectrum 100 com cristal de ZnSe (45°) com resolução de 4 cm^{-1} na região de 4000 a 550 cm^{-1} no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia (LABINC). As amostras sólidas foram colocadas diretamente sobre o cristal com média de 20 varreduras. Os espectros da amostra foram corrigidos pelo *background* feito com ar ambiente e posteriormente subtraídos do espectro da amostra.

4.2.3 Estudos Eletroquímicos a partir de Análises de Voltametria Cíclica

Os estudos eletroquímicos foram realizados utilizando-se um Potenciostato do tipo VersaSTAT 3 AMETEK® no Laboratório Interdisciplinar de Química Inorgânica Medicinal e Catálise (LIQIMeC) - UFSC. A concentração de complexo utilizada foi de $3,2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$; as medidas foram realizadas em atmosfera de nitrogênio, utilizando uma solução 0,1 mol/L de PTBA em acetonitrila, numa velocidade de varredura de 25 a 300 mV.s⁻¹, à temperatura ambiente. As medidas foram efetuadas em uma célula de configuração de três eletrodos, sendo o eletrodo de referência o par Ag/AgCl, o fio de platina como contra-eletrodo e o de platina como eletrodo de trabalho.

4.2.4 Espectroscopia na Região do Ultravioleta Visível (UV-VIS)

As medidas de absorção na região do ultravioleta-visível (UV-Vis) foram efetuadas utilizando-se um espectrofotômetro UV-Vis Shimadzu modelo UV2401, em cubetas de quartzo, com caminho óptico de 1 cm na Central de Análise do Departamento de Química - UFSC à temperatura ambiente. Os compostos foram preparados em CH₂Cl₂ de modo a obter soluções de concentração que variaram de 7,5 mmols a 32,5 mmols. Os espectros foram obtidos na faixa de 110 – 1000 nm.

4.2.5 Determinação de Estruturas Cristalinas

Os dados de difração de raios X foram coletados em um difratômetro BRUKER APEX II CCD usando radiação monocromática de grafite Mo-K α (0.71073 Å) e Ag-K α (0.56086) no Centro Politécnico do Departamento de Química - UFPR. As soluções e o refinamento das estruturas foram resolvidos pelo método direto utilizando o programa SHELXS-97. Análises subsequentes do mapa da diferença de Fourier forneceram as posições dos átomos diferentes de hidrogênio. Para todos os átomos diferentes de hidrogênio, os refinamentos foram realizados pelos mínimos quadrados da matriz completa em F2 com parâmetros de deslocamento anisotrópicos. Os átomos de hidrogênio foram incluídos no refinamento e suas posições calculadas.

4.2.6 Linhas Celulares e Manutenção do Meio de Cultura Celular.

As linhagens de células tumorais usadas foram A549 (carcinoma pulmonar humano), B16F10 melanoma murino e a célula não tumoral HaCaT (queranócito epitelial humano) em parceria com o Instituto de Ciências Biológicas do Departamento de Genética da UFG.

Todas as células foram mantidas no meio de cultura de acordo com as suas especificidades variando entre o meio RPMI 1640 e meio DMEM (Sigma-Aldrich Corp. St. Louis, MO). Os meios citados anteriormente foram suplementados, com 10% de soro fetal bovino, 2,5 mL de penicilina, 2,5mL de estreptomicina, 4,5 mL de L-Glutamina e 4,5 mL de piruvato respectivamente (Sigma Aldrich Corp. St. Louis, MO) para uma quantidade de meio de 50 ml. Além disso, as células foram incubadas em uma estufa (Thermo Scientific) à temperatura de 37 °C, a 5% de CO₂ de acordo com o protocolo estabelecido pela American Type Culture Collection com modificações (ATCC, Rockville, MD, EUA).

4.2.7 Teste de viabilidade celular pelo método de redução MTT e análise estatística.

Para avaliar a atividade citotóxica dos complexos de rutênio, foi utilizado o método colorimétrico de MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difenil tetrazólio brometo]. O princípio desse método, descrito por Mosmann, consiste em medir indiretamente a viabilidade celular por meio da atividade enzimática mitocondrial das células vivas.¹³⁷

Para o teste MTT, 2×10^4 células das linhagens A549, B16F10 e HaCat foram usadas. Após confluência total em frascos, todas as linhagens celulares foram semeadas em microplacas de 96 poços na ausência e na presença dos complexos de níquel 1a, 1b e 1d, ligantes a, b e d e do precursor NiCl₂.6H₂O. Todos os compostos foram preparados em soluções estoque DMSO, diluídos em seis diferentes concentrações (6, 25, 12,5, 25, 50, 100 e 200 $\mu\text{mol L}^{-1}$) e a porcentagem de DMSO em todas as soluções foram mantidas em 0,5%. Após 48 h de tratamento, as células foram incubadas e depois disso 10 μL de MTT foram adicionados aos poços de cultura celular na concentração de 5 mg mL^{-1} e com concentração final em cada poço de 1 mg mL^{-1} . Após 3 horas de incubação com MTT, foram adicionados 50 μL de SDS 10% diluído em HCl 0,01 mol L^{-1} . A quantificação da densidade óptica (DO) foi medida em espectrofotômetro (Awareness Technology INE/Stat Fax 2100). A viabilidade celular foi determinada usando a seguinte equação:

$$\%Viabilidade = \frac{(Absorv\hat{a}ncia\ do\ tratamento)}{(Absorv\hat{a}ncia\ do\ tratamento\ do\ controle\ negativo)} \times 100$$

O valor de IC₅₀ (concentração em 1 mol L⁻¹ que inibe 50% da viabilidade celular) foi determinado pela curva dose-resposta do Programa Estatístico GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA).

O índice de seletividade (SI) para cada complexo foi calculado usando a equação previamente determinada por Osti *et al.*¹³⁸ Os SI dos compostos foram obtidos através da razão entre os valores de IC₅₀ de células não tumorais e o IC₅₀ de células tumorais, expresso na equação abaixo:

$$SI = \frac{(IC50\ em\ células\ não\ tumorais)}{(IC50\ em\ células\ tumorais)}$$

5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

5.1 SÍNTESE DOS LIGANTES

Todos os ligantes usados neste estudo foram sintetizados e purificados no Grupo de Síntese Inorgânica Medicinal e Catálise (GSIMC), de acordo com métodos previamente descritos na literatura.^{101,139} Os procedimentos de síntese específicos para cada composto serão detalhados a seguir.

5.1.1 P-N^{CH₂Ph}-P e P-N^{CH₂Py}-P

As sínteses dos ligantes foram realizadas a partir da adição de 9,3 mmol da amina primária (R-NH₂) em um frasco Schlenck contendo o solvente adequado e 18,6 mmol de Et₃N (triethylamina) sob atmosfera de argônio à temperatura de 0 °C. A essa solução foi adicionado (18,6 mmol) de PPh₂Cl. Após a adição de toda a PPh₂Cl (clorodifenilfosfina), a solução é mantida em agitação por 3 h. Passado este período, o solvente foi removido sob vácuo e o sólido lavado com 20 ml de etanol, dando origem a um sólido de cor branca que foi filtrado em um funil de placa porosa e seco sob vácuo por 2 h.^{85, 140}

P-N^{CH₂Py}-P. Rendimento: 92% (3,30 g; 6,9 mmol). RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8,37 (dd, 1H, α-Py); 7,50-7,20 (m, 20H, Ar (PPh₂)₂ e 1H Py); 6,97 (dd, 1H, Py); 6,64 (dd, 1H, Py); 4,67 (t, 2H, CH₂Py)). RMN de ³¹P {¹H} (81 MHz, CH₂Cl₂) δ/ppm: 62,0. IV (ν/cm⁻¹): νC-H 3049, νC=C 1474, νP-Ph 1432, νC=N 1569, νC-P 1064, νPNP 859.

P-N^{CH₂Ph}-P. Rendimento: 94% (3,0 g; 6,5 mmol). RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7,47- 7,25 (m, 20H, Ar (PPh₂)₂); 7,15 (m, 3H, Ar benzilamina); 6,8 (m, 2H, Ar benzilamina); 4,52 (t, 2H, CH₂Ph).). RMN de ³¹P {¹H} (81 MHz, CH₂Cl₂) δ/ppm: 60,3. IV (ν/cm⁻¹): νC-H 3052, νC=C 1478, νP-Ph 1433, νC-P 1052, νPNP 901.

5.1.2 P-N^{Ph}-P e P-N^{p-tol}-P

As sínteses dos ligantes foram realizadas a partir da adição de PPh₂Cl (clorodifenilfosfina), (3,6 mmol) em um frasco do tipo Schlenk contendo 10 mL do solvente (tolueno) à temperatura de -5°C sob agitação e em atmosfera de argônio. Após alguns minutos, foram adicionados 3 mL de Et₃N (triethylamina) e a amina primária (anilina ou p-toluidina - 3,6 mmol) ao meio reacional, formando uma solução de cor amarela, que, ao decorrer do tempo de

5 h a -5°C , formou um sólido de cor branca, indicando a presença do sal cloreto de amônio. Ao término da reação, o sólido branco formado foi filtrado e a solução resultante foi seca sob vácuo. O resíduo amarelado remanescente foi lavado com metanol gelado formando um sólido branco, que foi filtrado, seco e analisado por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.

P-N^{Ph}-P. Rendimento: 96% (3,48 g; 7,8 mmol). RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 7,40-7,20 (m, 20H, Ar (PPh_2)₂); 6,93 (m, 3H, Ar Ph); 6,63 (m, 2H, Ar Ph). RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81MHz, CDCl_3) δ/ppm : 68,3. IV (v/cm^{-1}): $\nu\text{C-H}$ 3057, $\nu\text{C=C}$ 1486, $\nu\text{P-Ph}$ 1434, $\nu\text{C-N}$ 1208, $\nu\text{C-P}$ 1096, νPNP 901.

P-N^{P-tol}-P. Rendimento: 95% (3,58 g; 7,8 mmol). RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 7,40-7,20 (m, 20H, Ar (PPh_2)₂); 6,74 (d, 2H, Ar P-tol-N); 6,50 (d, 2H, Ar p-tol-N); 2,20 (s, 3H, P-tol). RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 68,2. IV (v/cm^{-1}): $\nu\text{C-H}$ 3051, $\nu\text{C=C}$ 1504, $\nu\text{P-Ph}$ 1431, $\nu\text{C-N}$ 1212, $\nu\text{C-P}$ 1087, νPNP 893.

5.2 SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE Ni(II) DE FÓRMULA GERAL $[\text{NiCl}_2(\text{PN}^{\text{R}}\text{P})]$ COM (R= CH_2Py (1a), CH_2Ph (1b), Ph (1c) p-tol (1d)

Os complexos foram obtidos pela adição do ligante $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{R}}-\text{PPh}_2$ (0,25 mmol) em um frasco Schlenk contendo o precursor $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,2103 mmol) dissolvido em 20 mL de uma solução de diclorometano/metanol 1:1 à temperatura ambiente. Após a adição do ligante ao meio reacional, a solução verde imediatamente adquiriu uma cor vermelha intensa. Após 50 min de reação, a solução resultante é seca sob vácuo e 2 mL de diclorometano são adicionados para dissolução do sólido seguidos de 10 mL de éter dietílico para a precipitação. O sólido vermelho obtido é então filtrado, lavado duas vezes com água e éter dietílico e seco sob pressão reduzida durante 3 h.

$[\text{NiCl}_2(\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Py}}-\text{PPh}_2)]$: Rendimento: 70% (89,2 mg). RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 44,9. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 8,15–7,5 (m, 18H), 7,38 (m, 2H, PPh_2), 7,23 (m, 2H, CH_2Py), 6,94 (m, 1H, CH_2py), 6,24 (b, 1H, CH_2Py), 4,05 (t, $^3J_{\text{H-P}} = 11,75$ Hz, 2H, CH_2Py). UV–Vis (CH_2Cl_2 , λ/nm ($\epsilon/\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 262, 282, 309, 470 ($1,6 \times 10^3$). IV v/cm^{-1} : C–H (νCH , sp^2) 3058, $\nu\text{C=N}$ 1637, $\nu\text{C=C}$ 1588, $\nu\text{C-C}$ 1481, $\nu\text{C-Ph}$ 1434, $\nu\text{P-C}$ 1098, ν_{asPNP} 893. Análise elementar calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{NiP}_2$: Calculado, C – 59,45%; H – 4,32%; N – 4,62%. Encontrado, C – 59,75%; H – 4,53%; N – 4,87%.

$[\text{NiCl}_2(\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}-\text{PPh}_2)]$: Rendimento: 73% (92,2 mg). RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 45,0. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 8,04–7,37 (m, 20H, PPh_2), 7,08

(t, 1H, CH₂Ph), 6,90 (t, 2H, CH₂Ph), 6,42 (t, 2H, CH₂Ph), 3,96 (t, ³J_{H-P} = 11,19 Hz, 2H, CH₂Ph). UV-Vis (CH₂Cl₂, λ/nm (ε/L mol⁻¹ cm⁻¹): 260, 284, 313, 469 (2,2 × 10³). IV v/cm⁻¹: C-H (vCH, sp²) 3056, vC=C 1585, vC-C 1476, vC-Ph 1432, vP-C 1099, v_{as}P-N-P 887. Análise elementar calculada para C₃₁H₂₇Cl₂NNiP₂: Calculado: C – 61,53%; H – 4,50%; N – 2,31%. Encontrado: C – 61,82%; H – 4,67%; N – 2,54%.

[NiCl₂(Ph₂P-N^{P-tol}-PPh₂)]: Rendimento: 75% (95,4 mg). RMN de ³¹P{¹H} (81 MHz, CDCl₃), δ/ppm: 45,1. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ/ppm: 8,17–7,43 (m, 20H, PPh₂), 6,80 (d, ²J_{H-H} = 7,82 Hz, 2H, P-tol), 6,36 (d, ²J_{H-H} = 7,82 Hz, 2H, P-tol), 2,16 (s, 3H, p-tol). UV-Vis (CH₂Cl₂, λ/nm (ε/L mol⁻¹ cm⁻¹): 267, 312, 468 (1,9 × 10³). IV v/cm⁻¹: C-H (vCH, sp²) 3052, vC=C 1582, vC-C 1477, vC-Ph 1433, vC-N 1256, vP-C 1096, v_{as}P-N-P 909. Análise elementar calculada para C₃₁H₂₇Cl₂NNiP₂: Calculado: C – 61,53%; H – 4,50%; N – 2,31%. Encontrado: C – 61,74%; H – 4,53%; N – 2,42%.

5.3 SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE NI(II) DA SÉRIE 2 DE FÓRMULA GERAL

[NiCl(PN^RP)₂]⁺ X⁻COM (R= CH₂PY (A), CH₂PH (B), P-TOL (C), PH (D)) E X= (C₆H₅)₄B, BF₄⁻ OU PF₆⁻

5.3.1 [NiCl(Ph₂P-N^{CH₂Py}-PPh₂)₂][BF₄] (2a) e [NiCl(Ph₂P-N^{CH₂Ph}-PPh₂)₂](C₆H₅)₄B (2b)

Os complexos foram obtidos pela adição dos ligantes **a** e **b** (0,25 mmol) dissolvidos em diclorometano gelado a um frasco Schlenk contendo o precursor NiCl₂.6H₂O (0,21) mmol) dissolvido em 5 mL de etanol à temperatura de -5 °C sob agitação constante. Após a adição do ligante ao meio reacional, a solução verde imediatamente adquiriu uma cor vermelha intensa. Passados 15 minutos de agitação a -5 °C, adicionou-se 1,1 mmol do sal NaBF₄ (complexo 2a) e (C₆H₅)₄BNa (complexo 2b) e logo em seguida a solução ficou levemente alaranjada. O banho de gelo foi removido e a reação segue por 2 h à temperatura ambiente. Depois das 2 h de reação, colocou-se a solução resultante na geladeira para a obtenção do precipitado de cor amarelo mostarda, que então foi filtrado e seco sob pressão reduzida durante 3h.

NiCl(Ph₂P-N^{CH₂Py}-PPh₂)]: Rendimento: 75% (50,6 mg). RMN de ³¹P{¹H} (81 MHz, CDCl₃), δ/ppm: 57,6. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ/ppm: 8,0 (d, 2H, H-α py), 7,33–7,56 (m, 22H, PPh₂), 7,30 (m, 20H, 18 PPh₂ + 2H Py), 6,94 (dd, 2H, CH₂py), 6,45 (d, 2H, CH₂Py), 4,13 (qt, J_{H-P} = 12,7 Hz 4H, CH₂Py).

[NiCl(Ph₂P-N^{CH₂Ph}-PPh₂)]: Rendimento: 82% (50,8 mg). RMN de ³¹P{¹H} (81 MHz, CDCl₃), δ/ppm: 57,1. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ/ppm: 7,65 (t, 20H, PPh₂), 7,40–7,30 (m, 20H, PPh₂), 7,04 (t, 4H, CH₂Ph), 6,85 (t, 4H, CH₂Ph), 6,44 (d, 2H, CH₂Ph), 4,14 (qt, J_{H-P} = 12,04 Hz, 4H, CH₂Ph).

5.3.2 [NiCl(Ph₂P-N^{Ph}-PPh₂)₂] PF₆ (2c) e [NiCl(Ph₂P-N^{P-tol}-PPh₂)₂] PF₆ (2d)

Os complexos foram obtidos pela adição do ligante Ph₂P-N^R-PPh₂ (0,25 mmol) dissolvidos em 5mL de DCM a um frasco Schlenk contendo o precursor NiCl₂·6H₂O (0,21 mmol) dissolvido em 5 mL de metanol à temperatura ambiente. Após a adição do ligante ao meio reacional, a solução verde imediatamente adquiriu uma cor avermelhada. Passadas 30 min de agitação constante, adicionou-se 2,2 mols do sal KPF₆ e logo em seguida a solução turva, originando um precipitado marrom avermelhado ou vinho indicando a formação do produto. Em seguida, o precipitado é filtrado e o sólido é lavado com água, etanol e éter para remover o excesso de sal. Após a retirada do sal, o produto obtido foi seco sob pressão reduzida durante 3 h.

[NiCl(Ph₂P-N^{Ph}-PPh₂)₂]: Rendimento: 96% (80,2 mg). RMN de ³¹P{¹H} (81 MHz, CDCl₃), δ/ppm: 59,6. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ/ppm: 7,6–7,3 (m, 40H, PPh₂), 7,13–6,91 (m, 6H, Ph), 6,50 (d, 4H).

[NiCl(Ph₂P-N^{P-tol}-PPh₂)₂]: Rendimento: 98% (80,4 mg). RMN de ³¹P{¹H} (81 MHz, CDCl₃), δ/ppm: 59,4. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ/ppm: 7,52–7,26 (m, 40H, PPh₂), 6,79 (d, 4H, P-tol), 6,44 (d, 4H, p-tol), 2,14 (s, 6H, p-tol).

5.4 SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE NI(II) DA SÉRIE 3 DE FÓRMULA GERAL

[Ni(PN^RP)₂] (ClO₄)₂ COM (R= CH₂Py (3a), CH₂Ph (3b), p-tol (3c), Ph (3d)

Os complexos foram obtidos pela adição do ligante Ph₂PN^RPPh₂ (0,25 mmol) em um frasco Schlenk contendo o precursor Ni(ClO₄)₂·6H₂O (0,21 mmol) dissolvido em 10 mL de uma solução de diclorometano/metanol 1:1 à temperatura ambiente, formando uma solução verde. Após a adição do ligante ao meio reacional, a solução verde imediatamente adquiriu uma cor avermelhada/alaranjada e, logo em seguida, a solução ficou turva e amarela, indicando a formação do produto (precipitado no meio reacional de cor amarela). Após 1 h de reação, o sólido resultante de cor amarela é então filtrado e seco sob pressão reduzida durante 3h.

[Ni(Ph₂P-N^{CH₂Py}-PPh₂)₂]: Rendimento: 90% (83 mg). RMN de ³¹P {¹H} (162 MHz, CD₃CN): δ 59,2 (s). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,00 (d, 2H, H-αPy), 7,62 (t, 8H, Ar-H), 7,44–7,35 (m, 34 H, Ar-H), 7,02–6,96 (dd, J = 7,7 Hz 2H Py-H), 6,48 (t, 2H, Py-H), 4,12 (qt, J_{H-P} = 7,7 Hz, 4 H, 2CH₂). RMN de ¹³C (101 MHz, CD₃CN): δ 153,3 (s), 149,2 (s), 136,8 (s), 134,2 (s), 133,2–133,0 (dd), 129,3–129,5 (m), 127,3 (t), 124,1 (s), 123,5 (s), 53,9 (s). UV-vis (DCM): λ_{máx} = 228, 234, 270, 307, 340 nm. IV v/cm⁻¹: C–H (νCH, sp²) 3062, νC=N 1585, νC=C 1473, νP-Ph 1437, ν_{ass}Cl-O 1079, ν_{ass}PNP 862 cm⁻¹: Análise elementar calculada para :C₆₀H₅₂Cl₂N₄NiO₈P₄. 0,5 H₂O Calculado: C – 59,53%; H – 4,33%; N – 4,63%. Encontrado: C – 59,08%; H – 4,24%; N – 4,41%.

[Ni(Ph₂P-N^{CH₂Ph}-PPh₂)₂]: Rendimento: 93% (0,53 g). RMN de ³¹P {¹H} (162 MHz, CD₃CN): δ 58,9 (s). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ/ppm: 7,65 (t, 8H, (Ar-H)), 7,40–7,35 (m, 32H, Ar-H), 7,04 (t, 2H, CH₂Ph), 6,85 (t, 4H, CH₂Ph), 6,44 (d, 4H, CH₂Ph); 4,13 (qt, J_{H-P} = 6,8 Hz, 4H, 2CH₂). RMN de ¹³C (101 MHz, CD₃CN): δ 133,5–130 (m), 129,5–129,0 (m), 128,5 (m), 126,1 (t), 54 (s), UV-vis (DCM): λ_{máx} = 274, 233, 230, 307, 322, 341 nm. IV v/cm⁻¹: C–H (νCH, sp²) 3058, νC=C 1480, νP-Ph 1438, ν_{ass}Cl-O 1077, ν_{ass}PNP 835 cm⁻¹: Análise elementar calculada para C₆₂H₅₄Cl₂N₂NiO₈P₄. 1,5 H₂O: Calculado: C – 61,61%; H – 4,50%; N – 2,32%. Encontrado: C – 60,23%; H – 4,57%; N – 2,32%.

[Ni(Ph₂P-N^{Ph}-PPh₂)₂]: Rendimento: 96% (1,0 g). RMN de ³¹P {¹H} (162 MHz, CD₃CN): δ 59,4 (s). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃CN): 7,7 (t, 8H) 7,4–7,08 (m, 32H, Ar-PPh₂); 7,0 (t, 2H); 6,6 (t, 4H) 6,57 (d, 4H, Ar-H). RMN de ¹³C (101 MHz, CD₃CN): δ 125,9 (s), 126,6 (t), 128,03 (s), 130,8–130,0 (m), 133,5–130,0 (m), 138,0 (s). UV-vis (DCM): λ_{máx} = 275, 232, 310, 341 nm. IV v/cm⁻¹: C–H (νCH, sp²) 3075, νC=N 1585, νC=C 1490, νP-Ph 1436, νC-N 1312, ν_{as}Cl-O 1078, ν_{as}PNP 903 cm⁻¹: Análise elementar calculada para C₆₀H₅₀Cl₂N₂NiO₈P₄. 2H₂O: Calculado: C – 61,04%; H – 4,27%; N – 2,37%. Encontrado: C – 59,15%; H – 4,24%; N – 2,18%.

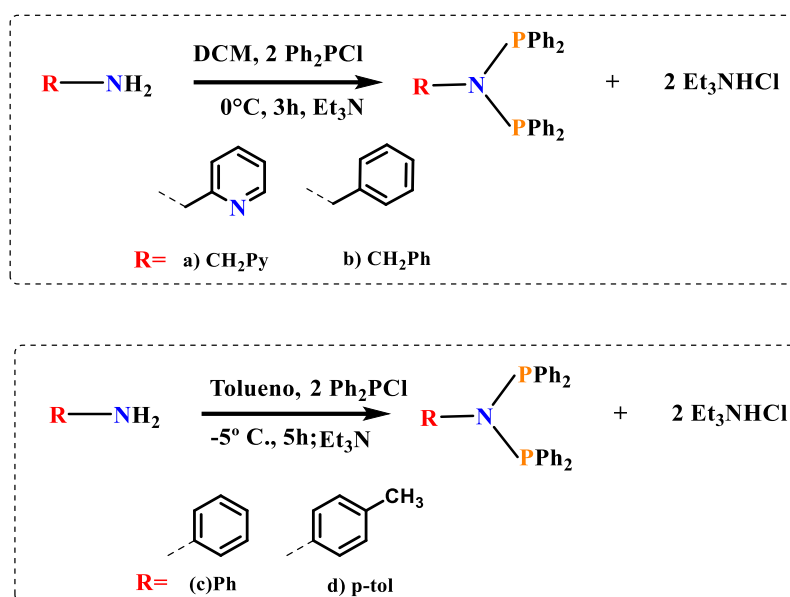
[Ni(Ph₂P-N^{P-tol}-PPh₂)₂]: Rendimento: 95% (1,0 g). RMN de ³¹P {¹H} (162 MHz, CD₃CN): δ 59,6,2 (s). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃CN): 7,72 (t, J = 7,3 Hz, 8 H, Ar-H), 7,60–7,38 (m, 34 H, Ar-H), 6,45 (s, 4H, P-tol), 6,1 (s, 6 H, (CH₃)₂). RMN de ¹³C (101 MHz, CD₃CN): 137,5 (s), 133,7 (s), 133,2–133,0 (m), 129,8–129,6 (m), 125,8 (m), 125,1 (s), 19,6 (s). UV-vis (DCM): λ_{máx} = 230, 274, 308, 340 nm. IV v/cm⁻¹: C–H (νCH, sp²) 3079, νC=C 1487, νP-Ph 1434, νC-N 1312, ν_{as}Cl-O 1081, ν_{as}PNP 914 cm⁻¹: Análise elementar calculada para C₆₂H₅₄Cl₂N₂NiO₈P₄. 4,5 H₂O: Calculado: C – 61,61%; H – 4,50%; N – 2,32%. Encontrado: C – 57,49%; H – 4,50%; N – 2,06%.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 SÍNTESE DOS LIGANTES a) $\text{Ph}_2\text{P}-\text{N}^{\text{CH}_2\text{Py}}-\text{PPh}_2$; b) $\text{Ph}_2\text{P}-\text{N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}-\text{PPh}_2$; c) $\text{Ph}_2\text{P}-\text{N}^{\text{Ph}}-\text{PPh}_2$ E d) $\text{Ph}_2\text{P}-\text{N}^{\text{PhCH}_3}-\text{PPh}_2$

Todas as sínteses foram realizadas no Grupo de pesquisa GSIMC. A rota sintética para obtenção dos ligantes $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$ ($\text{R} = \text{CH}_2\text{py}$, CH_2Ph , Ph , $p\text{-tol}$) foram realizadas de acordo com o esquema 1.

Esquema 1 - Descrição da rota sintética para ligantes $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$



Fonte: próprio autor.

A síntese dos ligantes $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$ foram realizadas através da adição de uma amina primária na presença de uma base orgânica, como a trietilamina, com clorodifenilfosfina em uma proporção 1:2:2 para formar o cloreto de trietilamônio, sal insolúvel no solvente da reação, e o ligante $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$ de interesse com elevado rendimento. Eventuais impurezas como fosfinas oxidadas são comuns ao produto final dessas reações, observadas na análise dos sólidos por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de fósforo $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, sendo, portanto, retiradas a partir da lavagem com metanol ou acetonitrila resultando na obtenção do produto puro e de cor branca. Além disso, observou-se que a presença de substituinte R mais eletronegativo favorece a formação de espécies iminofosfinas do tipo $\text{N}=\text{P}-\text{P}$ segundo a literatura.¹⁴¹

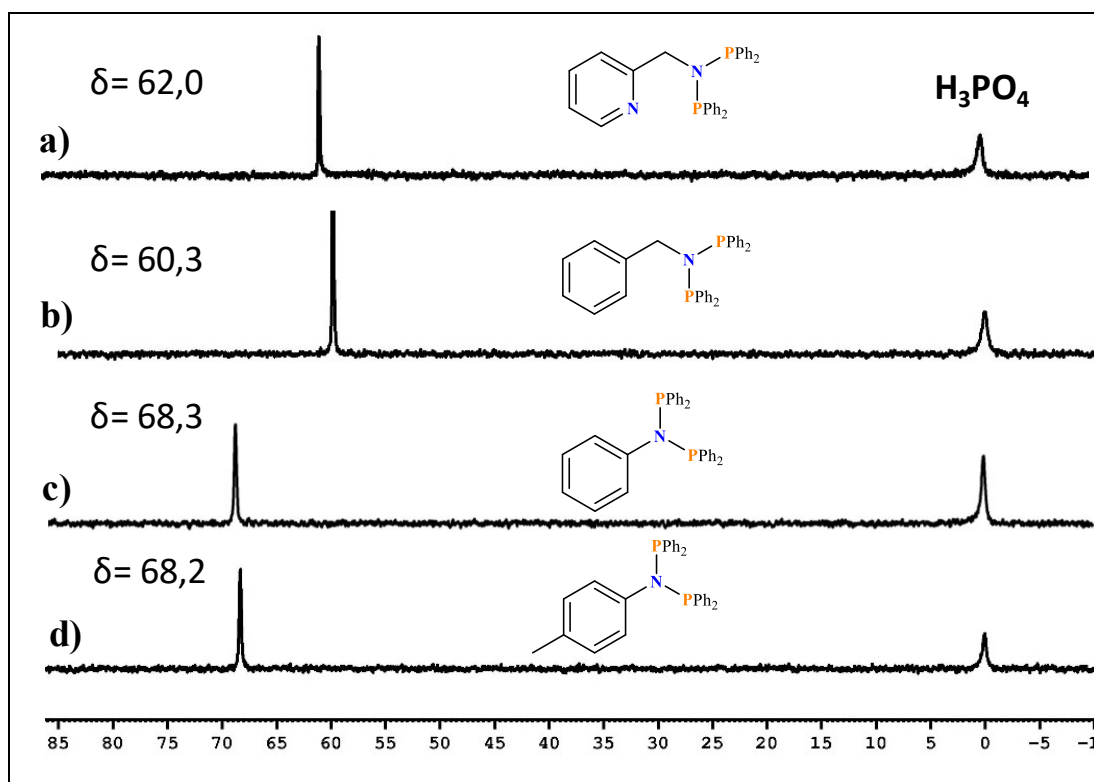
Os ligantes aminofosfínicos do tipo $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$ sintetizados são solúveis em solventes clorados como clorofórmio e diclorometano, possibilitando as análises e devidas caracterizações.

6.1.1 Caracterização dos ligantes por RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ e RMN de ^1H

As análises de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ e ^1H foram realizadas para a confirmação das sínteses dos ligantes e das suas relativas purezas.

Nos espectros de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (Figura 33), observou-se a formação de um único simpleto, o que indica a existência de fósforos em ambientes químicos equivalentes. Os sinais dessas espécies encontram-se acima de 60 ppm e estão desblindados, devido a presença de um átomo eletronegativo entre os átomos de fósforo. Nota-se também, que os ligantes que tiveram suas substituições por um anel aromático ligados diretamente ao nitrogênio, são os que apresentam maiores deslocamentos químicos em função da presença de um carbono sp^2 mais eletronegativo.¹³⁹

Figura 33 - Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CDCl_3) dos ligantes $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$ sintetizados.

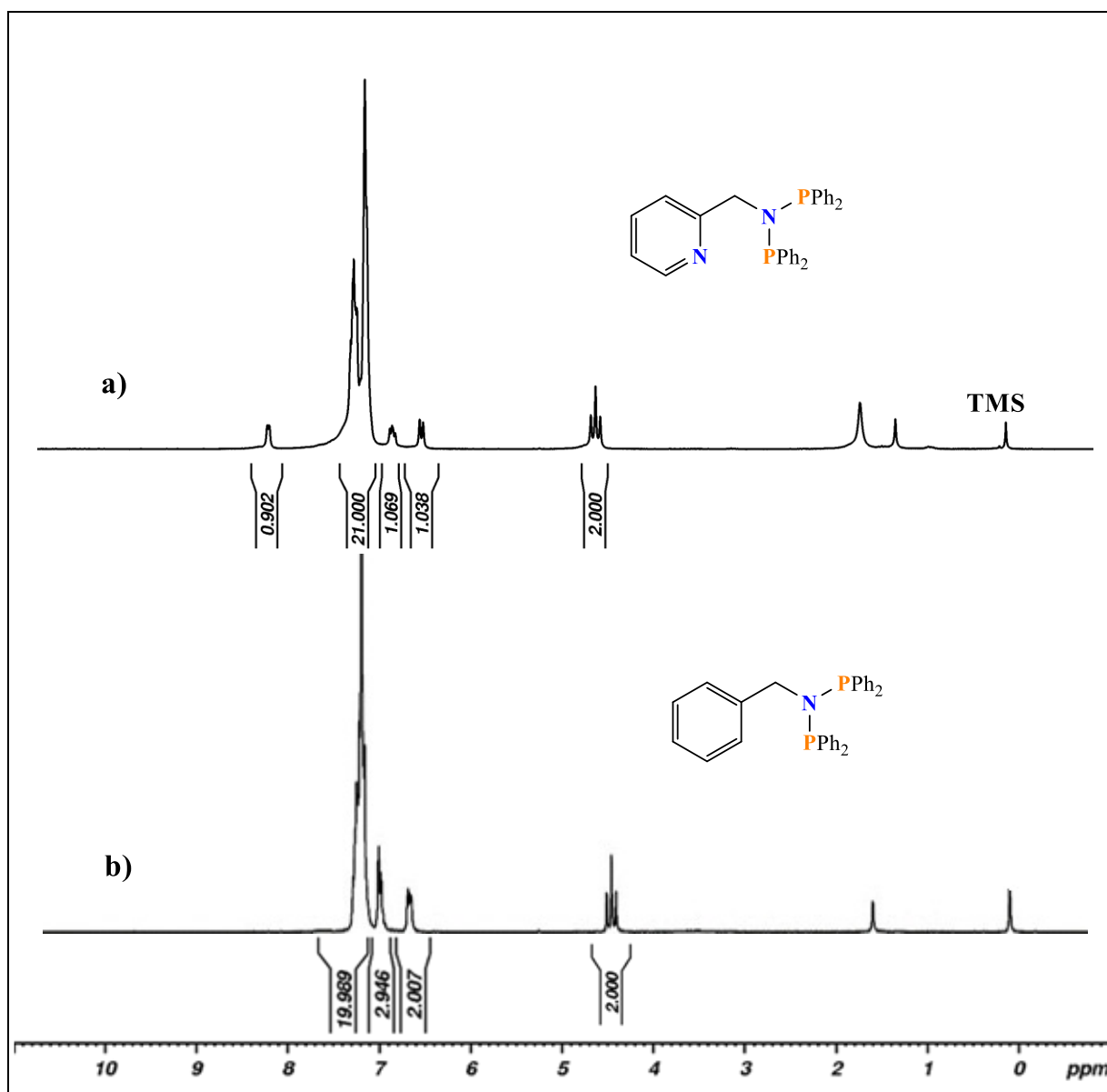


Fonte: próprio autor.

Os espectros de RMN de ^1H (Figura 34) revelam a presença de sinais com multiplicidade e integrais compatíveis com as estruturas esperadas para os ligantes $\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Py}}\text{-P}$ e $\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{-P}$. Sendo que, o espectro (a) referente ao ligante $\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Py}}\text{-P}$, tem sinal com deslocamento químico próximo a 4,5 ppm, (2H) com multiplicidade tripleto, que é atribuído aos hidrogênios do CH_2 que acoplam com os dois núcleos de fósforo. O sinal em 8,37 ppm indica o hidrogênio α -

piridínicos (1H). Já no espectro (b) verifica-se a presença de um tripleto em 4,5 ppm (CH_2 , 2H) e multipletos na região de 7,6-6,6 ppm (25H) alusivo aos hidrogênios das quatro fenilas ligadas aos átomos de fósforo e aos hidrogênios do anel aromático da benzilamina.¹³⁹

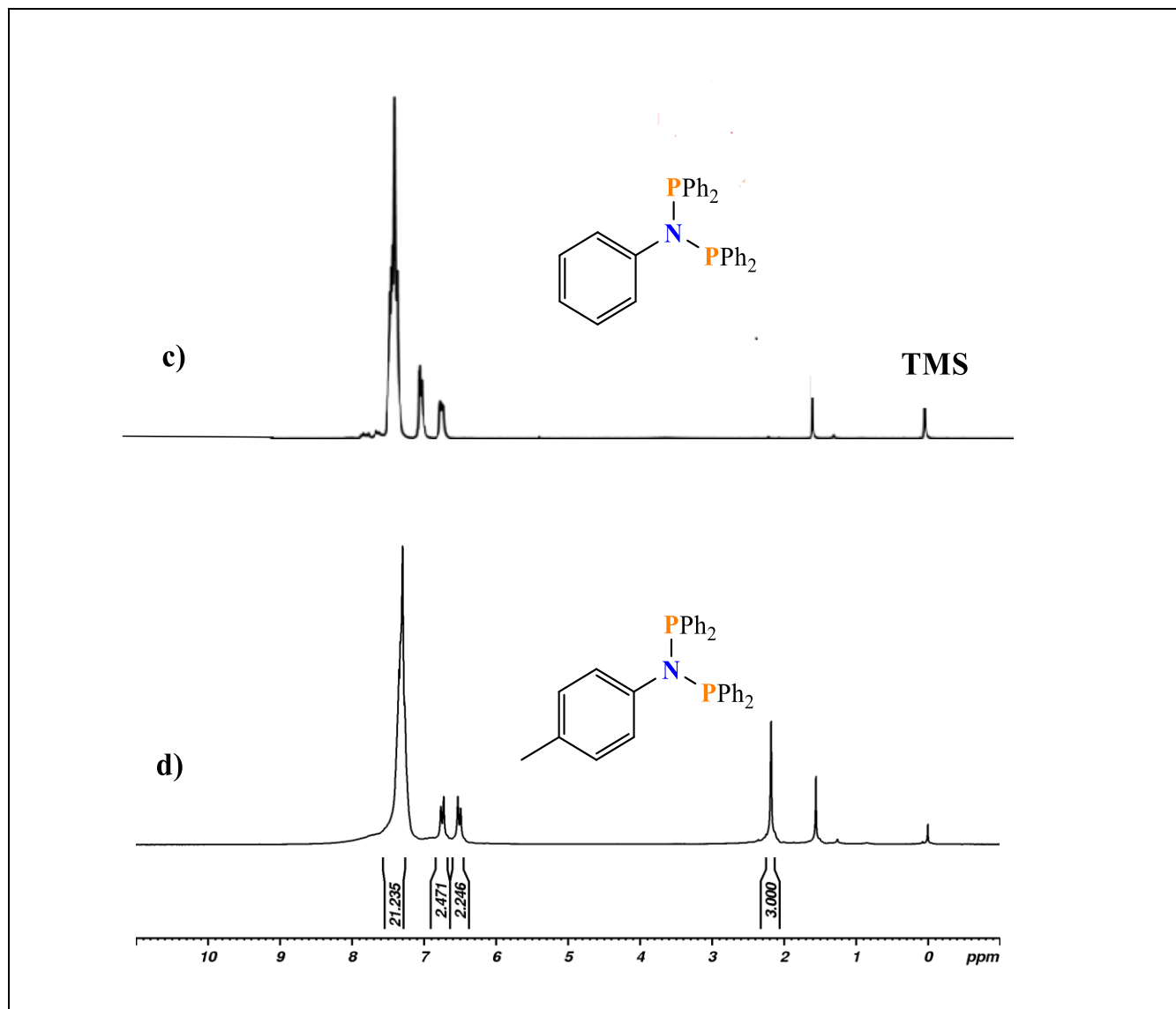
Figura 34 - Espectros de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) dos ligantes P-NCH₂Py-P (a) e P-NCH₂Ph-P (b).



Fonte: próprio autor.

Espectros de RMN de ^1H semelhantes são observados para P-N^{Ph}-P (c) e P-N^{P-tol}-P (d) (Figura 35), com exceção do sinal próximo a 2,20 ppm (3H) referente à metila do grupamento P-tol do ligante P-N^{P-tol}-P (d).¹³⁹

Figura 35 - Espectros de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) dos ligantes c) $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{Ph}}\text{-PPh}_2$ e d) $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{p-tol}}\text{-PPh}_2$.

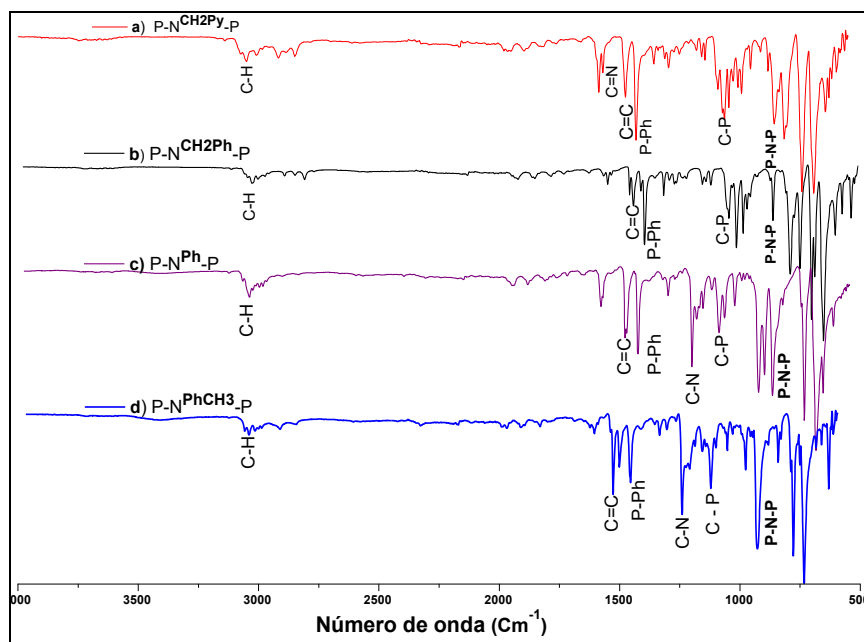


Fonte: próprio autor.

6.1.2 Caracterização dos ligantes por espectroscopia na região do infravermelho.

A espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho foi utilizada como uma técnica complementar na caracterização dos ligantes no estado sólido. Assim, como outras técnicas espectroscópicas, pode ser usada para identificar um composto ou investigar a composição da amostra (Figura 36).

Figura 36 - Espectro Vibracional na Região do Infravermelho dos ligantes a) $\text{Ph}_2\text{P-NCH}_2\text{Py-PPh}_2$; b) $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{-PPh}_2$; c) $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{Ph}}\text{-PPh}_2$ e d) $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{p-tol}}\text{-PPh}_2$.



Fonte: próprio autor.

Os espectros de absorção na região do infravermelho dos ligantes **a**, **b**, **c** e **d** apresentam bandas em 3049, 3052, 3057 e 3051 cm^{-1} , respectivamente. Essas bandas são fracas e características dos estiramentos das ligações $\nu(\text{C-H})$ presentes em anéis aromáticos (carbonos com hibridização sp^2). Já as bandas de estiramento simétrico $\nu\text{C}=\text{C}$ aparecem na faixa de 1474 a 1502 cm^{-1} com intensidades que variam de fraca a forte. Essas regiões são características de compostos que apresentam núcleos aromáticos. O deslocamento das bandas para frequências mais altas pode ser explicado pelo efeito eletrônico e de massa dos substituintes de cada ligante. Pode-se evidenciar ainda bandas de estiramento referentes às vibrações da ligação P-Ph em 1432, 1433, 1434 e 1431 cm^{-1} , respectivamente; essas bandas são finas e bem definidas idênticas em todos os ligantes. Os resultados encontrados estão de acordo com os ligantes que possuem um átomo de fósforo ligado ao grupo fenil.^{142,143}

No ligante aminofosfínico, observou-se o modo vibracional característico do estiramento $\text{VC}=\text{N}$, banda fraca e de baixa intensidade em aproximadamente 1569 cm^{-1} , indicando a presença do anel piridínico. Nos ligantes (c e d) as bandas de estiramento $\nu\text{C-N}$ ocorrem em 1208 e 1212 cm^{-1} ; essas bandas são mais nítidas e intensas que nos ligantes (a e b) provavelmente devido a sobreposições de bandas destes últimos. A absorção da ligação $\nu\text{C-N}$ é observada em frequências mais altas que a ligação $\nu\text{C-P}$, como veremos a seguir, sugere-se que isto ocorra devido à maior eletronegatividade do átomo de nitrogênio em comparação ao

fósforo, resultando em uma ligação C-N mais curta e forte gerando uma maior frequência vibracional.¹⁴⁴

O modo vibracional de estiramento ν C-P aparece em todos os ligantes com intensidade que varia de média a forte na região de 1052-1096 cm^{-1} indicando que há a presença de fósforo na estrutura do ligante. Porém, outras bandas de absorção também são observadas resultantes dos modos de vibração de deformação angular simétrica do grupo ν PNP, apresentando um conjunto de três bandas característicos no espectro: 859-746; 901-789; 934- 871 e 942-804 cm^{-1} , respectivamente. As bandas atribuídas aos ligantes (c e d), se mostram em regiões de maior energia que os ligantes (a e b) isso sugere, que a ligação P-N é um pouco mais forte nesses ligantes, podendo ser uma consequência da transferência mais intensa de densidade eletrônica dos anéis aromáticos que estão ligados diretamente ao nitrogênio do esqueleto PNP.⁸³

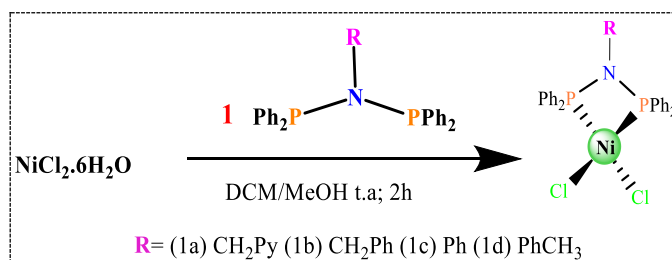
Tabela 1 Número de onda (cm^{-1}) das principais bandas observadas nos espectros dos ligantes.

Principais Atribuições	P-N ^{CH2Py} -P	P-N ^{CH2Ph} -P	P-N ^{Ph} -P	P-N ^{p-tol} -P
ν (C-H)	3049	3052	3057	3051
ν (Ar)C=C	1474	1478	1486	1504
ν P-Ph	1432	1433	1434	1431
ν C=N	1569	-	-	-
ν C-N	-	-	1208	1212
ν C-P	1064	1052	1096	1087
ν PNP	859	901	871	893

Fonte: próprio autor

6.2 SÍNTESE DOS COMPLEXOS DA SÉRIE 1 DE Ni(II) DE FÓRMULA GERAL [NiCl₂(PN^RP)] COM (R= CH₂Py (1a), CH₂Ph (1b), Ph (1c), p-tol (1d)

Foram sintetizados quatro complexos de Ni(II) de fórmula geral [NiCl₂(PN^RP)] a partir do precursor comercial NiCl₂.6H₂O em uma mistura de solventes na proporção 1:1 de diclorometano e metanol como mostra o esquema 2.

Esquema 2 - Rota sintética dos complexos de fórmula geral $[\text{NiCl}_2\text{-Ph}_2\text{PN}^{\text{R}}\text{-PPh}_2]$.

Fonte: próprio autor.

A síntese dos complexos foi realizada originalmente na proporção de 1:1.1, do precursor $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ em relação aos ligantes (a-d), porém observou-se que aumentando a proporção da síntese para 1:2 ou 1:3 o complexo desejado continua sendo formado. A síntese é realizada em atmosfera de argônio para evitar a oxidação do ligante fosfínico e assim favorecer a formação da estrutura desejada.

A mistura de solventes é necessária, porque o precursor e os ligantes tem solubilidades distintas, sendo o precursor solúvel em metanol e os ligantes em solventes clorados fazendo com que a combinação entre estes dois solventes seja indispensável para que a síntese ocorra com maior rapidez e sucesso.¹⁴⁵

No processo de síntese a solução inicia-se esverdeada devido à adição do precursor $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ à mistura de solventes, após a total solubilização deste, acrescenta-se um dos ligantes, a solução muda imediatamente para uma cor vermelha intensa, sugerindo a formação do produto. Os sólidos resultantes são obtidos após a remoção do solvente a vácuo ou total secura do mesmo, seguida da adição de 2 ml de diclorometano para solubilização e adição de hexano ou éter (10 mL) para a precipitação de sólidos de coloração vermelha ou laranja dependendo do ligante utilizado.^{5,36}

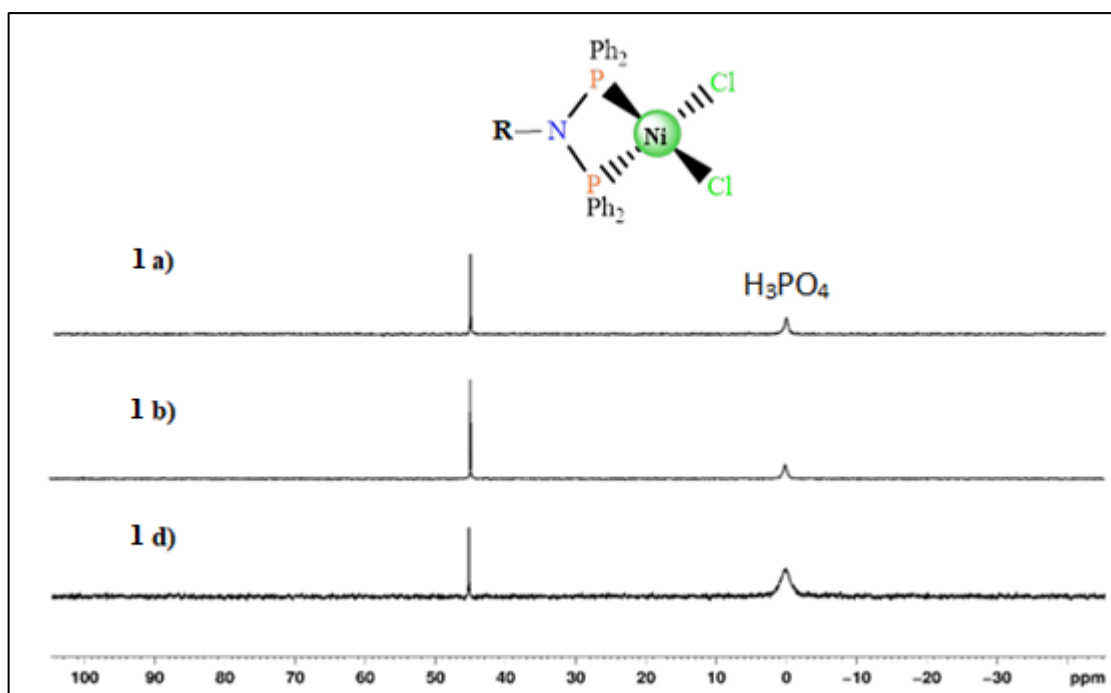
Os complexos da série 1 são facilmente sintetizados como mostra o (esquema 2) e são obtidos com bom rendimento. São solúveis e estáveis em vários solventes orgânicos como diclorometano, clorofórmio, acetonitrila e metanol, exceto o complexo 1c que se mostrou insolúvel ou pouco solúvel nos solventes citados, dificultando a sua utilização nas análises e as devidas caracterizações. Por este motivo, somente os complexos 1a, 1b, e 1d foram empregados nos estudos da série 1.

6.2.1 Caracterização da série 1 dos complexos de Ni(II) de fórmula geral $[\text{NiCl}_2(\text{PN}^{\text{R}}\text{P})]$ por RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ e RMN de ^1H com os ligantes a) $\text{Ph}_2\text{P}-\text{N}^{\text{CH}_2\text{py}}-\text{PPh}_2$; b) $\text{Ph}_2\text{P}-\text{N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}-\text{PPh}_2$; e d) $\text{Ph}_2\text{P}-\text{N}^{\text{P-tol}}-\text{PPh}_2$

Assim como nos ligantes, os complexos da série 1 também foram caracterizados por RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ e ^1H para a confirmação dos complexos formados e a ausência de impurezas, como fosfinas oxidadas.

Os espectros de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ dos complexos da série 1 (Figura 37) assim como nos ligantes livres (a), (b) e (d) revelaram a presença de somente um simpleto com os deslocamentos químicos variando de 44,9 a 45,1 ppm, respectivamente, conforme o esperado devido à equivalência química dos dois átomos de fósforo em um ambiente plano quadrático.

Figura 37- Espectros de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CDCl_3) para os complexos da série 1 com ligantes $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$.



Fonte: próprio autor.

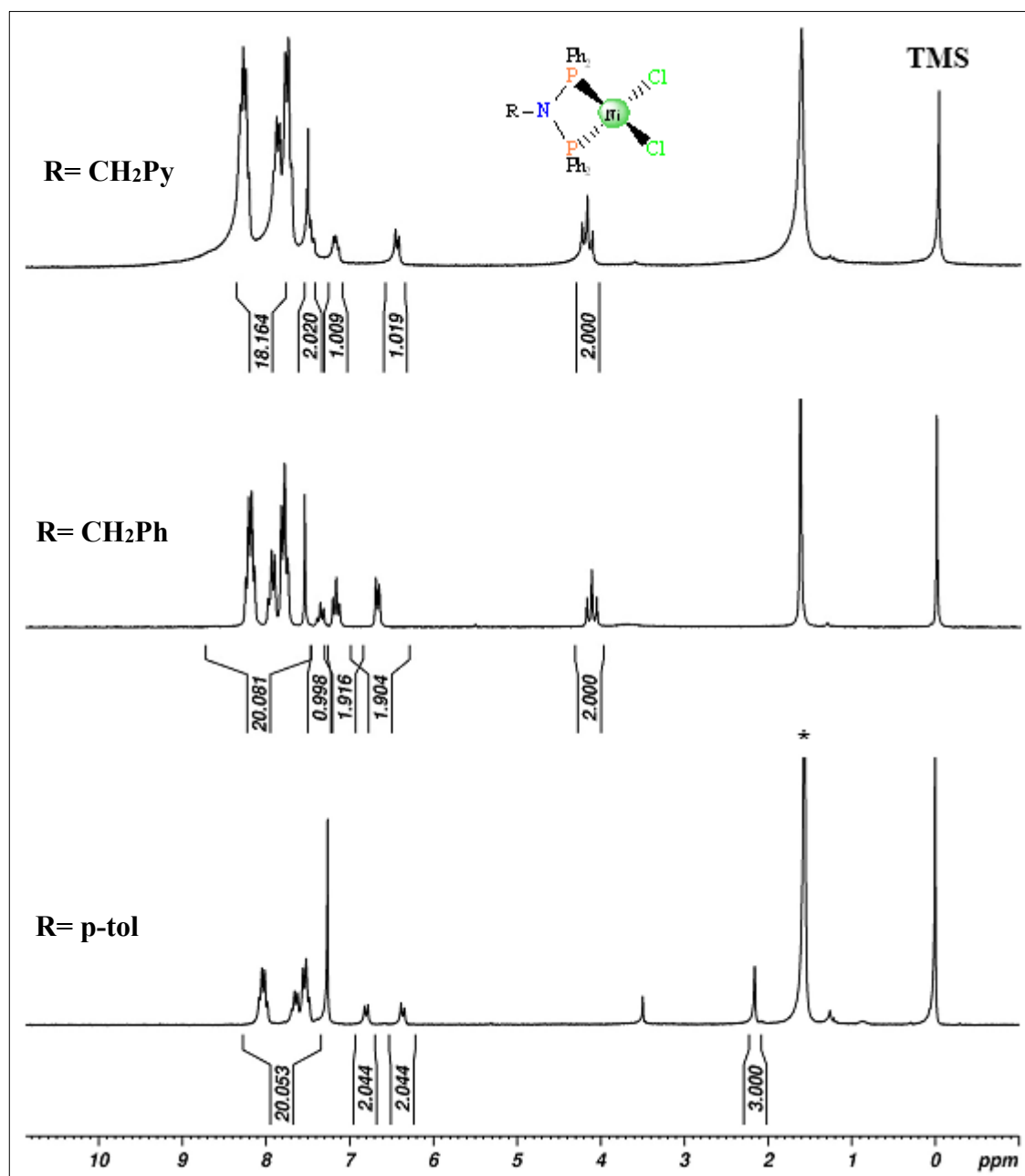
A coordenação dos ligantes é confirmada pela variação de deslocamento químico entre o ligante coordenado e o ligante livre ($\Delta\delta = \delta_{\text{coord.}} - \delta_{\text{livre}}$) essa diferença é de -17,5, -15,3 e -23,1 ppm, para os complexos 1a, 1b e 1d, respectivamente, revelando que o ligante (d) $\text{Ph}_2\text{P}-\text{N}^{\text{P-tol}}-\text{PPh}_2$, que é o único com um átomo de nitrogênio diretamente ligado ao carbono sp^2 do anel aromático, é o mais impactado pela coordenação.

Os deslocamentos observados após a complexação, formando os compostos de fórmula geral $[\text{NiCl}_2(\text{PN}^{\text{R}}\text{P})]$, podem ser atribuídos ao efeito da retrodoação π . O metal doa densidade

eletrônica de volta para os orbitais **d** vazios do átomo de fósforo a partir dos seus orbitais **d** preenchidos. Essa forte interação com o centro metálico resulta em um deslocamento para regiões mais blindadas no espectro de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$.

Os espectros de RMN de ^1H para os complexos 1a, 1b e 1d, (Figura 38), indicam a presença dos átomos de hidrogênio aromáticos dos anéis benzênicos (PPh_2) na região de 8,17–7,37 ppm. Além disso, o complexo 1a mostra os sinais dos átomos de hidrogênio na região de aromáticos presentes no grupo 2-picolil em 7,23 (α -piridínico), 6,94 (py) e 6,24 ppm (py), e o CH_2 alifático em 4,05 ppm. O complexo 1b mostra também sinais dos átomos de hidrogênio aromáticos como esperado para o grupo benzílico em 7,08, 6,90 e 6,42 ppm, e na região de alifáticos o CH_2 em 3,96 ppm. Já o complexo 1d além dos sinais aromáticos observados nos ligantes anteriores, o grupo toluil apresenta um simpleto em região mais blindada do espectro característico do substituinte metil (CH_3) em 2,16 ppm. O efeito da coordenação dos ligantes ao centro Ni^{2+} pode ser claramente observado da seguinte forma: após a coordenação, o sinal do hidrogênio α -piridínico do complexo 1a é deslocado de 8,37 para 7,23 ppm, e o CH_2 de 4,67 para 4,05 ppm. Para o complexo 1b, o CH_2 é deslocado de 4,52 para 3,96 ppm, enquanto o CH_3 do 1d é ligeiramente afetado, deslocando-se de 2,20 para 2,16 ppm.

Figura 38 - Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CDCl_3) para os complexos da série 1 com ligantes $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$.

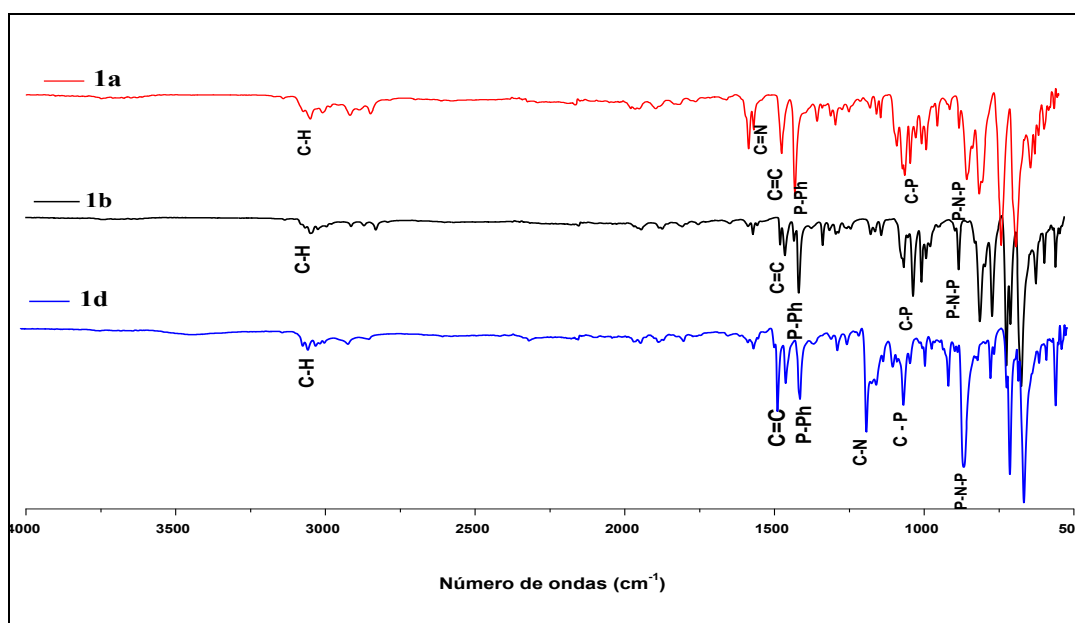


Fonte: próprio autor.

6.2.2 Caracterização dos complexos da série 1 por espectroscopia na região do infravermelho

Os espectros vibracionais de todos os complexos apresentam um perfil semelhante aos observados nos ligantes livres. As bandas características dos ligantes presentes nos complexos sintetizados são um indicio da presença do ligante $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$ coordenado, como os referentes ao estiramento $\nu\text{P-C}$ e $\nu\text{P-Ph}$, resultante da ligação entre o átomo de P e o C do anel aromático na região entre $1045\text{--}1100\text{ cm}^{-1}$ e 1430 e 1432 cm^{-1} , além do estiramento assimétrico $\nu_{\text{ass}}\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$ na região de aproximadamente $860\text{--}900\text{ cm}^{-1}$, o que está de acordo com a atribuição feita para outros complexos contendo ligantes $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$ descritos na literatura. A principal diferença entre os espectros infravermelhos dos complexos de níquel é a presença da banda referente ao estiramento ArC-N em 1211 cm^{-1} observada para o complexo 1d devido à presença do ligante toluil, que possui o nitrogênio ligado diretamente ao anel aromático e a banda de estiramento $\nu\text{C=N}$ em 1568 cm^{-1} presente no complexo 1a como mostra a (Figura 39).^{142,144}

Figura 39 - Espectro Vibracional na Região do Infravermelho dos complexos a) $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Py}}\text{-PPh}_2$; b) $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{-PPh}_2$ e d) $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{p-tol}}\text{-PPh}_2$.



Fonte: próprio autor.

Com relação as intensidades e deslocamentos das bandas entre os complexos e os ligantes, observou-se a existência de pequenas variações, no entanto as bandas analisadas não sofreram deslocamentos muito significativos como podemos observar na (Tabela 2). As principais variações são notadas no complexo 1a, nas bandas de estiramentos $\nu\text{P-C}$ em 1045 cm^{-1} e em relação ao estiramento simétrico da ligação $\nu\text{P-N}$ do ligante PNP com banda de

estiramento em 856 cm^{-1} mostrando que um pequeno deslocamento ocorre em relação ao ligante livre. Esses pequenos deslocamentos podem ser atribuídos à coordenação do centro metálico aos ligantes $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$, considerados fortes doadores sigma e receptores π , capazes de realizar a retroligação que se deve à presença de um átomo mais eletronegativo entre os átomos de fósforo, o que promove uma maior distribuição da densidade eletrônica no átomo de níquel. Como resultado, observa-se um deslocamento para menores números de ondas.¹⁰¹

Tabela 2 - Número de onda (cm^{-1}) das principais bandas observadas nos espectros dos ligantes.

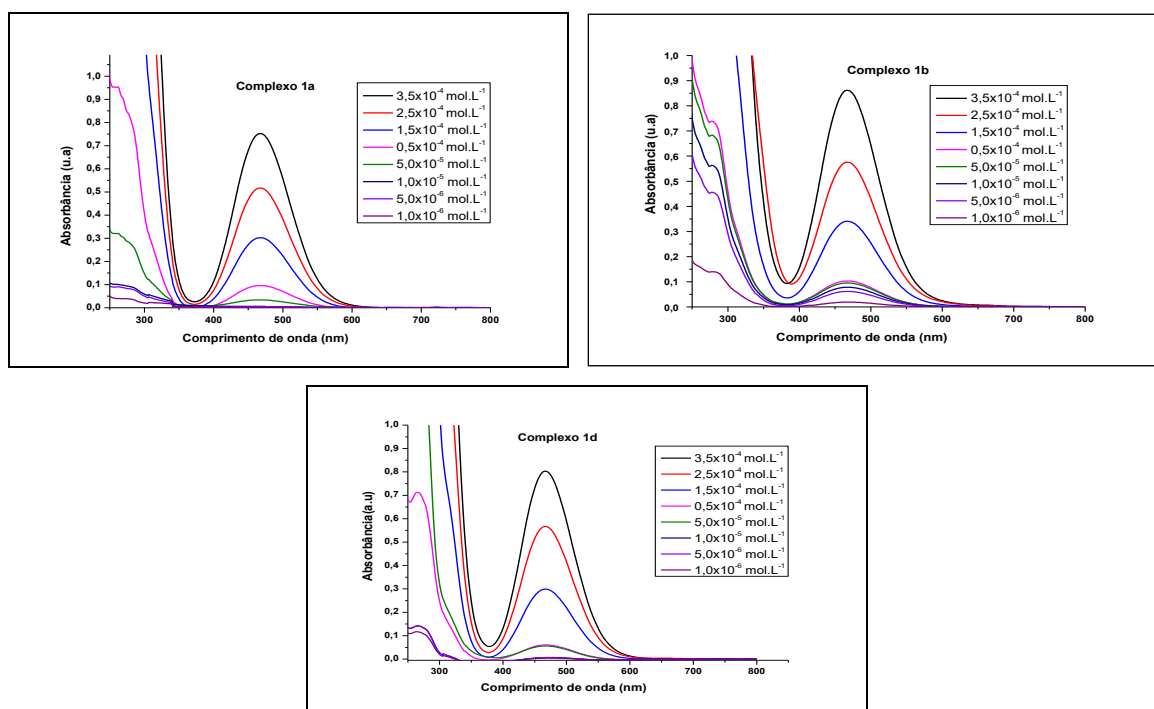
Principais Atribuições	1a	1b	1d
$\nu_{(\text{Ass})}\text{C-H}$	3050	3053	3052
$\nu_{(\text{Ar})}\text{C=C}$	1475	1492	1505
$\nu\text{P-Ph}$	1430	1432	1431
$\nu\text{C=N}$	1568	-	-
$\nu\text{C-N}$	-	-	1211
$\nu\text{C-P}$	1045	1053	1089
νPNP	856	903	890

Fonte: próprio autor.

6.2.3 Análise de espectroscopia de absorção eletrônica na região ultravioleta

A técnica de espectroscopia de absorção eletrônica na região do ultravioleta visível foi realizada com a finalidade de avaliar os tipos de transições eletrônicas existentes nos complexos sintetizados. A (Figura 40) mostra o espectro eletrônico dos complexos 1a, 1b e 1d com suas devidas concentrações e a (Tabela 3) apresentam os comprimentos de onda das quatro bandas observadas durante a análise, assim como os valores de absortividade molar (ϵ) com suas respectivas atribuições. De modo geral, os espectros dos complexos 1a, 1b e 1d demonstram bandas com perfis semelhantes, na faixa de 260-284 nm de alto valor de absortividade molar atribuídas as transições intraligantes $\pi \rightarrow \pi^*$ presentes nos anéis aromáticos dos ligantes bis(difenilfosfino)aminas. Já as bandas intensas na região do espectro em aproximadamente 470, 468 e 469 nm, compreendem as transições de transferência de carga do metal para o ligante (MLCT) do tipo $d\pi(\text{Ni}) \rightarrow \pi^*$ (ligante) indicando que o átomo de níquel apresenta uma geometria de coordenação plano quadrática favorecida pela natureza dos ligantes que são de campo forte.^{112,131,146}

Figura 40 - Espectro de UV-Vis para os complexos da série 1 de fórmula geral $[\text{NiCl}_2\text{PPh}_2\text{-N}^{\text{R}}\text{-PPh}_2]$ com R= a) $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Py}}\text{-PPh}_2$; b) $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{-PPh}_2$ e c) $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{p-tol}}\text{-PPh}_2$ em diclorometano.



Fonte: próprio autor.

Tabela 3 - Dados espectrais eletrônicos de UV-Vis dos complexos de Ni(II) da série 1 em diclorometano.

Complexos	Bandas	Coefficiente de absorvitividade molar (ϵ)	Atribuições
(1a)	1° - 260 nm	$1,70 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$
	2° - 284 nm	$1,44 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$
	3° - 313 nm	$5,86 \times 10^3$	$d\pi \rightarrow \pi^*$
	4° - 470 nm	$1,56 \times 10^3$	$d\pi \rightarrow \pi^* + d-d$
(1b)	1° - 262 nm	$1,68 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$
	2° - 282 nm	$1,37 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$
	3° - 309 nm	$3,62 \times 10^3$	$d\pi \rightarrow \pi^*$
	4° - 469 nm	$2,16 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$
(1d)	1° 267 nm	$1,23 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$
	2° Não Observada		
	3° 312 nm	$1,32 \times 10^3$	$d\pi \rightarrow \pi^*$
	4° 468 nm	$1,90 \times 10^3$	$d\pi \rightarrow \pi^* + d-d$

Fonte: próprio autor.

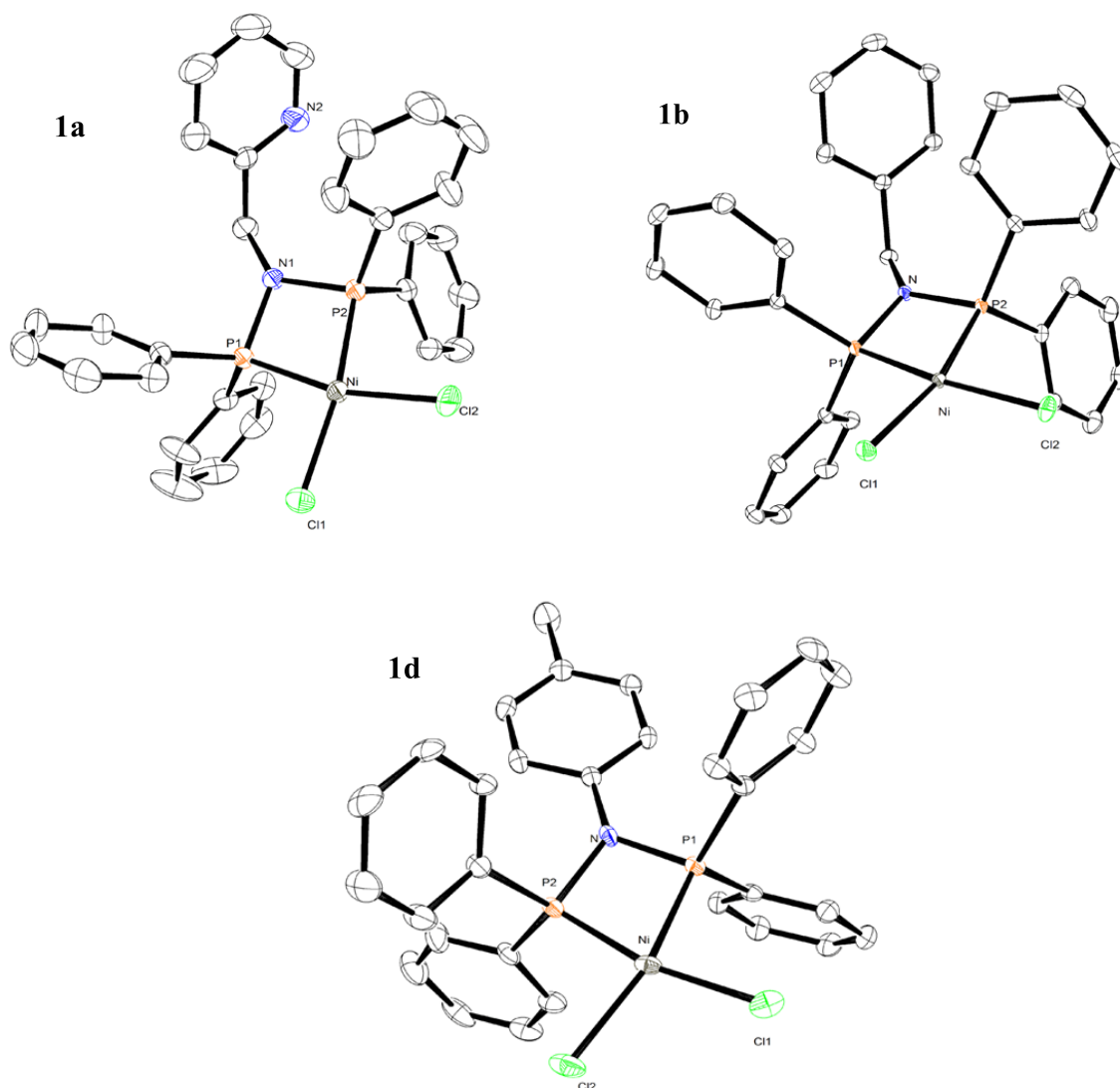
6.2.4 Difração de Raios X

Os três complexos de níquel (II) sintetizados 1a, 1b e 1d tiveram seus monocristais formados pela evaporação lenta de uma solução do complexo em diclorometano e éter dietílico. Suas estruturas moleculares foram determinadas por difração de raios X, revelando que todos cristalizaram no sistema monoclinico com grupos espaciais iguais a $P2_1/c$, $P2_1/n$ e $C1c1$ correspondentes aos compostos 1a, $1b \cdot CH_2Cl_2$ e $1d \cdot CH_2Cl_2$ (Figura 41).

Os complexos $1b \cdot CH_2Cl_2$ e $1d \cdot CH_2Cl_2$ apresentaram moléculas de solvente incorporadas em suas estruturas cristalinas, um fenômeno que pode ser atribuído principalmente a fatores estéricos. Nesses casos, as moléculas de CH_2Cl_2 atuam preenchendo espaços vazios na rede cristalina, contribuindo para a estabilização do arranjo molecular. Particularmente no complexo 1d, observou-se uma situação interessante: as moléculas de solvente não se organizam de forma ordenada na estrutura cristalina, ocupando posições aleatórias. Esse comportamento sugere a existência de cavidades na estrutura molecular que permitem a acomodação do solvente sem a necessidade de um arranjo espacial definido. Essa desordem estrutural indica que as moléculas de CH_2Cl_2 não estabelecem interações específicas com o complexo metálico, atuando meramente como "preenchedoras de espaço". Esse fenômeno é característico de situações onde o solvente apresenta baixa afinidade química com o centro metálico, mas onde sua inclusão se mostra energeticamente favorável durante o processo de cristalização. A incorporação desordenada de solvente, como observado em 1d, contrasta com o padrão mais organizado visto em outros complexos, destacando a importância das interações intermoleculares e da geometria molecular na determinação da estrutura cristalina final. Essa incorporação do solvente durante a recristalização foi confirmada pelos espectros de RMN de ^1H , que não mostraram sinais significativos de CH_2Cl_2 no pó isolado e seco após a reação.^{147–149}

A estrutura molecular de 1b já havia sido reportada anteriormente, também apresentando um solvato de CH_2Cl_2 . Os parâmetros de célula unitária dos dois cristais são muito similares, exceto pelo comprimento do eixo b e o grupo espacial. Para $1b \cdot CH_2Cl_2$, os valores são $a = 11,0345(4) \text{ \AA}$, $b = 17,9192(6) \text{ \AA}$, $c = 15,5530(5) \text{ \AA}$ (monoclinico, $P2_1/n$, $\beta = 93,7850(10)^\circ$), enquanto na estrutura publicada anteriormente, os parâmetros eram $a = 11,074(6) \text{ \AA}$, $b = 8,906(5) \text{ \AA}$, $c = 15,814(8) \text{ \AA}$ (monoclinico, $P2_1$, $\beta = 91,815(12)^\circ$)¹⁵⁰

Figura 41 - Representação da estrutura cristalográfica dos complexos da série 1 1a, 1b e 1c.



Fonte: próprio autor.

As estruturas moleculares da série 1 $[\text{NiCl}_2\text{Ph}_2\text{P}-\text{N}^{\text{R}}-\text{PPh}_2]$ (onde $\text{R} = 2\text{-CH}_2\text{Py}$ (**a**), CH_2Ph (**b**) e P-tol (**d**)) representadas na (Figura 41) apresentam uma geometria plana quadrática distorcida ao redor do centro de Ni^{2+} . Isso é evidenciado pelos ângulos de ligação, que se desviam dos valores ideais para uma geometria plano quadrática regular, como os ângulos $\text{P}-\text{Ni}-\text{P}$ (73,53–74,09) e $\text{Cl}-\text{Ni}-\text{Cl}$ (99,343–101,00) observados na (Tabela 4).

Os comprimentos das ligações $\text{Ni}-\text{P}$ e $\text{Ni}-\text{Cl}$ variam entre 2,1143–2,1261 Å e 2,1853–2,2061 Å, respectivamente, estando em concordância com valores reportados em trabalhos anteriores para complexos análogos.^{82,150–153}

Tabela 4 - Valores de distância e ângulo de ligação para os complexos 1a, 1b e 1d

Complexos	(1a)		(1b)		(1d)	
Distância de Ligação (Å)	Ni—P(1)	2,1188(6)	Ni—P(1)	2,1194(4)	P(1)—Ni2	2,1143(7)
	Ni—P(2)	2,1214(6)	Ni—P(2)	2,1261(4)	P(2)—Ni2	2,1164(8)
	Ni—Cl(2)	2,1853(6)	Ni—Cl(2)	2,1889(4)	Cl(1)—Ni2	2,2014(8)
	Ni—Cl(1)	2,1955(7)	Ni—Cl(1)	2,2063(4)	Cl(2)—Ni2	2,2022(7)
	P(1)—N(1)	1,6935(16)	P(2)—N1	1,6970(14)	N—P(2)1	1,706(2)
Ângulo de Ligação			P(1)—N1	1,6915(14)	N—P(1)1	1,708(2)
	P(1)—Ni—P(2)	73,59(2)	P(1)—Ni—P(2)	73,532(16)	P(1)—Ni—P(2)	74,09(3)
	P(1)—Ni—Cl(2)	165,07(2)	P(1)—Ni—Cl(2)	165,833(19)	P(1)—Ni—Cl(1)	94,39(3)
	P(2)—Ni—Cl(2)	91,50(3)	P(2)—Ni—Cl(2)	93,907(17)	P(2)—Ni—Cl(1)	168,11(3)
	P(1)—Ni—Cl(1)	95,37(2)	P(1)—Ni—Cl(1)	93,650(16)	P(1)—Ni—Cl(2)	164,28(3)
	P(2)—Ni—Cl(1)	167,86(2)	P(2)—Ni—Cl(1)	166,39(18)	P(2)—Ni—Cl(2)	90,68(3)
	Cl(2)—Ni—Cl(1)	99,44(3)	Cl(2)—Ni—Cl(1)	99,343(17)	Cl(1)—Ni—Cl(2)	101,00(3)
	N(1)—P(2)—Ni	94,44(5)				
	P(1)—N(1)—P(2)	96,92(8)				

Fonte: próprio autor.

6.2.5 Estudo da química em solução do complexo 1b de níquel (II)

A elevação da condutividade observada para os complexos em solventes coordenantes indica a formação de espécies iônicas em solução. Para caracterizar sistematicamente esse comportamento químico, o complexo 1b foi selecionado como modelo e submetido a estudos em três solventes: clorofórmio, diclorometano e DMSO. As análises incluíram condutividade molar por RMN de ^1H ; $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ e ESI-MS.

A condutividade molar à temperatura ambiente (25°C) na solução de diclorometano (CH_2Cl_2) mostrou a natureza não eletrolítica deste complexo com $\Lambda_m = 0,2 \Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$, ou seja, o complexo não apresenta condutividade neste solvente, como já esperado, por se tratar de um composto neutro. Por outro lado, o resultado para este complexo em solução de DMSO revelou a formação de espécies iônicas devido ao valor de $\Lambda_m = 24,8 \Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$, que é próximo ao valor para eletrólitos 1:1 ($35 \Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$).¹⁵⁴

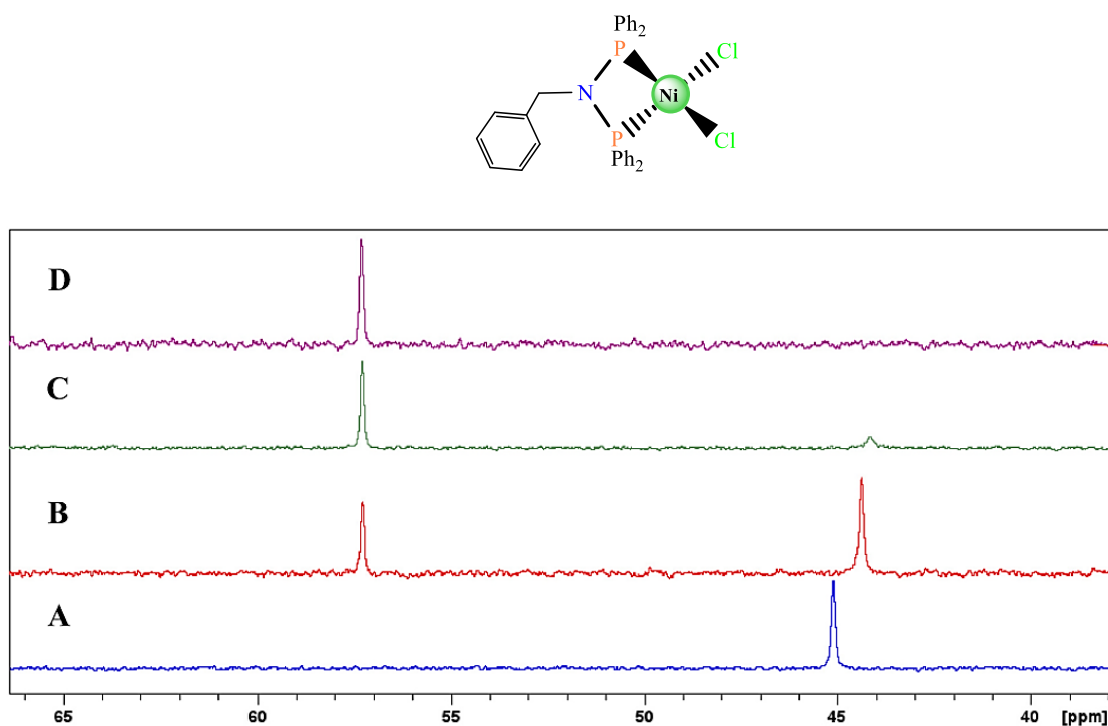
Sadler¹³¹ e Spek¹⁵⁵ em publicações anteriores, descreveram a química de complexos de níquel (II), exploraram a variabilidade dos complexos de fórmula geral $[\text{NiX}_2(\text{PP})]$ e o equilíbrio de autoionização que ocorre entre o mono- $([\text{NiX}_2(\text{PP})])$ e bis-quelato $([\text{Ni}(\text{PP})_2]^{2+})$

em diferentes solventes, motivando nossa análise sobre o comportamento do complexo 1b em solução.

A caracterização por RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ mostrou que o complexo 1b em CDCl_3 se encontra estável por ao menos dois dias, porém adições seguidas de DMSO- d_6 (100 μL) a uma solução pré-preparada são capazes de viabilizar a reação química do complexo.

A primeira adição de DMSO- d_6 causou o deslocamento químico do complexo 1b para uma região mais protegida do espectro (45,1 $\rightarrow$ 44,4 ppm) além do surgimento de um novo sinal em 57,3 ppm, (razão da integral $-I_{44,4}/I_{57,3}=1,7$). A segunda adição resultou no aumento da intensidade do sinal que surgiu em 57,3 ppm e na consequente diminuição do sinal mais blindado em 44,4 ppm ($I_{44,4}/I_{57,3}=0,4$). Para finalizar, se fez mais uma adição e o complexo 1b foi totalmente convertido para o novo sinal que surgiu em 57,3 ppm, (Figura 42). Sendo que, durante as adições de DMSO a cor inicial laranja da solução permaneceu inalterada.

Figura 42 - Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo 1b $[\text{NiCl}_2(\text{Ph}_2\text{P}-\text{N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}-\text{PPh}_2)]$ (81 MHz) A – em CDCl_3 ; B – em $\text{CDCl}_3 + 100 \mu\text{L}$ de DMSO- d_6 ; C – em $\text{CDCl}_3 + 200 \mu\text{L}$ de DMSO- d_6 ; D – em $\text{CDCl}_3 + 300 \mu\text{L}$ de DMSO- d_6 .

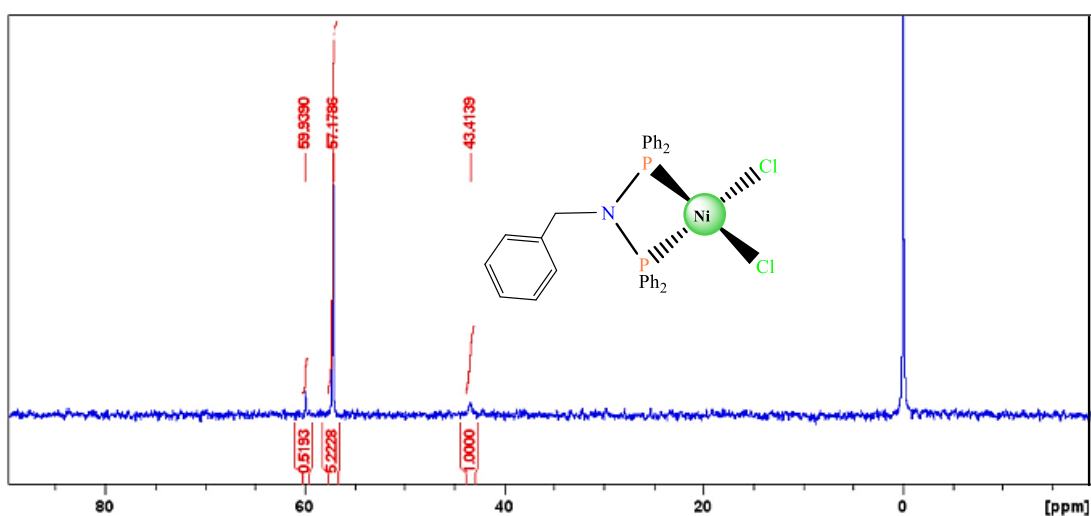


Fonte: próprio autor.

A reatividade do complexo 1b com a adição de DMSO chamou a atenção, considerando que para os ensaios biológicos se utilizam soluções com 0,5% de DMSO nos complexos, desta forma, decidimos então avaliar o comportamento químico do complexo 1b em DMSO puro.

A solução do complexo 1b em DMSO- d_6 foi então preparada e submetida imediatamente à análise por espectroscopia de RMN de ^1H e $^{31}P\{^1H\}$. Durante as análises, os espectros de RMN $^{31}P\{^1H\}$ revelaram a reação instantânea do complexo 1b em DMSO- d_6 uma vez que foram observados três sinais, um largo em 43,4, e outros dois em 57,1 e 59,9 ppm, integrando para 1,0; 5,2 e 0,5 (Figura 43).

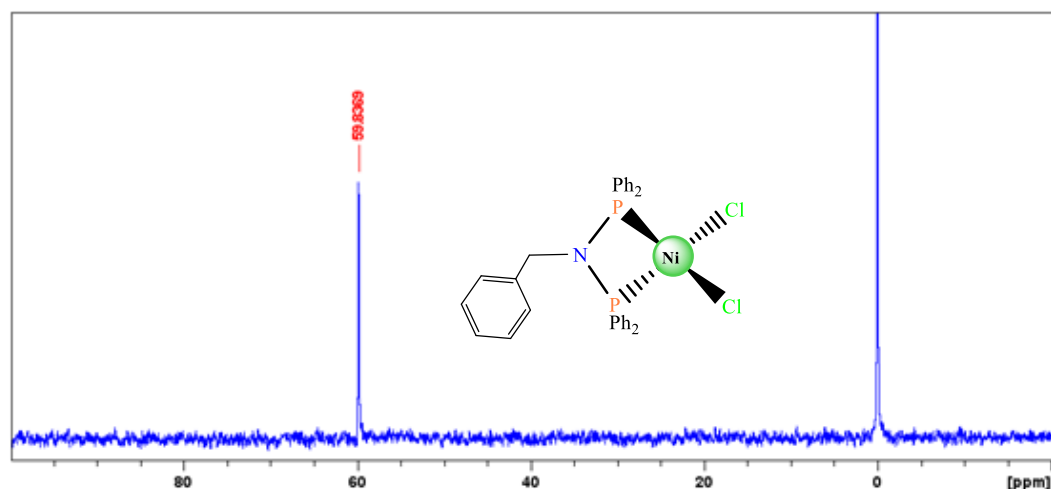
Figura 43 - Espectro de RMN de $^{31}P\{^1H\}$ do ligante em DMSO- d_6 (81 MHz) (H_3PO_4 a 85%).



Fonte: próprio autor.

Levando em consideração o resultado da adição de DMSO- d_6 à solução $CDCl_3$ do complexo 1b é possível atribuir o sinal observado em 43,4 ppm como sendo do composto de partida $[NiCl_2(Ph_2P-N^{CH_2Ph}-PPh_2)]$ que não reagiu. Já o simpleto a 59,9 ppm é devido à presença do ligante $Ph_2P-N^{CH_2Ph}-PPh_2$ livre, como comprovado ao se comparar os espectros de RMN do mesmo em DMSO- d_6 (Figura 44).

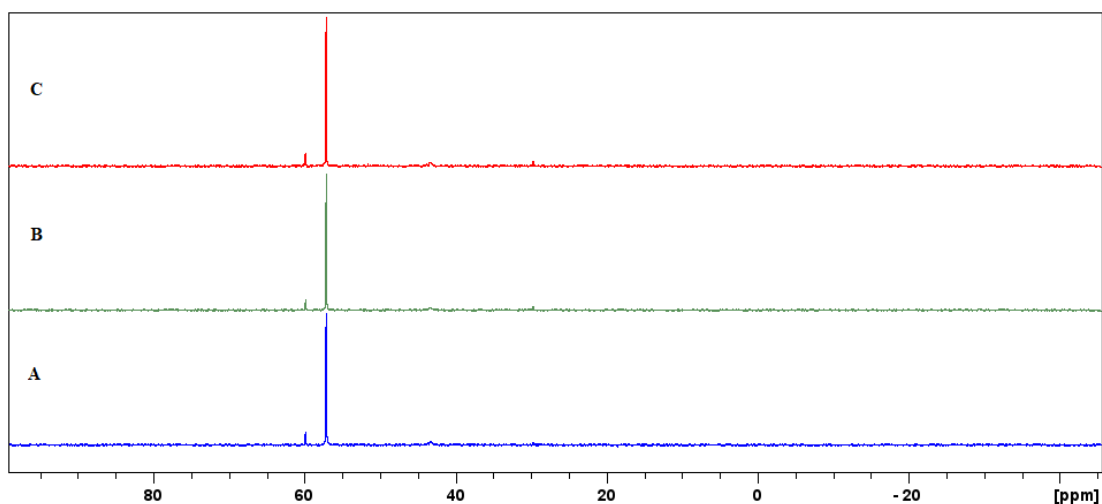
Figura 44 - Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do ligante 1b em DMSO- d_6 (200 MHz). O ácido fosfórico (H_3PO_4 a 85%) foi utilizado como referência externa em 0 ppm.



Fonte: próprio autor.

Nas análises de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo 1b em DMSO- d_6 realizadas no período de 48 h foi observado um sinal adicional de intensidade muito baixa em 29,7 ppm, atribuído de forma tentativa ao ligante oxidado ($\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{-P}(\text{O})\text{Ph}_2$). Além disso, os espectros da (Figura 45) indicam que a solução do complexo em DMSO- d_6 se mantém praticamente estável por 48 h, já que não se observam mudanças significativas no espectro ao decorrer do tempo.

Figura 45 - Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo $[\text{NiCl}_2(\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{-PPh}_2)]$ (200 MHz) em DMSO- d_6 . A- tempo: zero, B- tempo: 24h, C- tempo: 48 h.

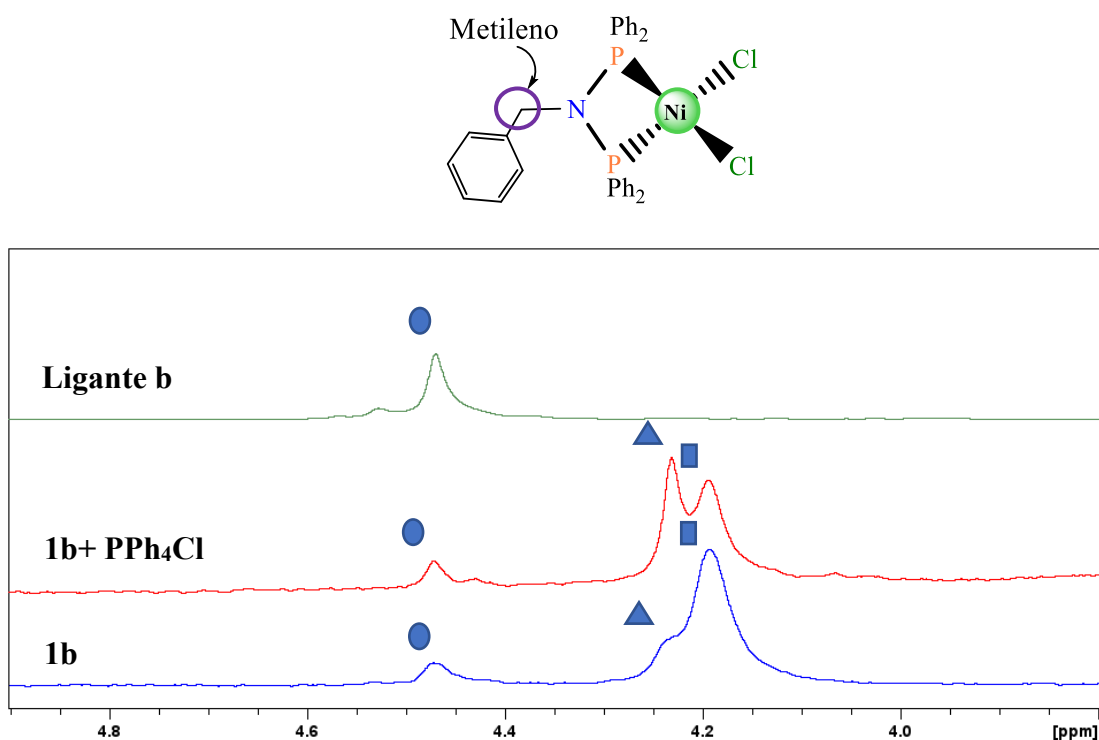


Fonte: próprio autor.

A principal característica do espectro de RMN ^1H consiste na região do metileno, onde é possível observar três ressonâncias em 4,47, 4,23 (ombro) e 4,19 ppm. O sinal mais blindado,

representado pelo quadrado na Figura 46, pertence à nova espécie que surgiu durante as análises em DMSO; o segundo sinal, representado por um triângulo, é referente ao complexo de partida, pois ao se adicionar a fonte de cloreto observa-se o deslocamento do equilíbrio evidenciado pelo aumento da concentração do complexo em questão. E o sinal mais desblindado, representado por um círculo, foi atribuído ao ligante livre por comparação com o espectro de ^1H do composto $\text{Ph}_2\text{P}-\text{N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}-\text{PPh}_2$ em $\text{DMSO}-d_6$ (Figura 46).

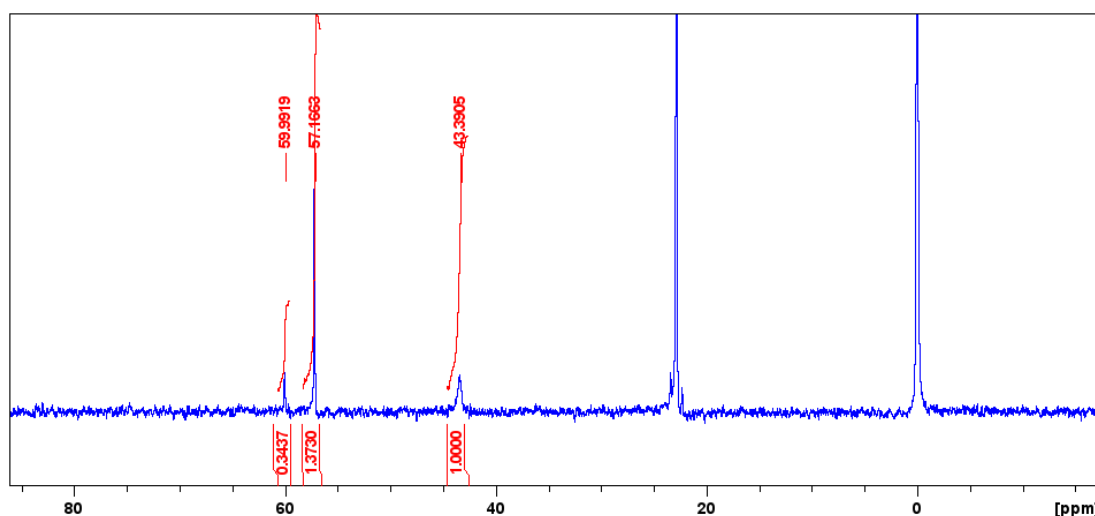
Figura 46 - Espectros de RMN de $^1\text{H}\{^31\text{P}\}$ em $\text{DMSO}-d_6$ (200 MHz) – Ampliação da região do grupo metileno. 1b; B – 1b+ PPh_4Cl ; C – Ligante livre (b).



Fonte: próprio autor.

O simpleto observado em 43,4 ppm pode indicar que o complexo 1b está envolvido em algum processo de equilíbrio envolvendo cloreto. Para verificar esta possibilidade, consideramos que este processo poderia estar relacionado à dissociação do cloreto, uma vez que, ao se medir a condutividade molar, houve a indicação da formação de espécies carregadas na solução de DMSO. Desse modo, o RMN $^31\text{P}\{^1\text{H}\}$ foi realizado utilizando uma solução previamente preparada do complexo 1b em $\text{DMSO}-d_6$ com adição de uma quantidade equimolar de uma fonte de cloreto (PPh_4Cl). A adição de (PPh_4Cl) resultou no aumento do singleto do complexo 1b (Figura 47) e na redução da proporção do complexo em δ 57,1 ppm (de 78% para 52%), confirmando a reação reversível entre este e o composto 1b.

Figura 47 - Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do sistema $[\text{NiCl}_2\text{Ph}_2\text{P}-\text{N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}-\text{PPh}_2] + \text{PPh}_4\text{Cl}$ em $\text{DMSO}-d_6$ (81 MHz), mostrando a integração dos sinais. O ácido fosfórico (H_3PO_4 a 85%) foi utilizado como referência externa em 0 ppm.

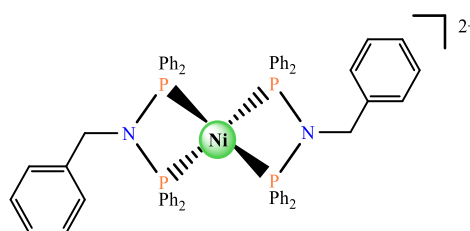


Fonte: próprio autor.

Este mesmo comportamento foi observado no espectro de RMN $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$, onde a ressonância do metileno a 4,23 ppm aumenta com a adição de PPh_4Cl e pode ser atribuída ao complexo 1b. Assim, a ressonância em 4,19 ppm pode ser atribuída a um novo complexo até este ponto desconhecido (Figura 46).

Em um outro momento realizamos um experimento envolvendo a adição do ligante livre $\text{Ph}_2\text{P}-\text{N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}-\text{PPh}_2$ a uma solução $\text{DMSO}-d_6$ do complexo 1b. O espectro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ resultante mostrou o desaparecimento da ressonância pertencente a $[\text{NiCl}_2\text{Ph}_2\text{P}-\text{N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}-\text{PPh}_2]$ em (43,4 ppm), permanecendo apenas as ressonâncias em 59,9 e 57,1 ppm. É interessante notar que não se observa nova ressonância, o que reforça a atribuição da ressonância de 59,9 ppm ao ligante livre. Esta observação é compatível com a formação do complexo bisquelado $\text{Ph}_2\text{P}-\text{N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}-\text{PPh}_2$ como mostra a (Figura 48) a seguir.

Figura 48 - Proposta da formação do complexo bisquelato a partir da adição do ligante livre b ao complexo de partida.



Fonte: próprio autor.

O produto é formado exclusivamente pela reação entre $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ em solução de DMSO e o ligante $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{-PPh}_2$. Notavelmente, a reação demonstra uma seletividade incomum: o mesmo complexo é obtido como produto único em diversas proporções molares de ligante com Ni (1:2, 1:1, 2:1 e 3:1), indicando um mecanismo reacional robusto e indiferente ao excesso de ligante.

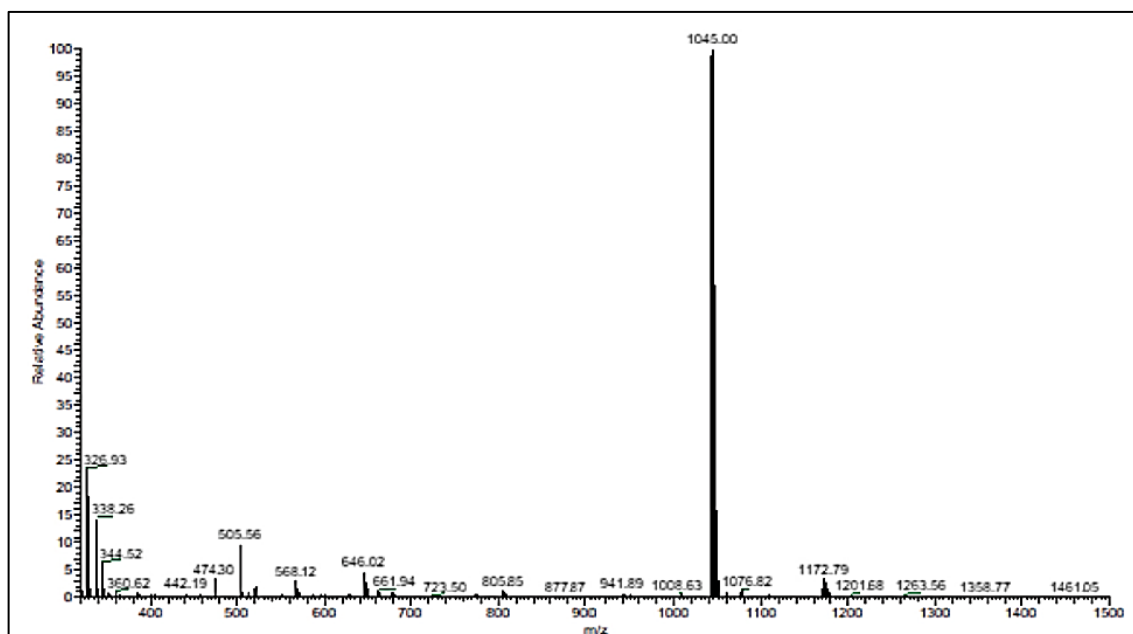
Desta forma, um candidato plausível de ser responsável pelo sinal em 57,1 ppm seria o complexo dicatiônico bisquelato $[\text{Ni}(\text{PNP})_2]^{2+}$, de acordo com dados reportados previamente na literatura.^{131,155}

6.2.6 Espectrometria de massas com ionização por eletrospray

A análise espectrométrica foi feita com o intuito de avaliar as espécies presentes em solução quando o complexo 1b (escolhido para estudo) é dissolvido em dimetilsulfóxido (DMSO), bem como o perfil de fragmentação do complexo.

Ao se analisar o espectro de massa observa-se um pico principal com $m/z = 1045,00$ indicando o surgimento de uma nova espécie de Ni(II), o $[\text{NiCl}(\text{Ph}_2\text{P-NCH}_2\text{Ph-PPh}_2)_2]^+$. A presença desse pico sugere que a espécie predominante na solução de DMSO é um complexo pentacoordenado, monocatiônico. Devido à equivalência química dos átomos de fósforo observada por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, é possível afirmar que o complexo adota uma geometria piramidal quadrada em torno do centro de níquel(II) quando em contato com DMSO, conforme observado em outros estudos.¹⁵⁶ Além do pico principal observa-se a presença de outro pico (interessante), porém de baixa intensidade, referente ao ligante livre com $m/z = 474,30$ e (m/z calculado = 475,51) e um outro de média intensidade, alusivo à presença de DMSO na esfera de coordenação do complexo de Ni(II) com $m/z = 326,83$ e (m/z calculado = 326,94) correspondente a $[\text{NiCl}(\text{DMSO})_3]^+$. Esse fragmento sugere que parte do complexo se decompõe, liberando o ligante $\text{Ph}_2\text{P-N}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{-PPh}_2$ e formando um novo complexo com DMSO. A representação da fragmentação e valores de m/z para o complexo está descrita no gráfico a seguir (Figura 49).

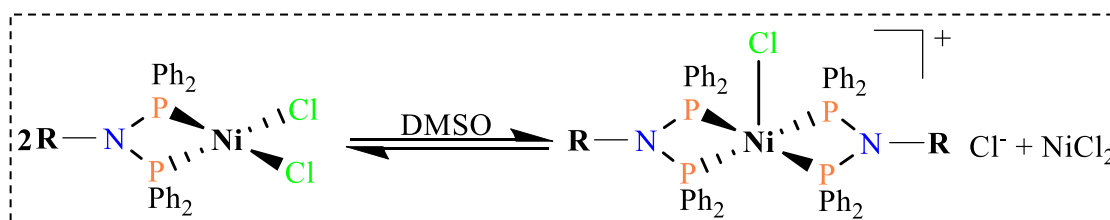
Figura 49- Espectro de massa do complexo 1b em DMSO.



Fonte: próprio autor.

Em resumo, a equivalência química dos átomos de fósforo observada nos espectros de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ indica claramente que o complexo 1b adota uma geometria piramidal quadrada ao redor do centro de níquel (II), em perfeita concordância com os dados da literatura.¹⁵⁶ Esta conclusão estrutural é corroborada pelos estudos de reatividade em solução, particularmente no DMSO. O (Esquema 3) apresenta o comportamento reativo do complexo 1b neste solvente, propondo um mecanismo racional para o processo de autoionização observado experimentalmente. Tais evidências espectroscópicas e de reatividade em solução fornecem subsídios importantes para compreender o comportamento deste sistema em estudos biológicos, onde o DMSO é frequentemente empregado como solvente.

Esquema 3 - Proposta do processo de autoionização do complexo $[\text{NiCl}_2\text{Ph}_2\text{P}-\text{N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}-\text{PPh}_2]$ (1a) em DMSO.



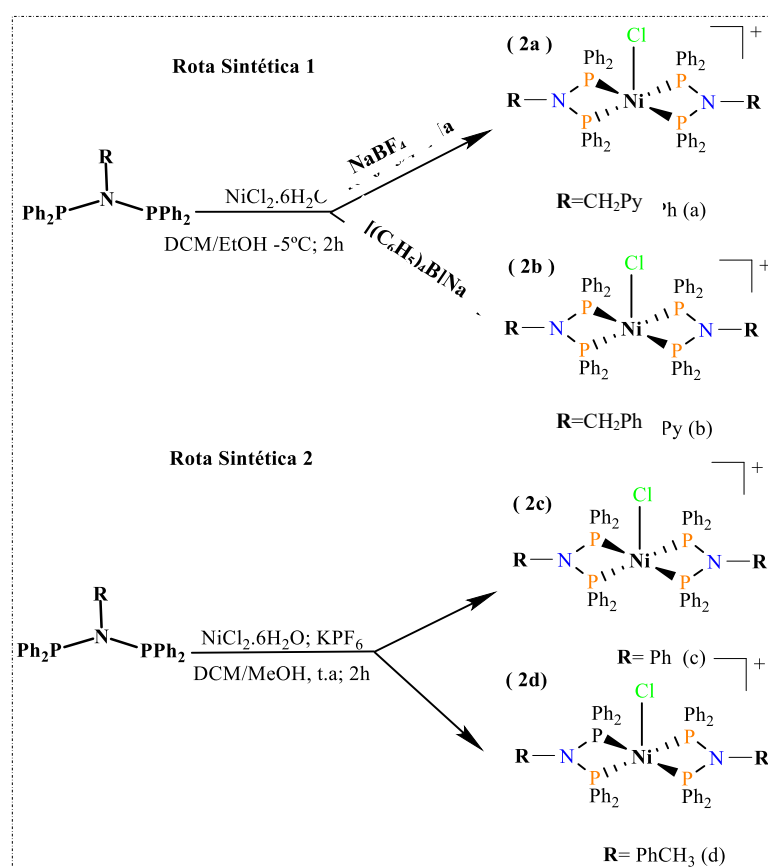
Fonte: próprio autor.

6.2.7 Caracterização dos complexos da série 2 de Ni(II) com fórmula geral $[\text{NiCl}(\text{PN}^{\text{R}}\text{P})_2]^+ \text{X}^-$ $\text{X} = \text{C}_6\text{H}_5\text{B}^-, \text{BF}_4^-, \text{PF}_6^-$ com ($\text{R} = \text{CH}_2\text{Py}$ (2a), CH_2Ph (2b), P-tol (2c), Ph (2d))

Em busca de identificar a espécie química responsável pelo sinal de RMN observado a 57,1 ppm, partimos para tentar isolar os compostos correspondentes no estado sólido. Iniciamos esse processo sintetizando os complexos pentacoordenados da série 2, utilizando o ligante (a) $\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{-PPh}_2$ em DMSO, mesmo substituinte do complexo 1b. No entanto, a alta viscosidade do DMSO dificultou significativamente o isolamento do composto sólido.

Diante desse obstáculo, tentaram-se diferentes solventes, variaram-se temperaturas e exploraram-se distintos contra-íons (PF_6^- , BF_4^- , $(\text{C}_6\text{H}_5)_4\text{N}^+$, NO_3^-). Após vários ajustes, finalmente conseguimos isolar o complexo pentacoordenado no estado sólido. Com a rota sintética estabelecida, estendeu-se a síntese aos demais ligantes da série, conforme ilustrado no (Esquema 4) abaixo:

Esquema 4 - Rota sintética dos complexos pentacoordenados 2a, 2b, 2c e 2d.

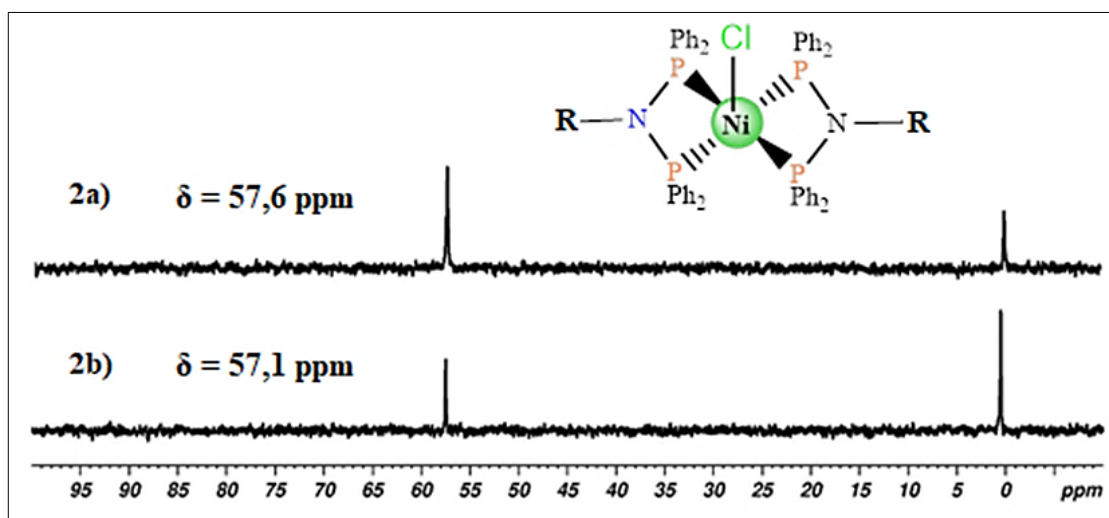


Fonte: próprio autor.

Os complexos monocatiônicos da série 2, uma vez isolados, exibiram colorações distintas em comparação com os complexos neutros (série 1, vermelhos/alaranjados) e dicatiônicos (série 3, amarelos). As cores observadas variaram conforme o ligante: mostarda (2a e 2b), marrom (2c) e vinho (2d). Essa diversidade cromática já sugere diferenças estruturais e eletrônicas entre as espécies.

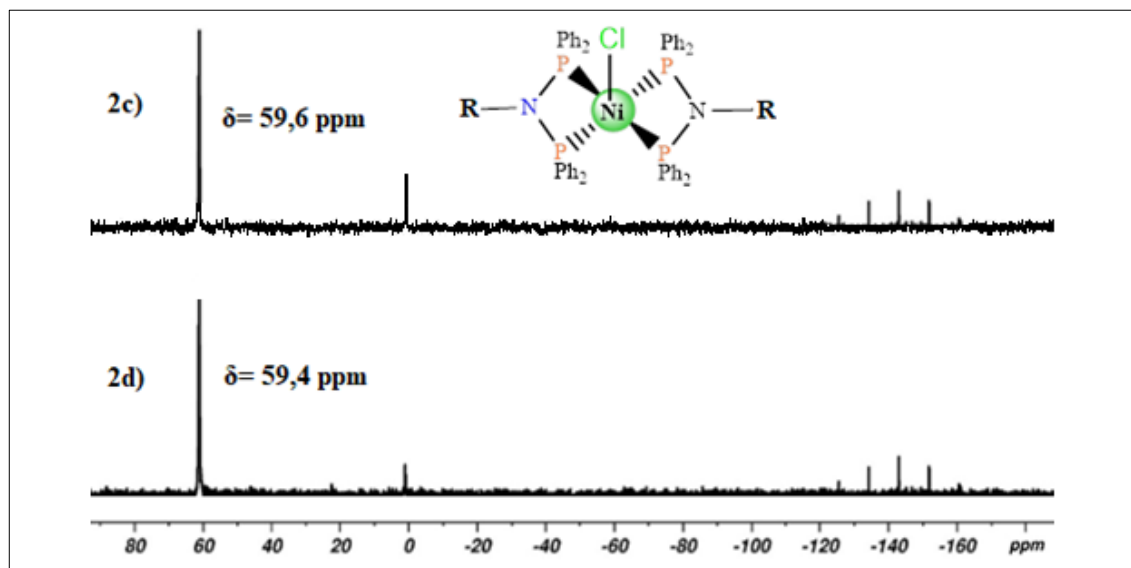
Para confirmar a identidade desses compostos, realizou-se a caracterização dos sólidos por RMN de ^1H e $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ em CDCl_3 e medidas de condutividade em diclorometano e acetonitrila. Os espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ revelaram um único simpleto para cada complexo, indicando equivalência dos átomos de fósforo e alta simetria molecular: 2a: 57,6 ppm; 2b: 57,1 ppm; 2c: 59,2 ppm; 2d: 59,6 ppm (Figuras 50 e 51).

Figura 50 - Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CDCl_3) para os complexos da série 2 com ligantes (a e b).



Fonte: próprio autor.

Figura 51 - Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CDCl_3) para os complexos da série 2 com ligantes (c e d).



Fonte: próprio autor.

Os valores de condutividade (Tabela 5) confirmaram que todos os complexos são eletrólitos 1:1 (monocatiônicos). Em diclorometano, os valores baixos ($27\text{--}55\ \Omega^{-1}\text{ cm}^2\text{ mol}^{-1}$) são típicos de sais pouco dissociados em solventes de baixa constante dielétrica. Já em acetonitrila (constante dielétrica mais alta), os valores aumentaram significativamente ($140\text{--}165\ \Omega^{-1}\text{ cm}^2\text{ mol}^{-1}$), compatíveis com eletrólitos 1:1 em solventes mais polares.^{154,157}

Tabela 5 - Valores de condutividade molar em diclorometano e acetonitrila para os complexos da série 2 com R= a, b, c e d

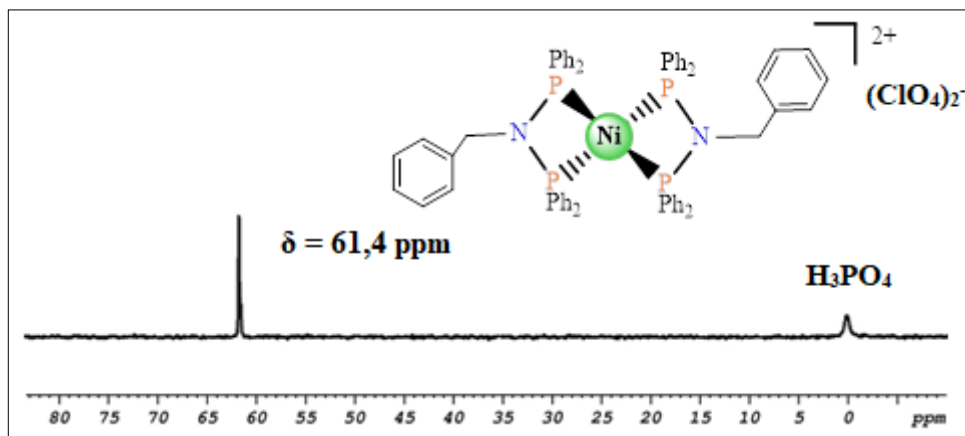
$\Omega^{-1}\text{ cm}^2\text{ mol}^{-1}$				
Análises	2a	2b	2c	2d
DCM (05 min)				
1º Leitura	27,09	28,36	47,39	55,09,8
2º Leitura	27,10	29,41	48,45	55,33
3º Leitura	28,12	29,98	48,79	55,57
ACN (05 min)				
1º Leitura	143,8	164,9	139,6	140,4
2º Leitura	142,9	162,6	138,8	139,4
3º Leitura	143,8	161,0	139,2	140,6

Fonte: próprio autor.

Para investigar especificamente o sinal a 57,1 ppm, sintetizou-se o análogo dicatiônico 3b com o mesmo ligante ($\text{PPh}_2\text{-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{-PPh}_2$) (Figura 52), já que espécies dicatiônicas

poderiam, em tese, gerar sinais em regiões similares do RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. No entanto, o complexo 3b exibiu um simpleto em 61,4 ppm em CDCl_3 – deslocado em relação aos 57,3 ppm do monocatiônico 2b.

Figura 52 - Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CDCl_3) para os complexos da série 3 com o ligante $(\text{PPh}_2\text{-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{-PPh}_2)$.



Fonte: próprio autor.

Além disso, a condutividade de 3b em diclorometano ($45,01 \text{ } \Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$) sugeriu inicialmente um eletrólito 1:1, mas em acetonitrila o valor saltou para $319,1 \text{ } \Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$, característico de um eletrólito 1:2 (dicatiônico). Essa discrepância entre solventes evidencia que a condutividade em diclorometano pode subestimar a carga real devido à baixa dissociação como mostra a (Tabela 6).^{154,157}

Tabela 6 - Valores de condutividade molar do complexo da série 3 (3b) em diclorometano e acetonitrila 05 min a temperatura ambiente e concentração $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol. L}^{-1}$.

$\Omega^{-1}.\text{cm}^2 \text{ mol}^{-1} \text{ Ni}(\text{PN}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{P})_2 (\text{ClO}_4)_2$		
Análises	DCM (05 min)	ACN (05 min)
1º Leitura	40,51	309,2
2º Leitura	41,01	300,7
3º Leitura	42,30	300,4

Fonte: próprio autor.

Assim, os dados combinados de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (diferença de $\sim 4 \text{ ppm}$ entre 2b e 3b) e condutividade (comportamento típico de mono vs. dicatiônico em acetonitrila) reforçam que a espécie responsável pelo sinal a $\sim 57 \text{ ppm}$ é de fato o complexo monocatiônico pentacoordenado $[\text{NiCl}(\text{PNP})_2]^+$, e não uma espécie dicatiônica $[\text{Ni}(\text{PNP})_2]^{2+}$. A confirmação definitiva, porém, depende de estudos adicionais, como difração de raios X ou análises de ESI-MS e CHN que

correlacionem deslocamentos químicos e estrutura eletrônica. Entretanto, as cores distintas reforçam diferenças estruturais entre as séries. O RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ e condutividade confirmam a natureza monocatiônica da série 2. A comparação com o dicatiônico 3b exclui a hipótese de que o sinal a ~ 57 ppm pertença a uma espécie dicatiônica. Além disso, o solvente influencia drasticamente a condutividade, sendo a acetonitrila mais confiável para distinguir eletrólitos 1:1 e 1:2.¹⁵⁷

6.2.8 Avaliação da citotoxicidade e índice de seletividade

Os complexos de níquel (II) 1a, 1b e 1d, os ligantes aminofosfínicos (**a**, **b** e **d**) e o sal $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ foram avaliados quanto às suas atividades citotóxicas frente a duas linhagens tumorais A549 e B16F10 e à linhagem não tumoral HaCat e os valores de IC50 foram obtidos por meio dos ensaios de MTT. Os resultados de IC50 e índice de seletividade (IS) obtidos estão compilados na (Tabela 7) a seguir. Os resultados mostraram que, de modo geral, os complexos utilizados neste trabalho são ativos contra as linhagens de células tumorais citadas anteriormente e, em alguns casos, com índice de seletividade bastante significativos.

Tabela 7 - Concentrações inibitórias (IC50), em $\mu\text{mol L}^{-1}$, e índice de seletividade (IS) dos complexos de níquel 1a, 1b e 1d, dos ligantes a, b e d, e do $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, frente a diferentes linhagens celulares, avaliados pelo teste de MTT.

		IC50 ($\mu\text{mol L}^{-1}$) e IS		
Compostos		HaCat	A549	B16F10
1a	IC50	41,27 $\pm$ 1,23	65,60 $\pm$ 11,34	2,34 $\pm$ 0,53
	IS	-	0,63	>5
1b	IC50	9,01 $\pm$ 1,30	0,28 $\pm$ 0,04	16,56 $\pm$ 0,72
	IS	-	>5	0,54
1d	IC50	42,39 $\pm$ 3,12	25,57 $\pm$ 5,48	28,5 $\pm$ 2,51
	IS	-	1,66	1,51
a	IC50	2,47 $\pm$ 0,28	207,05 $\pm$ 1,62	20,98 $\pm$ 0,00
	IS	-	0,012	0,12
b	IC50	2,49 $\pm$ 0,57	1,82 $\pm$ 0,27	1,60 $\pm$ 0,84
	IS	-	1,36	1,56
d	IC50	83,24 $\pm$ 0,01	13,72 $\pm$ 3,40	0,16 $\pm$ 0,003
	IS	-	>5	>5
NiCl ₂ .6H ₂ O	IC50	>200	2,16 $\pm$ 0,33	18,54 $\pm$ 0,57
	IS	-	>5	>5
Cisplatina	IC50	12,3 $\pm$ 0,57	12,7 $\pm$ 1,34	84,7 $\pm$ 2,44
	IS	-	0,96	0,14

Fonte: próprio autor.

Os complexos de níquel, quando em contato com as diferentes linhagens de células tumorais, tiveram os valores de IC50 variando de 0,16 a 207,05 $\mu\text{mol L}^{-1}$, enquanto para a linhagem não tumoral HaCat, os valores de IC50 variaram de 9,01 a 42,39 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Podemos observar que o complexo 1a é mais ativo contra as linhagens de células tumorais e é menos

tóxico do que o ligante livre para a linhagem de células não tumorais. Por outro lado, o complexo 2b, é mais ativo contra as células cancerígenas A549 e menos ativo contra B16F10 do que o ligante b, porém o complexo é menos tóxico para a linhagem de células não tumorais HaCat. O composto 1d é menos ativo contra as linhagens tumorais testadas (A549 e B16F10) e mais tóxico para a linhagem de células não tumorais (HaCat) do que o ligante d.

Levando em consideração apenas os complexos, o complexo 1a apresentou a melhor atividade para as células tumorais B16F10 ($IC_{50} = 2,34 \pm 0,53 \mu\text{Mol L}^{-1}$), ou seja, tem maior capacidade de inibir o crescimento ou causar apoptose celular em comparação com as outras substâncias em concentrações mais baixas do que os outros complexos de níquel analisados. Além disso o complexo 1a apresentou um índice de seletividade (IS) > 5 , que significa que o composto tem maior afinidade por este tipo de célula, sendo a aplicação eficiente e segura já que apresenta pouca interação com as células saudáveis, enquanto o complexo 1b foi o mais ativo para A549 ($IC_{50} = 0,28 \pm 0,04 \mu\text{Mol L}^{-1}$), também com $IS > 5$. Em compensação o complexo 1b é mais tóxico ($IC_{50} = 9,01 \pm 1,30 \mu\text{Mol L}^{-1}$) para as células HaCat do que o complexo 1a ($IC_{50} = 41,27 \pm 1,23 \mu\text{Mol L}^{-1}$).

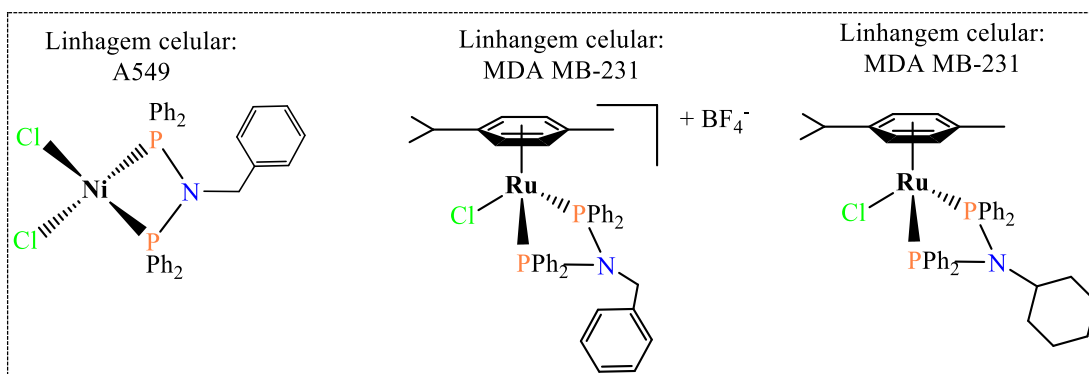
O resultado mais promissor para a célula B16F10 foi observado para o ligante livre d ($IC_{50} = 0,16 \pm 0,003 \mu\text{Mol L}^{-1}$), com $SI > 5$. A menor toxicidade frente à linhagem HaCat foi observada para o $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ($IC_{50} > 200 \mu\text{Mol L}^{-1}$), que apresentou boa atividade contra as células A549 e B16F10, com valores de IC_{50} de $2,16 \pm 0,33$ e $18,54 \pm 0,57 \mu\text{Mol L}^{-1}$, respectivamente, e $SI > 5$ para ambas as linhagens.

Até o momento, este é o primeiro trabalho que aborda a citotoxicidade de complexos de níquel contendo ligantes do tipo PNP. Porém, alguns estudos são observados na literatura envolvendo a atividade citotóxica de outros complexos contendo ligantes semelhantes, mas com rutênio.

A atividade citotóxica de uma série de complexos com fórmula geral $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{R}}\text{-PPh}_2)]\text{X}$ onde ($\text{R} = 2\text{-CH}_2\text{py}$, CH_2Ph , Ph e P-tol ; $\text{X} = \text{BF}_4^-$ ou PF_6^-) frente às linhagens tumorais MDA MB-231 e HeLa foi foco de estudo em nosso grupo de pesquisa e os resultados foram reportados na literatura.¹³⁹ Nesse estudo, todos os complexos apresentaram valores de IC_{50} menores do que os observados para o fármaco de referência (cisplatina) e para o precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-p-cimeno})]_2$. Curiosamente, o complexo mais ativo dessa série foi o $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{Ph}_2\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{-PPh}_2)]^+$ ($IC_{50} = 6,37 \mu\text{mol L}^{-1}$, se mostrando 14 vezes mais ativo que a cisplatina em relação à linhagem MDA MB-231). Vale ressaltar que esse complexo

de rutênio tem o ligante igual ao do complexo de níquel mais ativo 1b reportado nesse trabalho ($IC_{50} = 0,28 \mu\text{mol L}^{-1}$ que é 45 vezes mais ativo que a cisplatina em relação à linhagem A549). Resultados interessantes foram apresentados também por Alonso-Moreno que reportou a atividade citotóxica de complexos organometálicos de rutênio com ligantes do tipo $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$ aplicados em uma série de linhagens de células de câncer de mama, apresentaram valores de IC_{50} menores que os observados para o fármaco de referência, sendo que o complexo $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P})]^+$ ($\text{R} = \text{ciclohexila}$) é o composto mais ativo e seletivo de todos os testados¹⁴². Os dados obtidos podem indicar que essa classe de ligantes desempenha um papel importante na atividade citotóxica das espécies aqui relatadas (Figura 53).

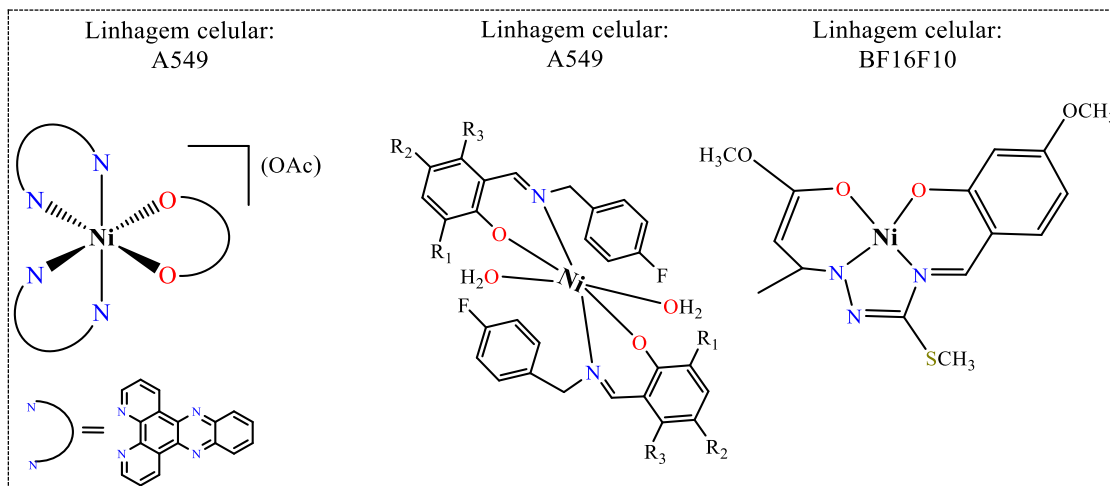
Figura 53 - Complexos promissores para atividade biológica com ligantes do tipo $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$.



Fonte: próprio autor.

Ao observar o efeito do centro metálico, há poucos complexos de níquel relatados na literatura em relação à atividade citotóxica contra as linhagens tumorais A549 e B16F10. Um estudo recente de Goswami e colaboradores descreveu a atividade citotóxica contra A549 de um complexo hexacoordenado de níquel (II) contendo curcumina e ligantes doadores do tipo N-N ($\text{Ni}(\text{Cur})(\text{L})_2$), alcançando $IC_{50} = 2,8 \mu\text{mol L}^{-1}$. Complexos de níquel (II) bis-quelados com bases de Schiff também foram avaliados contra estas mesmas células, com $IC_{50} = 9,6 \mu\text{mol L}^{-1}$.¹⁵⁸ Um outro estudo, de um complexo tetracoordenado de níquel (II) com ligante tiosemicarbazidato foi testado contra células cancerígenas BF16F10, com $IC_{50} = 3,12 \text{ mmol L}^{-1}$ (Figura 54). Esses resultados mostram o potencial que este metal tem para desenvolvimento de novos complexos de níquel (II) com ligantes PNP.

Figura 54 - Estrutura dos complexos de níquel com atividade biológica promissora.

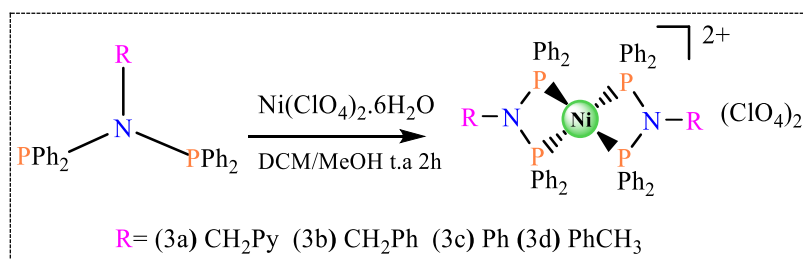


Fonte: próprio autor.

6.3 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DA SÉRIE 3 DE Ni(II) COM FÓRMULA GERAL $[\text{Ni}(\text{PN}^{\text{R}}\text{P})_2](\text{ClO}_4)_2$ COM ($\text{R} = \text{CH}_2\text{Py}$ (2a), CH_2Ph (2b), Ph (2c), $p\text{-tol}$ (2d))

6.3.1 Síntese dos complexos da série 3 com ($\text{R} = \text{CH}_2\text{Py}$ (3a), CH_2Ph (3b), Ph (3c) e $p\text{-tol}$ (3d))

Assim como os complexos da série 1 e 2, todos os complexos de fórmula geral $[\text{Ni}(\text{PN}^{\text{R}}\text{P})_2](\text{ClO}_4)_2$ foram sintetizados no laboratório GSIMC utilizando agora como precursor comercial o perclorato de níquel (II) $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ em uma mistura de solventes na proporção 1:1 de diclorometano e metanol, Esquema 5.

Esquema 5- Rota sintética dos complexos da série 3 de fórmula geral $[\text{Ni}(\text{PN}^{\text{R}}\text{P})_2](\text{ClO}_4)_2$ 

Fonte: próprio autor.

A rota sintética para os complexos de níquel da série 3 foi realizada seguindo procedimento similar aos complexos da série 1. A síntese foi feita na proporção 1:2,1 à temperatura ambiente, sendo uma parte do precursor para duas do ligante em uma mistura 1:1 de metanol: diclorometano sob atmosfera inerte. A reação tem início com a dissolução do

perclorato de níquel em metanol (pois assim como $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, este composto também não é solúvel em diclorometano), gerando uma solução de cor verde. Após, todo o complexo ser dissolvido adiciona-se os ligantes (a) $\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Py}}\text{-P}$, (b) $\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{-P}$, (c) $\text{P-N}^{\text{Ph}}\text{-P}$ ou (d) $\text{P-N}^{\text{p-tol}}\text{-P}$ solubilizados em diclorometano que muda a coloração da solução de verde para vermelha ou alaranjada e depois de alguns segundos amarela, seguida de uma turbidez e precipitação do produto no meio reacional que ficam sob agitação por mais 2 h para garantir a conversão dos reagentes no produto de interesse. Os sólidos formados possuem um elevado rendimento e variam da cor amarela pálida para amarela intensa. É importante ressaltar que a quantidade de solvente e a estequiometria da reação devem ser consideradas para que os complexos sejam formados, pois uma solução muito diluída ou excesso exagerado de precursor ou ligantes podem impedir a precipitação do produto puro no meio reacional no tempo estimado, e a obtenção de rendimentos apreciáveis,

Os sólidos obtidos raramente apresentam impurezas, demonstrando que o processo de síntese é simples e rápido. Além disso, mostram boa solubilidade em diversos solventes orgânicos, como diclorometano, clorofórmio, acetonitrila, metanol e dimetilsulfóxido. A exceção é o complexo 3a, que se mostrou insolúvel em clorofórmio e pouco solúvel em metanol e diclorometano. No entanto, quando na forma de microcristais, esse complexo se torna completamente solúvel nesses mesmos solventes.

6.3.2 Caracterização por RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C

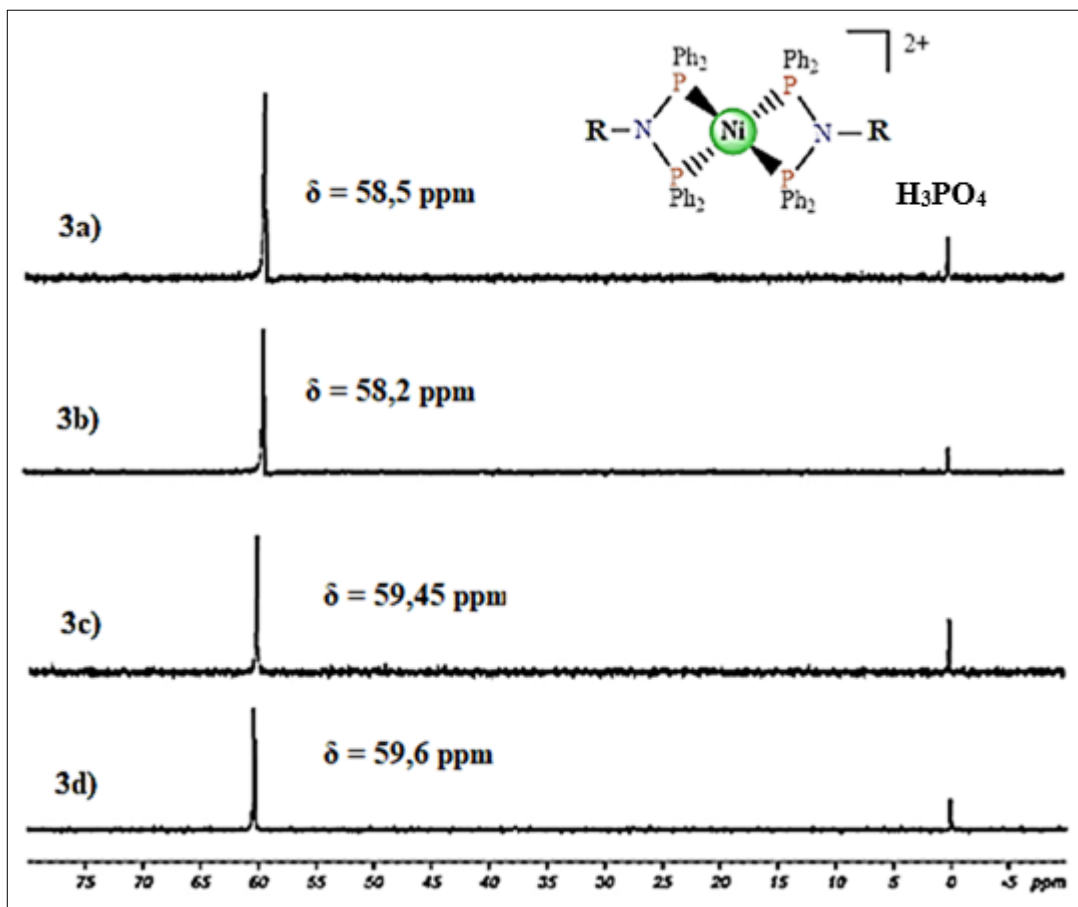
A análise dos espectros de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ dos complexos da série 3 foram realizadas em acetonitrila deuterada devido a insolubilidade do complexo 3a em solventes como clorofórmio ou metanol e por estes compostos reagirem quase que imediatamente com dimetilsulfóxido (DMSO). Além disso, antes de realizarmos as análises em acetonitrila, que é considerado um solvente coordenante, fizemos o teste de reatividade em um período de até 96h para verificar se haveria alguma alteração no espectro durante este período. Após a verificação, constatamos que não houve nenhuma mudança e, a partir de então, iniciamos as análises neste solvente.

6.3.2.1 RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$

De acordo com os espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (Figura 55) obtidos podemos observar que todos os complexos sintetizados 3a, 3b, 3c e 3d apresentam somente um singlete em aproximadamente 60 ppm o que indica que os quatro átomos de fósforos se encontram em ambientes quimicamente equivalentes, conforme já observado para espécies análogas descritas na literatura.^{83,102}

Uma das evidências da formação dos complexos se dá pela mudança de coloração do meio reacional durante a síntese assim que os ligantes a, b, c ou d são adicionados, indicando que há reação química o que é posteriormente confirmado a partir dos deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$, identificados pela variação existente entre os sinais dos ligantes livres e dos ligantes coordenados ao centro metálico de Ni(II).^{83,96,139}

Figura 55 - Espectros de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ dos complexos da série 3 em (CD_3CN , 400 MHz).



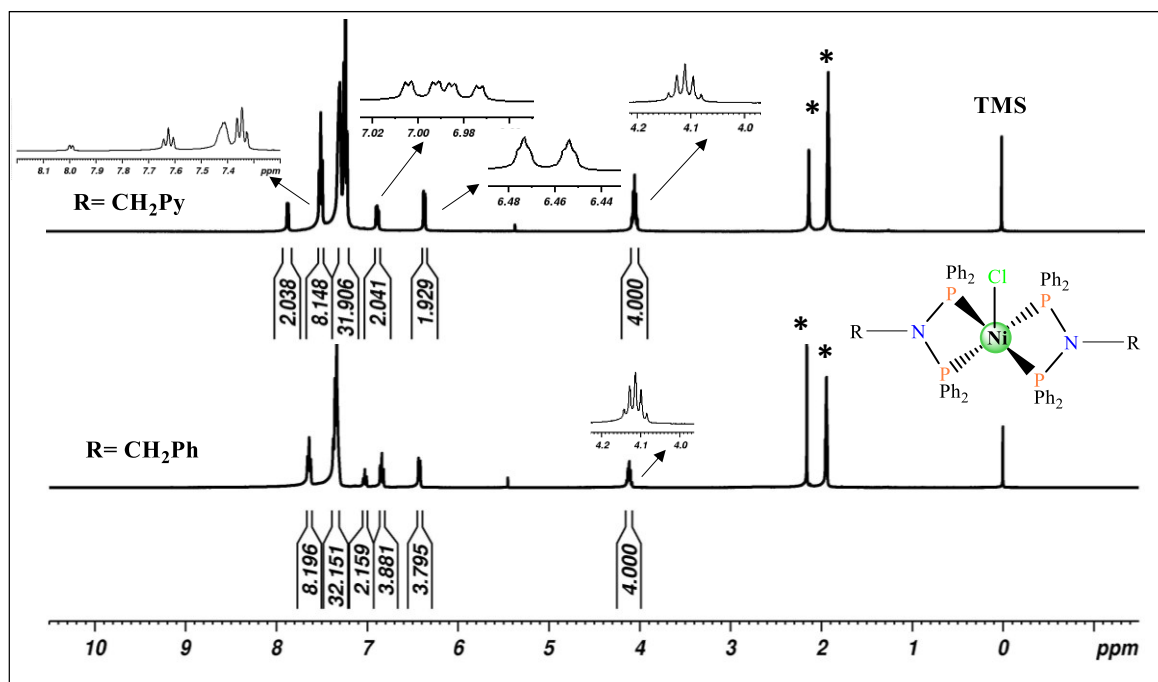
Fonte: próprio autor.

6.3.2.2 RMN de ^1H

O espectro de RMN de ^1H dos complexos 3a, 3b, 3c e 3d obtidos em CD_3CN a 400 MHz fornecem informações sobre o ambiente químico dos hidrogênios e a estrutura do complexo através da análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento.

Nos espectros de RMN de ^1H dos complexos 3a e 3b (Figura 56) observou-se que ambos apresentam um quinteto em $\sim 4,1$ ppm referente aos quatro hidrogênios do grupo CH_2 . Os sinais característicos dos substituintes surgem na região entre 6,4 e 6,9 ppm. Além disso, os dois espectros mostram tripletos e multipletos acima de 7,0 ppm que correspondem aos hidrogênios aromáticos ligados diretamente aos fósforos. No complexo 3a, observou-se um sinal mais desblindado em 8,0 ppm referente ao H α -piridínico.^{102,139,142}

Figura 56 - Espectros de RMN de ^1H dos complexos 3a ($\text{R}=\text{CH}_2\text{Py}$) e 3b ($\text{R}=\text{CH}_2\text{Ph}$) da série 3 em (CD_3CN , 400 MHz).

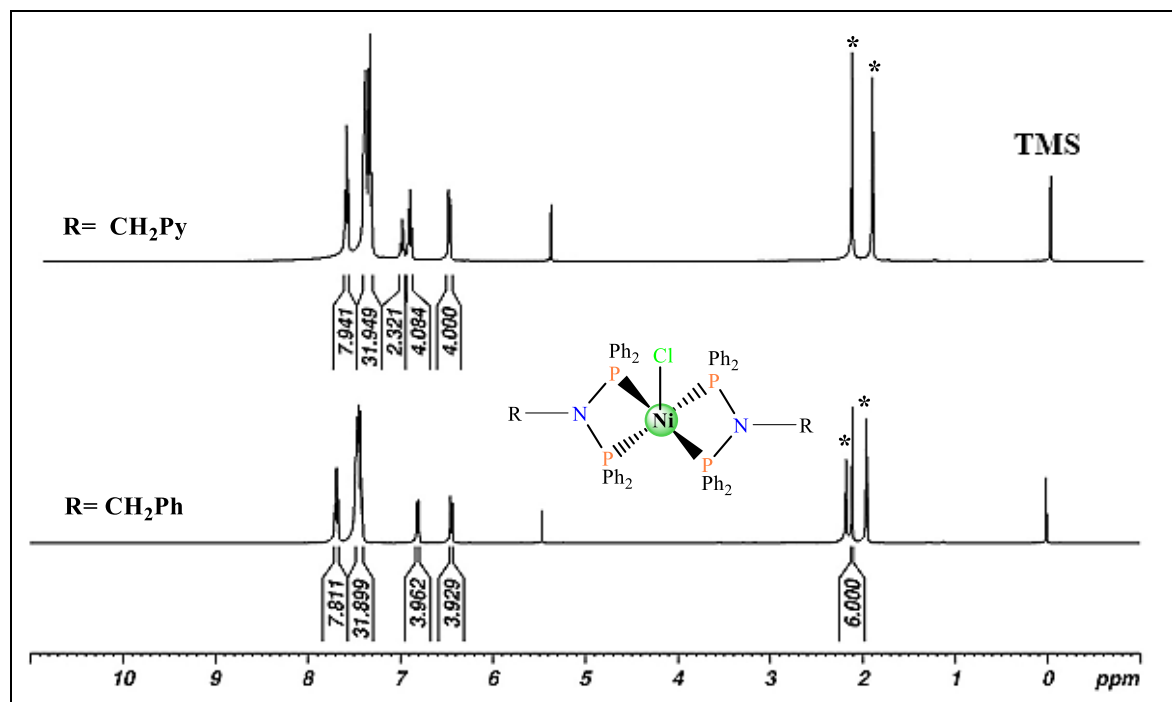


Fonte: próprio autor.

Nos espectros de RMN de ^1H dos complexos 3c e 3d (Figura 57) são observados sinais na região acima de 6,0 ppm, atribuídos aos hidrogênios aromáticos tanto dos ligantes quanto das fenilas ligadas aos átomos de fósforo. Em ambos os casos, os sinais entre $\sim 7,0$ e $7,7$ ppm correspondem aos hidrogênios aromáticos presentes nas fenilas do grupo PPh_2 e as diferenças podem ser observadas nos sinais característicos de cada ligante. No complexo 3c, destaca-se um duplete em 6,57 ppm referente aos quatro hidrogênios do anel aromático diretamente ligado ao nitrogênio, além de um triplete em 7,0 ppm associado à fenila do outro ligante. Já no complexo 3d, surge um sinal adicional fora da região aromática: um singleto em $\sim 2,1$ ppm correspondente aos seis hidrogênios das metilas da p-toluidina. Além disso, os hidrogênios do anel aromático do ligante aparecem na região entre 6,45–6,81 ppm, enquanto os das fenilas ligadas ao fósforo se distribuem entre 7,4–7,7 ppm.^{96,102}

Portanto, enquanto ambos apresentam padrões semelhantes nos sinais aromáticos relacionados às fenilas PPh_2 , a diferença principal reside na presença do derivado da anilina no 3c e da p-toluidina no 3d, esta última marcada pelo sinal distinto de metila em baixa frequência ($\sim 2,1$ ppm).¹⁰²

Figura 57 - Espectros de RMN de ^1H dos complexos 3c (R= Ph) e 3d (R= p-tol) da série 3 em CD_3CN , 400 MHz).

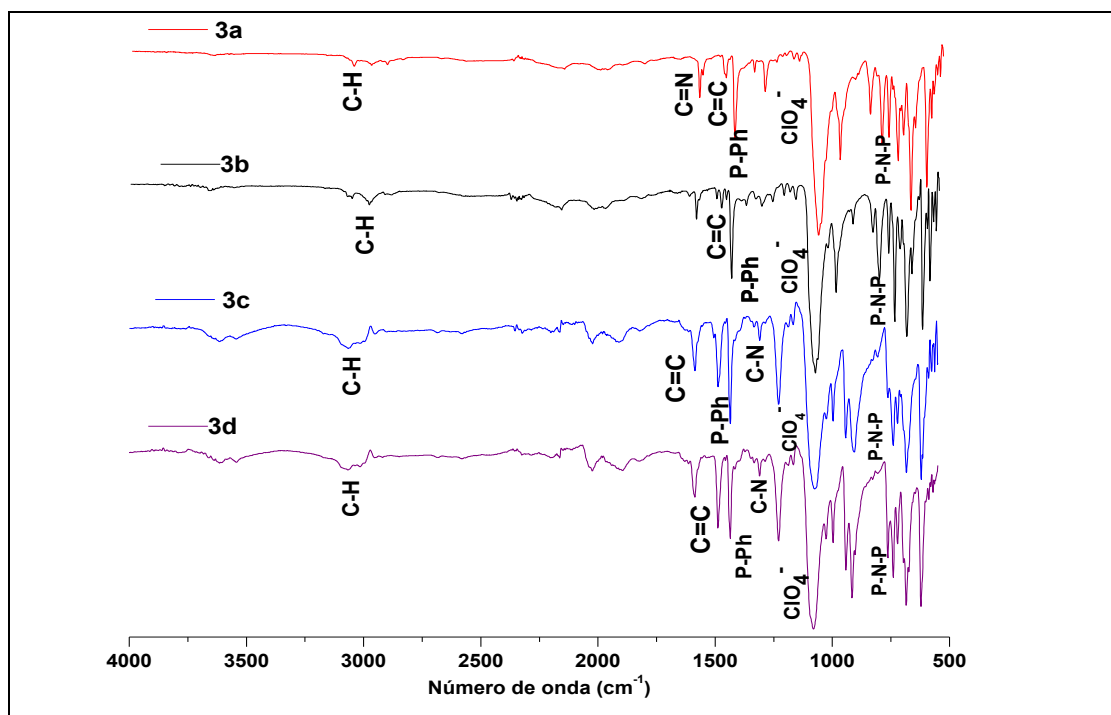


Fonte: próprio autor.

6.3.3 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho-(IV)

A técnica de espectroscopia vibracional na região do infravermelho (Figura 58) fornece informações complementares para a compreensão da estrutura dos compostos, identificação de grupos funcionais e possíveis ligações químicas presentes na molécula, com base nas bandas de absorção características de cada uma.¹⁴³

Figura 58 - Espectro Vibracional na região do infravermelho dos complexos de Níquel $[\text{Ni}(\text{PN}^{\text{R}}\text{P})_2]^{2+}$ a) R= CH₂Py; b) R= CH₂Ph; c) R= Ph; d) R= p-tol.



Fonte: próprio autor.

Os complexos (3a-3d) em estudo de modo geral apresentaram bandas semelhantes com poucas variações em suas frequências (Tabela 8). As bandas de fraca intensidade localizadas entre 3060 e 3080 cm^{-1} são referentes aos modos vibracionais de estiramento assimétricos da ligação $\nu_{\text{ass}}\text{C-H}$ dos anéis aromáticos.⁸³

Bandas de fraca intensidade também são observadas em 1475, 1480, 1490 e 1487 cm^{-1} para estes mesmos compostos atribuídos ao modo vibracional de alongamento da ligação $\nu\text{C}=\text{C}$ em anéis aromáticos. Já as bandas de intensidade média referentes aos modos vibracionais de estiramento $\nu\text{P-Ph}$ das fosfinas aromáticas são encontradas em 1437, 1438, 1436 e 1434 cm^{-1} .

Nos compostos 3c e 3d que possuem um átomo eletronegativo ligado diretamente ao carbono, o modo vibracional de estiramento da ligação $\nu\text{C-N}$ de fraca intensidade surge em 1312 e 1310 cm^{-1} . A diferença na frequência vibracional pode ser atribuída ao efeito doador de elétrons do grupo $-\text{CH}_3$ presente no complexo 3d.¹⁴³

A banda referente ao estiramento $\nu\text{C-P}$ em torno de 1045 -1089 cm^{-1} que aparece nos complexos da série 1 e no ligante livre em 1052-1096 cm^{-1} são encobertas nos complexos da série 3 devido ao surgimento do modo vibracional de estiramento assimétrico da ligação $\nu_{\text{ass}}\text{Cl-O}$.¹⁵⁹

O estiramento assimétrico $\nu_{\text{ass}}\text{PNP}$ surge nas regiões entre 830 e 915 cm^{-1} com deslocamento para regiões de maior frequência nos complexos 3a, 3c e 3d e com menor frequência para o complexo 3b em relação aos compostos da série 1. Talvez a presença de mais de um substituinte possa ser capaz de perturbar a vibração da molécula e causar deslocamentos.

83,90,106,143,159,160

Tabela 8 - Atribuição das bandas principais dos espectros FTIR (cm^{-1}) dos complexos 3a, 3b, 3c e 3d.

Principais atribuições	(3a) $\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Py}}\text{-P}$	(3b) $\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{-P}$	(3c) $\text{P-N}^{\text{Ph}}\text{-P}$	(3d) $\text{P-N}^{\text{P-tol}}\text{-P}$
$\nu_{(\text{ass})}\text{C-H}$	3062	3058	3075	3079
$\nu_{(\text{ar})}\text{C=C}$	1473	1480	1490	1487
$\nu\text{P-Ph}$	1437	1438	1436	1434
$\nu\text{C=N}$	1585	-	-	-
$\nu\text{C-N}$	-	-	1312	1310
$\nu_{\text{ass}}\text{Cl-O}$	1079	1077	1078	1081
νPNP	862	835	903	914

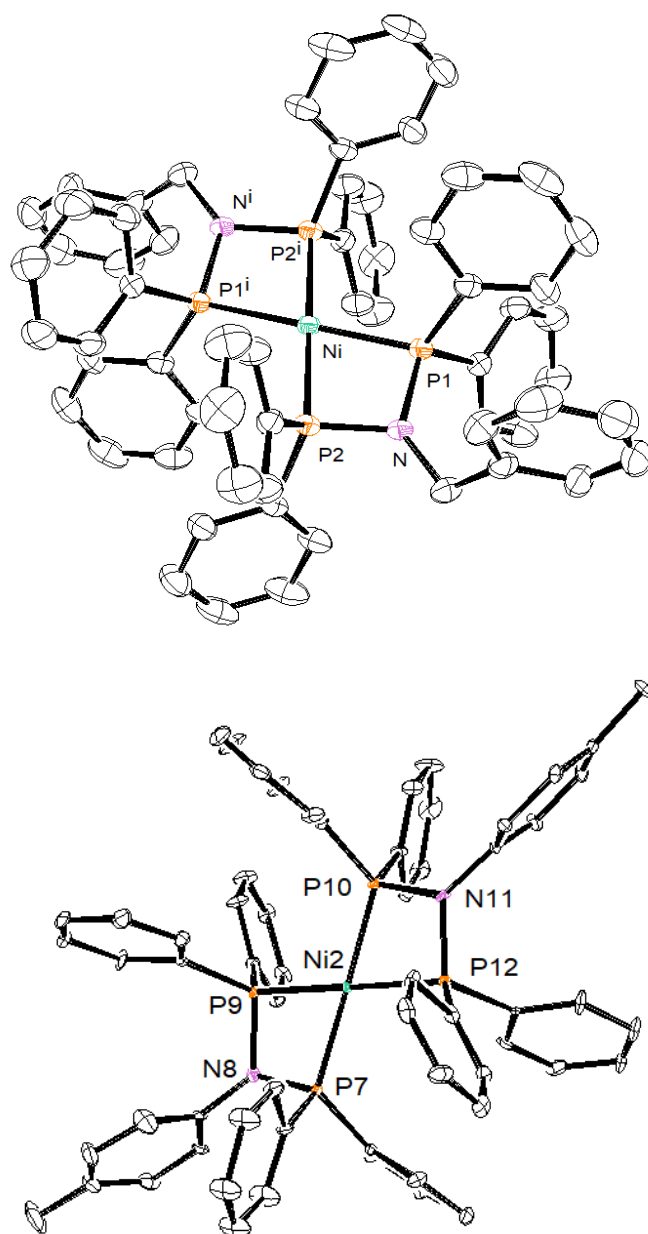
Fonte: próprio autor.

6.3.4 Difração de raios X

Os monocristais dos complexos de Ni(II) (3b e 3d) foram obtidos pela evaporação lenta de éter dietílico em soluções dos complexos em diclorometano. A determinação das estruturas moleculares por difração de raios X de monocristal revelou que ambos os compostos cristalizaram no sistema monoclinico, porém em grupos espaciais distintos: o complexo 3b cristalizou no grupo centrossimétrico $C2/c$ $3b \cdot CH_2Cl_2 \cdot 2ClO_4$, incorporando uma molécula de diclorometano e dois ânions perclorato na estrutura, enquanto o complexo 3d foi obtido no grupo não centrossimétrico $P2_1$ como $3d \cdot 2CH_2Cl_2 \cdot 2ClO_4$, contendo duas moléculas de diclorometano (Figura 59). Esta diferença na estequiometria dos solvatos, apesar das condições de cristalização semelhantes, evidencia a influência das variações nas disposições dos átomos no empacotamento cristalino e na estabilização da rede.¹⁶¹

A análise estrutural dos complexos 3b e 3d revela características fundamentais da química de coordenação do níquel (II) com ligantes difosfina rígidos. Ambos os complexos exibem uma geometria plano-quadrática distorcida em torno do centro metálico, conforme esperado para complexos de metais d^8 como o Ni(II).⁶ Esta geometria é confirmada pela observação de ângulos próximos a 180° ($180.00(2)$ em 3b e ~ 177.5 - 178.0° em 3d), que constituem uma característica desta geometria de coordenação.^{111,161}

Figura 59 - Representação ORTEP das estruturas obtidas por difração de raios-X para os complexos 3b e 3d (elipsóides com 30% de probabilidade). Hidrogênios e contra-íon foram omitidos para melhor visualização.



Fonte: próprio autor.

A precisão ligeiramente inferior nos parâmetros de ligação C-C observada para o complexo 3d (coletado a 100 K) pode estar relacionada a um maior grau de desordem nas moléculas de solvente aprisionadas, um desafio comum no refinamento de estruturas que contêm solventes voláteis, mesmo em temperaturas criogênicas.¹⁶¹

A distorção significativa em relação ao plano quadrático ideal manifesta-se principalmente através dos ângulos P-Ni-P de aproximadamente 73,5, valores consideravelmente inferiores ao ângulo ideal de 90°. Esta compressão angular pode ser uma consequência da rigidez estrutural e do pequeno ângulo de mordida (small bite angle)

característicos dos ligantes $\text{PN}^{\text{R}}\text{P}$, que forçam os átomos de fósforo a aproximarem-se no espaço de coordenação (Tabela 9).¹⁶²

Tabela 9 - Valores de distância e ângulos de ligação para os complexos 3b e 3d.

Distância de Ligação (Å)				Ângulo de Ligação			
3b		3d		3b		3d	
Ni—P(2)	2,1867(11)	Ni—P6	2,180(3)	P(2)1—Ni—P(2)	180,00(2)	P6—Ni—P3	177,54(13)
Ni—P(2)	2,1867(11)	Ni—P3	2,181(3)	P(2)1—Ni—P(1)	73,48(4)	P6—Ni—P1	104,26(12)
Ni—P(1)1	2,1913(11)	Ni—P1	2,182(3)	P(2)—Ni—P(1)	106,52(4)	P3—Ni—P1	73,44(11)
Ni—P(1)	2,1913(11)	Ni—P4	2,189(3)	P(2)1—Ni—P(1)	106,52(4)	P6—Ni—P4	73,72(11)
P(2)—N	1,696(4)	P4—N5	1,703(9)	P(2)—Ni—P(1)	73,48(4)	P3—Ni—P4	108,58(12)
P(1)—N	1,700(3)	P6—N5	1,706(10)	P(1)1—Ni—P(1)	180,0	P1—Ni—P4	177,95(13)
				P(2)—N—P(1)	100,90(18)	P4—N5—P6	100,5(5)

Fonte: próprio autor.

Os comprimentos de ligação Ni-P observados (2,180-2,191 Å) encontram-se dentro da faixa esperada para complexos quadrado-planares de Ni(II) com fosfinas terciárias. Estes valores são consistentemente mais longos do que os tipicamente observados em complexos tetraédricos de Ni(II), refletindo as diferenças na hibridização orbital (dsp^2 vs sp^3) e na ocupação eletrônica característica de cada geometria. As distâncias P-N de ~1.70 Å confirmam a natureza de fosfinoimina dos ligantes, com significativo caráter de dupla ligação, o que contribui para a rigidez estrutural observada.^{102,162}

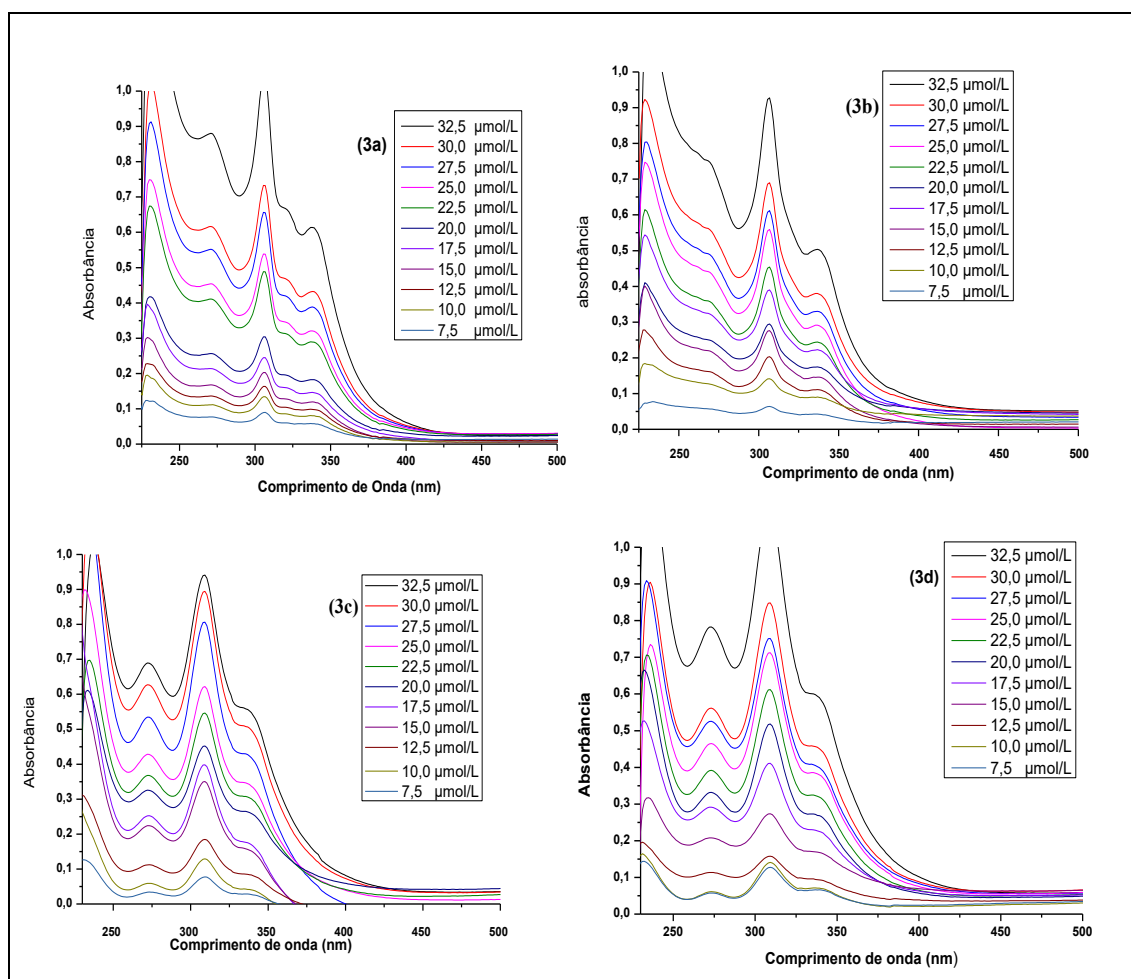
A análise estrutural revela um significativo deslocamento do centro metálico em relação ao plano onde se encontram os quatro átomos de fósforo. A magnitude desse deslocamento (cerca de 2,18 Å) sugere uma forte distorção da geometria de coordenação. Este desvio, comum em complexos com ângulos de mordida pequenos, representa um auxílio à tensão estérica e eletrônica imposta pela geometria distorcida.^{5,36,163}

A diferença nos grupos espaciais observada (3b em C2/c vs 3d em P2_1) mostra que o complexo 3d pode apresentar a propriedade de polimorfismo (mais de uma forma). Esta divergência no empacotamento cristalino pode ser atribuída às diferentes temperaturas de coleta de dados (296 K vs 100 K). A temperatura criogênica utilizada para 3d frequentemente permite a estabilização de polimorfos metaestáveis através do "congelamento" de arranjos moleculares. A maior densidade de 3d (1,487 vs 1,420 g/cm³) sugere um empacotamento molecular mais eficiente, possivelmente facilitado pela contração térmica da rede cristalina a baixas temperaturas.^{164,165}

6.3.5 Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta e visível-UV-VIS

Para os complexos sintetizados, realizamos análises de espectroscopia de absorção na região do ultravioleta e visível com o intuito de compreender as transições eletrônicas e a estrutura dos complexos, fornecendo *insights* sobre suas propriedades ópticas e possíveis aplicações dos complexos de níquel da série 3. Os experimentos foram feitos em diclorometano partindo de uma solução mãe de concentração $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol. L}^{-1}$ a temperatura ambiente e diluída para as concentrações descritas na (Figura 60).

Figura 60 - Espectro de absorção na região do ultravioleta e visível dos complexos de níquel (II) da série 3 em diclorometano concentração variando de 7,5-32,5 μmolL^{-1} .



Fonte: próprio autor.

A presença de bandas de alta absortividade molar no ultravioleta e bandas d–d relativamente fracas no visível é sugestiva de geometria quadrado-planar, porém não pode ser considerada um critério absoluto, pois a intensidade das transições depende também da simetria e da natureza dos ligantes. Isso ocorre porque as transições de transferência de carga são permitidas pela regra de Laporte e têm $\epsilon \gtrsim 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, enquanto as

transições d-d em geometrias centrossimétricas são proibidas por Laporte e apresentam valores de ϵ baixos ($\leq 100\text{--}200 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).¹⁶⁶ Desta forma, os complexos em estudo revelaram transições em duas regiões do espectro de absorção referentes principalmente às transições intraligantes e de transferência de carga.

Todos os complexos sintetizados apresentaram até seis bandas no espectro de absorção com perfis semelhantes entre si, sugerindo que os compostos possuem estruturas eletrônicas similares. Além disso, mostra algumas variações nas intensidades e deslocamentos das bandas como mostra a (Tabela 10). Assim, nos complexos 3a, 3b, 3c e 3d foi possível observar que as bandas de absorção intensas localizadas na região de maior energia possuem máximos entre 274,5-227,5 nm que correspondem às transições intra-ligantes (IL) $\pi \rightarrow \pi^*$, essas transições são provenientes de grupos aromáticos presentes no ligante PNP. Em torno de 340,5-306 nm se encontram as bandas referentes às transferências de cargas do metal para o ligante (MLCT) $d \rightarrow \pi^*$, essas transferências ocorrem geralmente quando o ligante possui orbital π^* de baixa energia. As bandas de transições do tipo d-d não foram observadas nos complexos da série 3, isso pode ter ocorrido devido à baixa intensidade das mesmas na região do visível causado talvez por uma sobreposição das bandas de transferência de carga ou pela alta simetria do sistema.^{83,103,143,167}

Tabela 10 Valores e atribuição do máximo de absorbância dos complexos de níquel (II) da série 3.

Complexos de níquel (II) série 3*	Banda (nm)	Coefficiente de absortividade molar (ϵ) L.cm ⁻¹ . mol ⁻¹	Atribuição
(3a)	270, 234 e 228 nm	$1,26 \times 10^4$, $1,79 \times 10^4$ e $1,81 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$
	340 e 307 nm	8×10^3 e $1,41 \times 10^4$	$d \rightarrow \pi^*$
(3b)	274, 233 e 230 nm	$3,90 \times 10^4$, $3,76 \times 10^4$ e $2,10 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$
	341, 322 e 307 nm	$1,44 \times 10^4$, $1,57 \times 10^4$ e $2,40 \times 10^4$	$d \rightarrow \pi^*$
(3c)	274, 233 e 230 nm	6×10^3 e $1,64 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$
	341 e 310 nm	$6,90 \times 10^3$ e $1,40 \times 10^4$	$d \rightarrow \pi^*$
(3d)	274 e 230 nm	$5,80 \times 10^3$ e $2,62 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$
	340 e 308 nm	4×10^3 e $1,29 \times 10^4$	$d \rightarrow \pi^*$

Fonte: próprio autor.

6.3.6 Condutividade molar

A condutometria foi empregada para identificar o tipo de eletrólito nos complexos da série 3. As medidas foram feitas em soluções a 1×10^{-3} mol L⁻¹, em temperatura ambiente, com tempos de análise variando entre 5 e 420 minutos conforme o solvente utilizado. Inicialmente, o diclorometano foi escolhido como solvente devido às suas características: baixa polaridade, viscosidade reduzida, boa solubilização dos compostos e ausência de coordenação com os complexos. No entanto, os resultados obtidos não corresponderam ao esperado. Os valores de condutividade sugeriram a formação de eletrólitos 1:1 (faixa de $12\text{-}77 \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$), enquanto eletrólitos 2:1 geralmente apresentam valores entre $126\text{-}128 \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$, conforme descrito na literatura.^{154,157}

Segundo Velho (2006), o diclorometano possui uma baixa constante dielétrica, o que limita sua utilidade nessa caracterização. No entanto, tem a vantagem de não ser um solvente coordenante, ou seja, suas moléculas não competem com os ligantes pelos sítios de coordenação do metal. Por outro lado, essa baixa constante dielétrica pode reduzir sua capacidade de separar cargas opostas em complexos com íons volumosos, pois não consegue solvatá-los

completamente. Isso favorece a formação de pares iônicos, o que pode ter ocorrido com as espécies estudadas, como mostra a (Tabela 11) a seguir.

Tabela 11- Valores de condutividade molar e proporção de eletrólitos dos complexos da série 3 em DCM a temperatura ambiente e concentração $1,0 \times 10^{-3}$ mol. L⁻¹.

$\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$				
Tempo 05(min)	3a	3b	3c	3d
1º Leitura	45,37	40,51	32,50	24,11
2º Leitura	44,90	41,01	32,02	26,61
3º Leitura	44,83	42,30	32,00	27,08

Fonte: próprio autor.

Para contornar esse problema, optamos pelo DMSO como solvente alternativo, devido à sua maior polaridade e capacidade de solubilização imediata dos complexos - embora apresente risco de coordenação. Ao adicionar o DMSO aos complexos (amarelos no estado sólido), observou-se: dissolução instantânea, formação de soluções vermelho-alaranjadas e descoloração progressiva ao longo do tempo, lentamente para (3a e 3b) e com maior rapidez para os complexos (3c e 3d), ficando incolores em minutos. Este comportamento sugere alta reatividade dos complexos com DMSO no período entre 15 e 4320 min, como mostra a (Tabela 12). Ao examinar os dados, percebeu-se que os íons em solução se comportavam como eletrólitos 2:1 (faixa de $54-110 \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$), neste solvente. Sugere-se, porém, que a elevada interação com os complexos indica aparentemente a formação de novas espécies ou a degradação do composto.

Tabela 12 - Valores de condutividade molar dos complexos da série 3 em DMSO (5 min a 72h) a temperatura ambiente e concentração $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol. L}^{-1}$

Tempo (Min)	$\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$			
	3a	3b	3c	3d
5	72,24	59,29	60,24	58,72
15	76,34	64,43	*65,36	63,35
45	80,46	65,64	*59,79	*59,07
80	74,65	60,90	*64,63	*63,64
1080	*78,01	*65,75	*64,87	*63,70
1440	*73,74	*62,22	*63,71	*60,72
2880	*77,34	*64,28	*58,18	*62,91
4320	*75,19	*60,55	*60,44	*60,71

*Tempo em que cada complexo mudou de cor totalmente (cor original: laranja avermelhado, cor ao longo do tempo: totalmente incolor)

Fonte: próprio autor.

Optou-se então pela acetonitrila (Tabela 13), devido às suas propriedades intermediárias: polaridade entre DMSO e diclorometano, baixa viscosidade e alta constante dielétrica - características que favorecem a solvatação iônica e inibem a formação de pares iônicos. Adicionalmente, sua menor capacidade doadora em comparação ao DMSO reduz potenciais interações coordenantes. Dessa forma, as análises realizadas em 5 min e 180 min mostraram condutividade condizente com eletrólitos 2:1 ($162\text{-}345 \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$) conforme esperado. As pequenas variações observadas podem refletir a estabilização iônica ao longo do tempo desses íons. Além do mais, apesar de ser coordenante, a acetonitrila não causou alterações físico-químicas detectáveis por RMN de $^3\text{P}\{^1\text{H}\}$.

Tabela 13 - Valores de condutividade molar dos complexos da série 3 em acetonitrila (5 e 180 min) a temperatura ambiente e concentração $1,0 \times 10^{-3}$ mol. L⁻¹

$\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$					
Tempo (min)	Leitura	3a	3b	3c	3d
05	1°	322,0	309,2	322,8	406,4
05	2°	319,1	300,7	322,0	398,1
05	3°	314,0	300,4	316,1	395,4
05	1°	309,7	294,0	309,4	332,7
05	2°	308,6	292,3	306,8	330,2
05	3°	305,8	286,4	305,1	336,8

Fonte: próprio autor.

6.4 ESTUDOS DO PERFIL REDOX DOS COMPLEXOS 3a E 3b A PARTIR DE ANÁLISES DE VOLTAMETRIA CÍCLICA

Os complexos 3a e 3b foram submetidos à voltametria cíclica para investigar seu comportamento eletroquímico e elucidar os eventuais processos químicos associados às etapas redox.

O estudo eletroquímico dos complexos 3a e 3b foi realizado por voltametria cíclica com uma configuração de três eletrodos. A célula eletroquímica foi composta por um eletrodo de trabalho (platina), um contraeletrodo (fio de platina) e um eletrodo de referência (Ag/AgCl). A solução de acetonitrila com PTBA usado como eletrólito na concentração de 0,1 molar sob atmosfera inerte de nitrogênio (para a retirada de oxigênio do meio), à temperatura ambiente, foi adicionada à célula eletroquímica. Em seguida aplicou-se a velocidade de varredura para o pico anódico variando de 25 a 300 mV s⁻¹ com o intuito de verificar se os processos eletroquímicos que ocorrem nesses complexos são reversíveis ou irreversíveis. Ferroceno foi adicionado ao final dos experimentos e serviu como padrão interno para referência do potencial. Sendo os potenciais medidos utilizando o par redox Fc/Fc⁺ calibrado para 0,097 V.¹⁶⁸

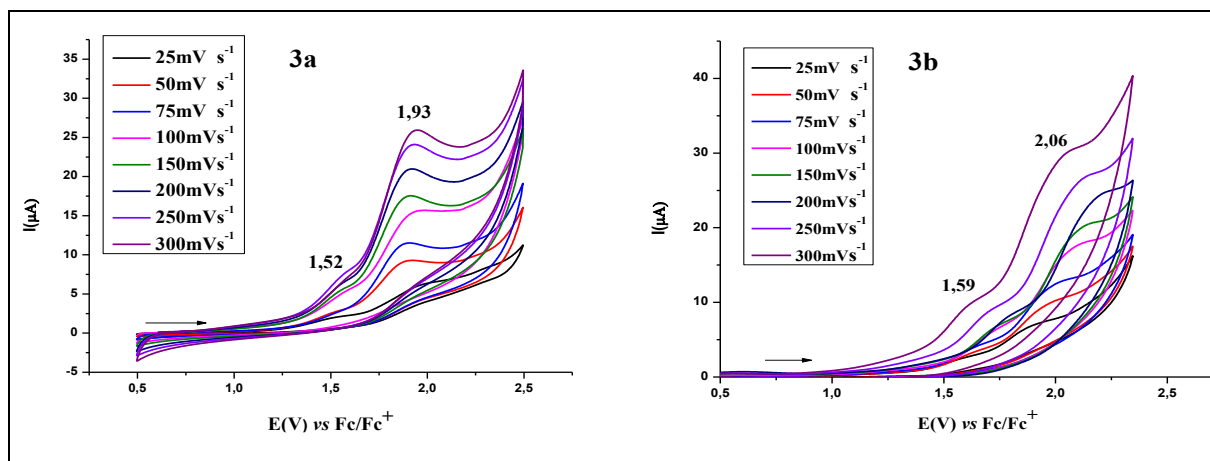
Os complexos 3a e 3b exibiram a presença de dois processos anódicos irreversíveis, para ambos os complexos, isso é um forte indicativo de que as oxidações envolvem reações químicas rápidas que consomem as espécies oxidadas geradas no eletrodo (Figura 61) e esquema 6. A verificação de um processo irreversível pode ser examinada acompanhando o aumento da velocidade de varredura, pois o pico de oxidação se desloca para potenciais mais

positivos. Isto ocorre porque a reação química tem menos tempo para ocorrer, exigindo um potencial maior para que a oxidação (que é agora mais "reversível" cineticamente) aconteça em uma taxa significativa.¹⁶⁹

A atribuição mais plausível para esses processos é que ambos estejam centrados no ligante PNP, uma vez que a natureza dicatiônica dos complexos em questão torna o centro metálico mais deficiente em elétrons, fazendo com que o HOMO apresente significativa contribuição do ligante. Uma evidência adicional que corrobora essa atribuição está nos potenciais de oxidação observados: 1,42 V e 1,93 V para 3a e 1,59 V e 2,06 V para 3b. A diferença de +70 mV e +130 mV nos valores de potencial de pico anódico 1 (E_{pa1}) e potencial de pico anódico 2 (E_{pa2}) entre os complexos 3a e 3b indica que o substituinte (R) no complexo 3b dificulta sua oxidação em relação ao 3a. Em outras palavras, o complexo 3b é mais difícil de oxidar do que o 3a, em função de um efeito eletrônico do ligante PNP, cuja fosfina deriva da amina menos básica ($pK_a = 9,3$ para benzilamina e 8,8 para picolilamina). Para confirmar essa atribuição, seria necessário um estudo dos perfis eletroquímicos dos ligantes livres, bem como uma investigação teórica computacional para melhor compreender a energia e a composição dos orbitais de fronteira desses complexos.^{168,170}

O segundo processo de oxidação, observado em potenciais ainda mais positivos (+1,93 V para 3a e +2,06 V para 3b), pode ser atribuído a uma oxidação irreversível do ligante PNP. A elevada diferença de +130 mV no potencial entre os complexos 3a e 3b confirma que este processo possa estar centrado no ligante, pois uma modificação no substituinte (R) altera significativamente a densidade eletrônica do sistema do ligante, afetando a oxidação.^{168,171}

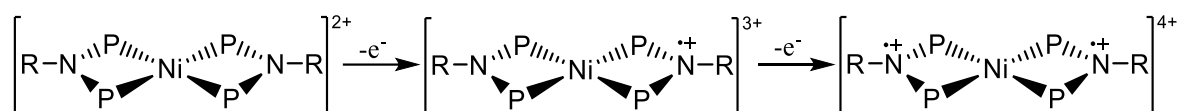
Figura 61 - Voltamogramas cíclicos do complexo 3a e 3b (13,5 mg, $3,2 \times 10^{-3}$ mol. L^{-1}) em PTBA 0,1 mol. L^{-1} em CH_3CN vs Fc/Fc^+ ; em diferentes velocidades de varredura a 25°C. $E_{1/2}^+ = 0,097$ V



Fonte: próprio autor.

Além disso, o estudo de voltametria cíclica dos complexos de níquel (II) demonstrou um processo com corrente de pico anódico de 1,42 V para 3a e 1,59 V para 3b que pode ser atribuído à oxidação $\text{Ni(II)} \rightarrow \text{Ni(III)}$. Já o segundo pico de oxidação irreversível em cerca de +1,93 V para 3a e +2,06 V para 3b. Já o segundo processo, irreversível, observado em aproximadamente +1,93 V (3a) e +2,06 V (3b), sugere a oxidação do segundo ligante, que, por sua vez, promove a oxidação do metal de $\text{Ni(III)} \rightarrow \text{Ni(IV)}$. Ambos os eventos redox, portanto, possuem caráter predominantemente centrado no ligante. A elevada carga atribuída sugere que, em complexos de níquel em meio contendo o íon perclorato ou como contra-íon em sua estrutura, há a possibilidade de o mesmo atuar como ânion suporte, interagindo fracamente com o centro metálico, contribuindo assim para estabilizar a carga do complexo, como mostra o mecanismo proposto a seguir.¹⁷²

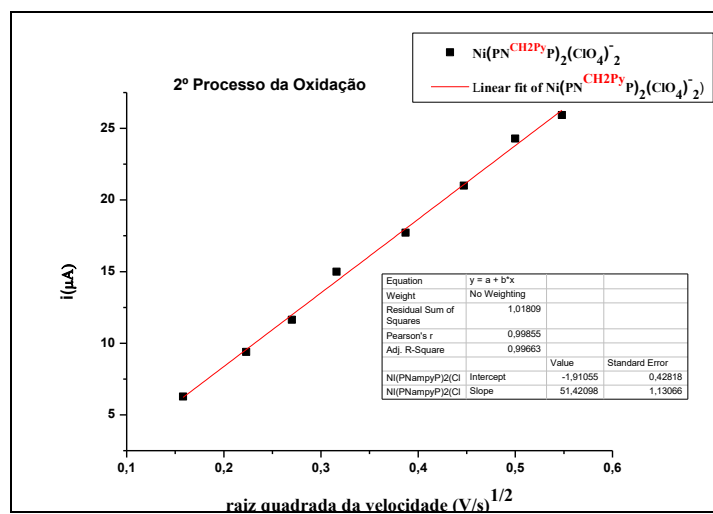
Esquema 6 - Proposta do processo de oxidação centrada no ligante



Fonte: próprio autor.

Para elucidar o mecanismo de controle dos processos eletroquímicos, foi construído um gráfico da corrente de pico (i_p) em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ($\sqrt{v}$) (Figura 62). A obtenção de uma relação linear do coeficiente de determinação ($R^2 = 0,996$), cuja reta intercepta a origem, indica que a corrente é limitada predominantemente pela difusão das espécies eletroativas até a superfície do eletrodo. Este comportamento é consistente com a equação de Randles-Sevcik e confirma que os processos redox para os complexos 3a e 3b são controlados por difusão, pois os processos são dependentes de fatores externos como temperatura e agitação.¹⁷³

Figura 62 - Corrente de pico anódica em função da raiz quadrada da velocidade do complexo 3a.

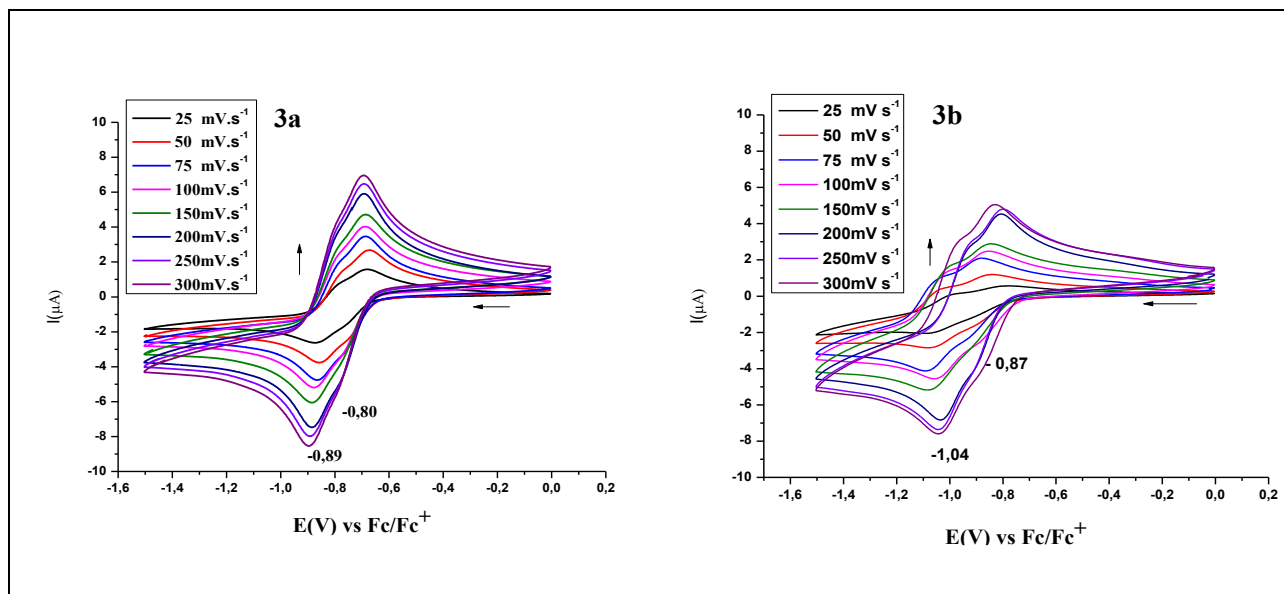


Fonte: próprio autor.

O complexo 3a já foi reportado na literatura, inclusive sua estrutura elucidada pela técnica de raio X de monocristal. Xiao, Z, 2020, um dos autores do artigo, compara o perfil redox de complexos de níquel e cobalto contendo ligantes do tipo PNP aplicando-os como potenciais eletrocatalisadores, despertando nosso interesse em investigar as propriedades eletroquímicas em complexos dessa natureza.¹⁰²

As análises de voltametria cíclica realizadas para os complexos (3a e 3b) evidenciam que estes complexos, compartilham a característica de exibir dois processos de redução correspondentes à mesma reação redox de Ni(II) para Ni(I), ocorrendo em dois isômeros geométricos distintos em equilíbrio dinâmico: o isômero tetraédrico (Td), que se reduz em potencial menos negativo, e o isômero plano quadrático (QP), mais estável termodinamicamente, mas que requer um potencial mais negativo para redução. Essa observação está de acordo com dados reportados na literatura para espécies análogas (Figura 63).¹⁰²

Figura 63 - Voltamograma cíclico do complexo 3a e 3b ($3,2 \times 10^{-3}$ mol. L^{-1}) em PTBA 0,1 mol. L^{-1} em CH_3CN vs Fc/Fc^+ ; velocidade de varredura $100 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$ a 25°C . $E_{1/2} Fc/Fc^+ = 0,097 \text{ V}$



Fonte: próprio autor.

O complexo 3a, com o ligante 2-picolil, apresentou dois potenciais de redução devido provavelmente à isomerização geométrica. O mais positivo -0,80 V para Td e -0,79 V para QP (Tabela 14). A geometria plana quadrática é a estrutura observada em estado sólido e a separação (ΔE) entre as duas geometrias é de apenas 90 mV.^{102,106} O complexo 3b, com o ligante benzil, também apresentou dois potenciais de redução, um em -0,93 V equivalente à geometria Td e o outro em -0,94 V equivalente à geometria QP, e a separação entre eles é maior por volta de 160 mV.^{102,106}

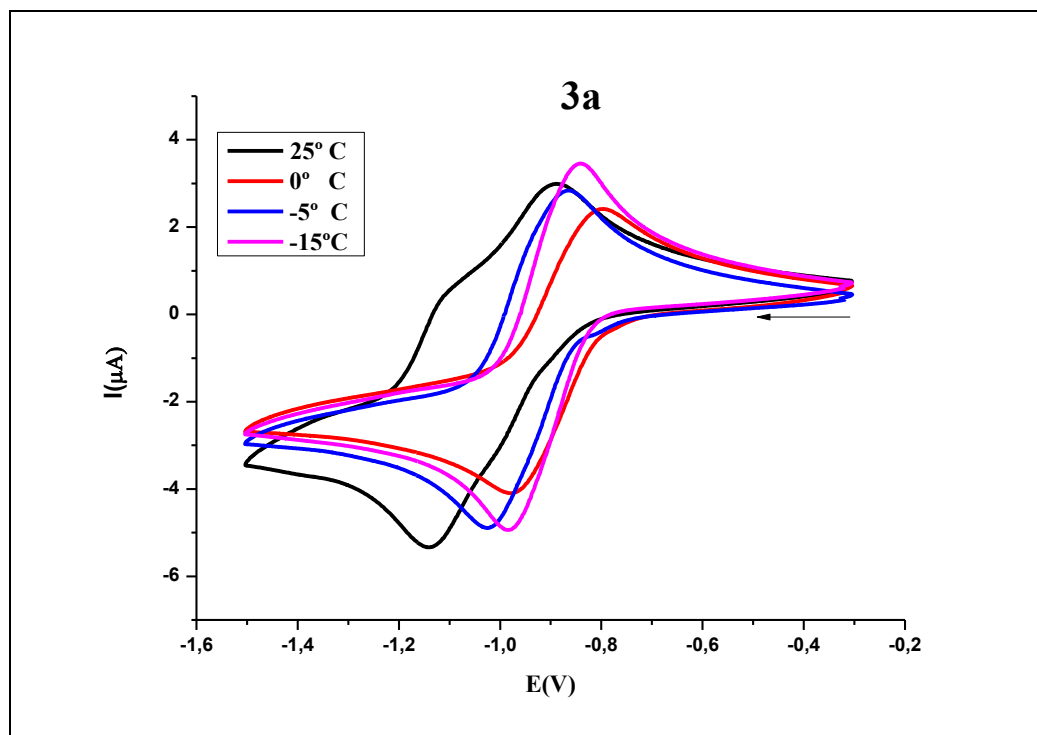
Tabela 14 - Dados eletroquímicos dos complexos 3a e 3b em acetonitrila.

Complexos	1 $E_{1/2}$ (Td)	2 $E_{1/2}$ (QP)	E_{Pa1}	E_{Pa2}
3a	-0,80	-0,79	1,52	1,93
3b	0,93	-0,94	1,59	2,06

Fonte: próprio autor.

Inicialmente, pode-se inferir que os dois processos de redução observados estejam relacionados aos pares redox sucessivos Ni^{2+}/Ni^+ e Ni^+/Ni^0 . No entanto, essa atribuição foi descartada devido à pequena diferença de potencial observada ($< 300 \text{ mV}$) entre os dois eventos, considerada insuficiente para tais processos consecutivos. Para elucidar a natureza desses processos, experimentos eletroquímicos em baixa temperatura foram realizados (Figura 64).

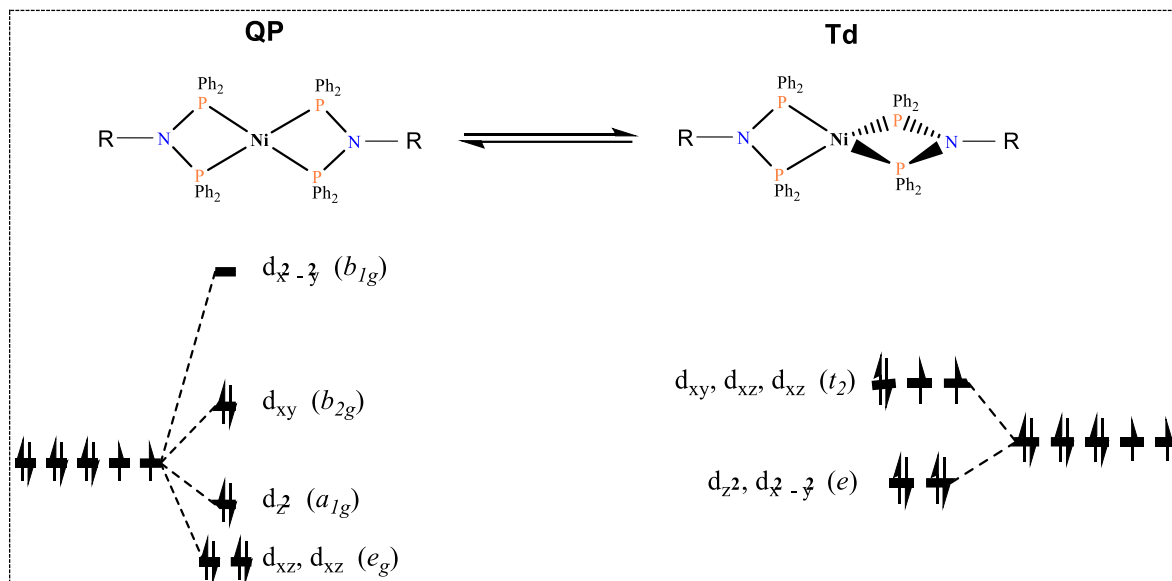
Figura 64 - Voltamograma cíclico do complexo 3a (13,5 mg, $3,2 \times 10^{-3}$ mol. L⁻¹) em PTBA 0,1 mol. L⁻¹ em CH₃CN vs Ag/AgCl; velocidade de varredura 100mV. s⁻¹. $E_{1/2} \text{Fc/Fc}^+ = 0,097$ V



Fonte: próprio autor.

Após a variação de temperatura entre 0 °C e -15 °C (Figura 64), observou-se que o primeiro processo de redução foi suprimido ao avançar para temperaturas mais negativas. Esse comportamento indica que a espécie mais estável em solução é a plana quadrática, referente ao segundo processo. Tal observação está de acordo com a ordem energética dos orbitais em campo tetraédrico ou plano quadrático. Segundo a TCC (Teoria do Campo Cristalino) a energia dos orbitais d vazios em sistemas plano quadráticos é muito maior do que no ambiente tetraédrico. A relação entre o nível de energia para aceitar o elétron e o potencial redox mostra que o orbital de energia mais alta requer um potencial mais negativo para a redução, com isso a geometria Td será mais fácil de ser reduzida do que o isômero QP. Além disso, conforme citado na introdução desse trabalho, complexos de níquel tetracoordenados podem assumir tanto a geometria tetraédrica quanto plano quadrática e em solução pode haver um equilíbrio entre essas duas espécies, uma vez que a barreira energética para esse equilíbrio é bem baixa, variando de 4 a 12 kJ mol⁻¹ a 298 K conforme reportado na literatura.^{43,173,174}

Esquema 7- Equilíbrio entre isomerização geométrica dos complexos de níquel 3a e 3b em QP e Td e seus respectivos orbitais de energia.



Fonte: próprio autor.

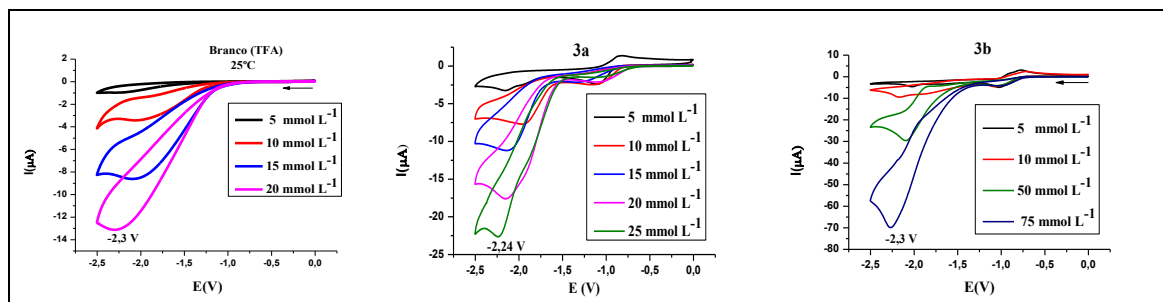
6.4.1 Estudos preliminares da atividade eletrocatalítica dos complexos (3a e 3b) em meio ácido (trifluoroacético)

A atividade eletrocatalítica dos complexos 3a e 3b foi avaliada utilizando ácido trifluoroacético (TFA) em CH₃CN como fonte de prótons. Conforme mostrado na (Figura 65), observa-se um aumento na corrente catalítica (i_{cat}) em -2,23 e -2,24V versus Fc/Fc⁺ para os complexos 3a e 3b respectivamente, após adições sucessivas de CF₃COOH (de 5 a 25,00 micromolar para 3a e 5 a 75 mM para 3b). Para os dois complexos, a corrente de pico aumenta com o aumento da concentração de ácido na solução. Esse aumento de corrente em ambos os casos pode ser atribuído à liberação de H₂ a partir da redução catalítica de prótons que nesse caso podem ser atribuídas às espécies de Ni(I)/Ni(0) devido à presença do mecanismo de reação em que o próton e o elétron são transferidos simultaneamente (PCET), além disso nota-se a existência de um outro processo sendo formado em potenciais mais baixos fora da faixa de leitura estudado.^{102,106}

É possível notar que o complexo 3a leva a um aumento da corrente de pico catódico mesmo em menores concentrações de TFA e essa maior eficiência catalítica pode ser atribuída à presença do substituinte 2-picolil na estrutura do ligante PN^RP. Estudos indicam que a presença de uma base auxiliar pode facilitar o mecanismo de liberação de hidrogênio a partir da protonação do ligante e favorecer a formação da espécie M-H que irá posteriormente reagir

com H^+ formando H_2 e regenerando a espécie de $Ni(II)$.¹⁰² Experimentos adicionais precisam ser realizados para confirmar o potencial catalítico e o mecanismo da eletrocatalise, mas os resultados preliminares indicam que os complexos são promissores para essa aplicação e que os ligantes podem ter papel fundamental no processo.¹⁷⁵

Figura 65 - Voltamograma cíclico do branco do ácido trifluoroacético e dos complexos da série 3 (3a e 3b), (13,5 mg, $3,2 \text{ mmol L}^{-1}$) em PTBA na presença de ácido trifluoroacético ($5\text{-}75 \text{ mmol L}^{-1}$).



Fonte: próprio autor.

A análise dos dados eletroquímicos revela ainda que a liberação de hidrogênio (H_2) a partir do ácido trifluoroacético é possível mesmo na ausência dos complexos 3a e 3b; contudo, este processo é extremamente lento quando comparado à presença dos catalisadores. Esta observação confirma que a redução de H^+ do ácido puro no eletrodo possui uma alta barreira cinética, que é significativamente reduzida na presença dos catalisadores de níquel.

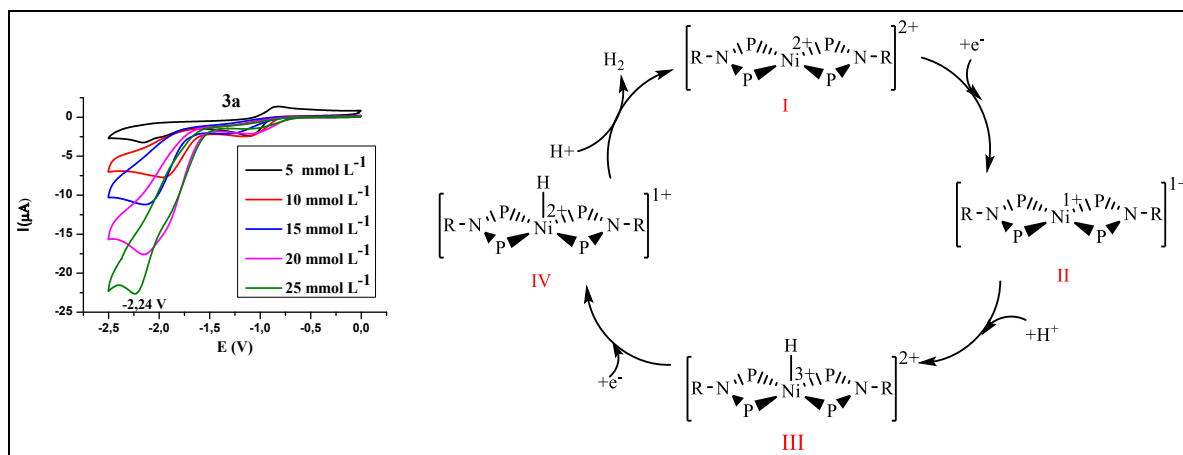
A natureza catalítica do processo nos compostos é robustamente evidenciada pela regeneração do catalisador, observada durante a aplicação da voltametria cíclica em meio ácido. A presença e a manutenção do catalisador ao longo de sucessivas adições de ácidos demonstram que as espécies ativas são continuamente regeneradas ao final de cada ciclo catalítico, sem sofrer degradação ou desativação dos catalisadores sob as condições do experimento.

Além disso, os experimentos realizados em diferentes concentrações do ácido confirmam que à medida que a concentração de ácido aumenta no meio, a taxa de liberação de hidrogênio se acelera consideravelmente. Este comportamento é uma indicação de que os complexos podem atuar como mediadores eficientes para a transferência de elétrons e prótons simultâneos, facilitando a formação da molécula de H_2 .¹⁰² O mecanismo catalítico proposto a seguir mostra a redução e regeneração dos complexos em quatro etapas (Figura 66).

O ciclo catalítico redox inicia-se com a redução da espécie $Ni(II)$, que perde um elétron e se converte em $Ni(I)$. Em seguida, $Ni(I)$ sofre adição oxidativa, formando a espécie hidreto de alto estado de oxidação $Ni(III)\text{-}H$. Esta espécie é então reduzida, resultando no hidreto

Ni(II)–H. Finalmente, o hidreto de Ni(II) reage com um próton do meio ácido, liberando H₂ e regenerando a forma inicial Ni(II) do catalisador.

Figura 66 - Ciclo catalítico proposto para os complexos da série 3 (3a e 3b) usando ácido trifluoroacético como fonte de prótons.



Fonte: próprio autor.

6.4.2 Conclusão

Os ligantes e os complexos das séries 1, 2 e 3 foram sintetizados com sucesso e alto rendimento. A formação das espécies foi confirmada por meio de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ e RMN de ^1H para todos os ligantes e complexos. Além disso, as estruturas dos complexos das séries 1 e 3 (3b e 3d) foram determinadas por difração de raios X de monocristal, validando as estruturas propostas.

Os complexos neutros da série 1 exibiram atividade citotóxica seletiva contra as células tumorais e ampla seletividade em relação às células saudáveis. Os resultados citotóxicos desses complexos e a seletividade se mostraram muito superiores ao fármaco de referência, a cisplatina. Sendo que os complexos 1a e 1b foram os que se mostraram mais ativos contra as linhagens tumorais B16F10 (melanoma) e A549 (carcinoma pulmonar), respectivamente, com toxicidade insignificante ou ausente em queratinócitos saudáveis (HaCat), demonstrando seu potencial como candidatos promissores para terapia anticâncer.

Estudos em solução mostraram que o complexo 1b sofre autoionização espontânea em DMSO, gerando uma nova espécie pentacoordenada estável $[\text{NiCl}(\text{Ph}_2\text{P}-\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{PPh}_2)_2]^+$, cuja formação foi confirmada por ESI-MS e monitorada por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. Essa espécie é estável por pelo menos 48 horas e, juntamente com o NiCl_2 formado no processo, pode talvez ser responsável pela atividade biológica observada. Destaca-se também que a reação entre

$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e o ligante $\text{Ph}_2\text{P}-\text{N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}-\text{PPh}_2$ em DMSO produz exclusivamente esse complexo monocatiônico.

O surgimento da nova espécie em solução a partir do complexo 1b em DMSO possibilitou a síntese dos complexos da série 2 em estado sólido. A caracterização por RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ e a condutividade em acetonitrila confirmaram que o sinal em aproximadamente 57,1 ppm pertence à espécie pentacoordenada monocatiônica com fórmula geral $[\text{NiCl}(\text{Ph}_2\text{P}-\text{N}^{\text{R}}-\text{PPh}_2)_2]^+$ e não à forma dicatiônica $[\text{Ni}(\text{Ph}_2\text{P}-\text{N}^{\text{R}}-\text{PPh}_2)_2]^{2+}$.

A síntese dos complexos da série 3 é simples e a precipitação no meio reacional confere a estes compostos elevado rendimento. Além disso, as caracterizações realizadas para esta classe de compostos mostram a pureza e confirmam a obtenção dos complexos de fórmula geral $[\text{Ni}(\text{PN}^{\text{R}}\text{P})_2](\text{ClO}_4)_2$.

Análises de difração de raios X de monocristal confirmam que as estruturas obtidas apresentam geometria plana quadrática distorcida e o complexo 3d ao cristalizar no grupo espacial P2_1 pode apresentar a propriedade de polimorfismo.

Ensaio de voltametria cíclica mostram que os complexos 3a e 3b coexistem em equilíbrio em solução entre as formas geométricas tetraédricas e planas quadráticas, tal equilíbrio foi constatado pela observação de dois processos de redução com uma pequena diferença de potencial entre eles. No entanto, tais processos de redução são sensíveis a variações na temperatura indicando que o complexo plano quadrático é o mais estável.

A aplicação eletrocatalítica preliminar em meio ácido para a produção de hidrogênio dos compostos aponta que os complexos em estudo são potenciais eletrocatalisadores por apresentarem aumento da corrente de pico anódico na presença de ácido trifluoroacético indicando a liberação de H_2 a partir da redução catalítica de prótons a partir do mecanismo de PCET.

A liberação de H_2 em meio ácido ocorre mesmo sem a presença dos catalisadores. No entanto, na presença dos catalisadores 3a e 3b, o processo é significativamente mais rápido; isso demonstra que as espécies produzidas são continuamente regeneradas ao final de cada ciclo catalítico, pois não são degradadas ou desativadas durante a voltametria cíclica.

Os resultados reforçam ainda o papel dos ligantes difenilfosfinoamina como plataformas versáteis para o desenvolvimento de metalofármacos e para a utilização como possíveis catalisadores para a produção de energia renovável. A versatilidade desses ligantes é potencializada com o uso de metais de transição como o níquel, que possui variados estados de

oxidação, além de ser considerado economicamente vantajoso por ser barato e abundante na crosta terrestre.

PERSPECTIVAS

Realizar a caracterização completa dos complexos pentacoordenados no estado sólido com fórmula geral $[\text{NiClPh}_2\text{P-N}^{\text{R}}\text{-PPh}_2]^{2+}$.

Investigar a estabilidade dos complexos pentacoordenados em solventes coordenantes (como DMSO, acetonitrila e água) e sua viabilidade em ensaios biológicos, visando correlacionar diretamente essas espécies com os efeitos anticâncer observados na série 1.

Fazer os ensaios biológicos dos complexos dicatiônicos para verificação da atividade citotóxica e eventuais comparações com os complexos das séries 1 e 2.

Analisar por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ e RMN de ^1H as espécies formadas nos complexos da série 3 quando em contato com DMSO, observadas após a mudança de cor das soluções durante a condutividade.

Estudo eletroquímico dos complexos e cálculo DFT para identificação dos processos químicos, atribuição dos sítios redox e possíveis mudanças de geometria dos complexos das séries 1, 2 e 3.

REFERÊNCIAS

1. HABASHI, F. A **History of Nickel**. 2015.
<https://www.researchgate.net/publication/285505141>
2. BUXTON, S. et al. Concise review of nickel human health toxicology and ecotoxicology. **Inorganics**, Basel, v. 7, n. 7, 2019. DOI: 10.3390/inorganics7070089.
3. SONG, X. et al. Molecular mechanisms of nickel induced neurotoxicity and chemoprevention. **Toxicology**, Clare, v. 392, p. 47-54, 2017. DOI: 10.1016/j.tox.2017.10.006.
4. PINHEIRO, D. L. J.; AMARANTE, G. W. Recent advances in organic reactions catalyzed by nickel. **Química Nova**, São Paulo, v. 41, n. 9, p. 1033-1054, 2018. DOI: 10.21577/0100-4042.20170269.
5. COLLINSON, S. R.; SCHRÖDER, M. Nickel: Inorganic & Coordination Chemistry. In: SCOTT, R. A. (ed.). **Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry**. Chichester: John Wiley & Sons, 2005. DOI: 10.1002/9781119951438.eibc0140.
6. COTTON, F. A. et al. **Advanced Inorganic Chemistry**. 6th ed. New York: John Wiley & Sons, 1999.
7. GOPALAKRISHNAN, J. Aminophosphines: Their chemistry and role as ligands and synthons. **Applied Organometallic Chemistry**, Chichester, v. 23, n. 8, p. 291-318, 2009. DOI: 10.1002/aoc.1515.
8. FLIEDEL, C.; GHISOLFI, A.; BRAUNSTEIN, P. Functional Short-Bite Ligands: Synthesis, Coordination Chemistry, and Applications of N-Functionalized Bis(diaryl/dialkylphosphino)amine-type Ligands. **Chemical Reviews**, Washington, DC, v. 116, n. 16, p. 9237-9304, 2016. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00153.
9. LI, T. et al. Heteroleptic dmit nickel complexes with bis(diphenylphosphanyl)amine ligands as robust molecular electrocatalysts for hydrogen evolution. **Applied Organometallic Chemistry**, Chichester, v. 35, n. 3, e6123, 2021. DOI: 10.1002/aoc.6123.
10. DICKIE, D. A. et al. Nickel(II) and nickel(0) complexes of bis(diisopropylphosphino)amine: Synthesis, structure, and electrochemical activity. **Inorganica Chimica Acta**, Lausanne, v. 453, p. 42-50, 2016. DOI: 10.1016/j.ica.2016.07.048.
11. MARONEY, M. J.; CIURLI, S. Bioinorganic chemistry of nickel. **Inorganics**, Basel, v. 7, n. 11, 2019. DOI: 10.3390/inorganics7110131.
12. GENCHI, G. et al. Nickel: Human health and environmental toxicology. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 17, n. 3, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17030679.

13. SICIUS, H. Nickel Group: Elements of the Tenth Subgroup. In: **Handbook of the Chemical Elements**. Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 2024. p. 757-794. DOI: 10.1007/978-3-662-68921-9_15.
14. SCHAUMLÖFFEL, D. Nickel species: Analysis and toxic effects. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, Jena, v. 26, n. 1, p. 1-6, 2012. DOI: 10.1016/j.jtemb.2012.01.002.
15. GENCHI, G. et al. Nickel: Human health and environmental toxicology. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 17, n. 3, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17030679.
16. GAGARE, D. et al. Synthesis and characterization of Nickel (II) complexes of some 2-hydroxy-4,5-dimethylacetophenone substituted Hydrazones. **International Journal of Chemical Studies**, Delhi, v. 63, n. 1, p. 63-72, 2023.
17. TASKER, S. Z.; STANDLEY, E. A.; JAMISON, T. F. Recent advances in homogeneous nickel catalysis. **Nature**, London, v. 509, n. 7500, p. 299-309, 2014. DOI: 10.1038/nature13274.
18. BERLIE, A.; TERRY, I.; SZABLEWSKI, M. A Magnetic Study of Low Moment Nickel Clusters Formed from the Solid-State Decomposition Reaction of Nickel bis-1,5-Cyclooctadiene. **Journal of Cluster Science**, New York, v. 24, n. 4, p. 1057-1066, 2013. DOI: 10.1007/s10876-013-0597-9.
19. MARQUES, H. M. The Bioinorganic Chemistry of the First Row d-Block Metal Ions – An Introduction. **Preprints**, Basel, 2025. Pré-print. DOI: 10.20944/preprints202502.0832.v1.
20. KAPPAUN, K. et al. Ureases: Historical aspects, catalytic, and non-catalytic properties – A review. **Journal of Advanced Research**, Cairo, v. 13, p. 3-17, 2018. DOI: 10.1016/j.jare.2018.05.010.
21. AZIZ, K. N. et al. A review of coordination compounds: Structure, stability, and biological significance. **Reviews in Inorganic Chemistry**, Berlin, 2024. Pré-print. DOI: 10.1515/revic-2024-0035.
22. BARRY, N. P. E.; SADLER, P. J. 100 years of metal coordination chemistry: From Alfred Werner to anticancer metallodrugs. **Pure and Applied Chemistry**, Berlin, v. 86, n. 12, p. 1897-1910, 2014. DOI: 10.1515/pac-2014-0504.
23. TOMA, H. E. Alfred Werner e Heinrich Rheinboldt: Genealogia e legado científico. **Química Nova**, São Paulo, v. 37, n. 3, p. 574-581, 2014. DOI: 10.5935/0100-4042.20140093.
24. WERNER, H. Alfred Werner: A forerunner to modern inorganic chemistry. **Angewandte Chemie - International Edition**, Weinheim, v. 52, n. 24, p. 6146-6153, 2013. DOI: 10.1002/anie.201208389.
25. ERNST, K. H. et al. Alfred Werner's coordination chemistry: New insights from old samples. **Angewandte Chemie - International Edition**, Weinheim, v. 50, n. 46, p. 10780-10787, 2011. DOI: 10.1002/anie.201104477.

26. CRANS, D. C.; KOSTENKOVA, K. Open questions on the biological roles of first-row transition metals. **Communications Chemistry**, London, v. 3, n. 1, 104, 2020. DOI: 10.1038/s42004-020-00341-w.
27. KHAN, M. W. et al. Importance of Some Transition Metals and their Biological Role: A Review. **International Research Journal of Pure and Applied Chemistry**, [S. l.], v. 22, n. 5, p. 12-23, 2021. DOI: 10.9734/irjpac/2021/v22i530406.
28. LAPPIN, A. G.; MCAULEY, A. The Redox Chemistry of Nickel. In: HARTLEY, F. R. (ed.). **The Chemistry of the Metal-Carbon Bond**. [S. l.]: John Wiley & Sons, 1984. v. 4, p. 889-962.
29. NICKEL, Palladium and Platinum. In: HARTLEY, F. R. (ed.). **The Chemistry of the Metal-Carbon Bond**. [S. l.]: John Wiley & Sons, 1984. v. 3. DOI: 10.1016/B978-0-7506-3365-9.50033-X.
30. KRYATOV, S. V. et al. Nickel(II) complexes with tetra- and pentadentate aminopyridine ligands: Synthesis, structure, electrochemistry, and reduction to nickel(I) species. **Inorganic Chemistry**, Washington, DC, v. 41, n. 4, p. 923-930, 2002. DOI: 10.1021/ic010397n.
31. GONZÁLEZ, E.; RODRIGUE-WITCHEL, A.; REBER, C. Absorption spectroscopy of octahedral nickel(II) complexes: A case study of interactions between multiple electronic excited states. **Coordination Chemistry Reviews**, Amsterdam, v. 251, n. 3-4, p. 351-363, 2007. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.08.011.
32. ZILBERMANN, I. et al. Redox chemistry of nickel complexes in aqueous solutions. **Chemical Reviews**, Washington, DC, v. 105, n. 6, p. 2609-2625, 2005. DOI: 10.1021/cr030717f.
33. KARGAR, H. et al. Pd(II) and Ni(II) complexes containing an asymmetric Schiff base ligand: Synthesis, x-ray crystal structure, spectroscopic investigations and computational studies. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, v. 1205, 127642, 2020. DOI: 10.1016/j.molstruc.2019.127642.
34. BRIDGEMAN, A. J. On the origin of paramagnetism in planar nickel(II) complexes. **Dalton Transactions**, Cambridge, n. 15, p. 1989-1992, 2008. DOI: 10.1039/b717767d.
35. SAVINA, A. A. et al. Nickel as a key element in the future energy. **Russian Chemical Reviews**, London, v. 92, n. 7, RCR5086, 2023. DOI: 10.59761/RCR5086.
36. GREENWOOD, N. N.; EARNSHAW, A. **Chemistry of the Elements**. 2nd ed. Oxford: Elsevier Butterworth-Heinemann, 1997.
37. DILWORTH, J. R.; WHEATLEY, N. The preparation and coordination chemistry of phosphorus-sulfur donor ligands. **Coordination Chemistry Reviews**, Amsterdam, v. 199, n. 1, p. 89-158, 2000. DOI: 10.1016/S0010-8545(99)00185-X.

38. NYHOLM, R. S. The stereochemistry and valence states of nickel. **Proceedings of the Robert A. Welch Foundation Conferences on Chemical Research**, Houston, v. 6, p. 331-359, 1963.
39. ALAM, M. J. et al. Computational Study of Nickel Complexes: Stability and Electronic Charge Insights. **Journal of Universe PG**, [S. l.], 2025.
40. DILWORTH, J. R.; WHEATLEY, N. The preparation and coordination chemistry of phosphorus-sulfur donor ligands. **Coordination Chemistry Reviews**, Amsterdam, v. 199, n. 1, p. 89-158, 2000. DOI: 10.1016/S0010-8545(99)00185-X.
41. WERNER, J.; JESS, I.; NÄTHER, C. Bis(4,4'-sulfanediyl)dipyridinium tetrachloridonickelate(II) dichloride. **Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online**, Copenhagen, v. 69, n. 1, m61, 2013. DOI: 10.1107/S1600536812050623.
42. HAYTER, R. G.; HUMIEC, F. S. Square-Planar-Tetrahedral Isomerism of Nickel Halide Complexes of Diphenylalkylphosphines. **Inorganic Chemistry**, Washington, DC, v. 4, n. 12, p. 1701-1706, 1965.
43. MAGANAS, D. et al. Tetrahedral and square planar Ni[(SPR₂)₂N]₂ complexes, R = Ph & iPr revisited: Experimental and theoretical analysis of interconversion pathways, structural preferences, and spin delocalization. **Inorganic Chemistry**, Washington, DC, v. 49, n. 11, p. 5079-5093, 2010. DOI: 10.1021/ic100163g.
44. FERENTINOS, E. et al. Conversion of tetrahedral to octahedral structures upon solvent coordination: Studies on the M[(OPPh₂)(SePPh₂)N]₂ (M = Co, Ni) and [Ni{(OPPh₂)(EPPH₂)N}₂(dmf)₂] (E = S, Se) complexes. **Dalton Transactions**, Cambridge, v. 40, n. 1, p. 169-180, 2011. DOI: 10.1039/c0dt00928h.
45. OTTENWAELDER, X. et al. Synthesis, structure, spectroscopy and redox chemistry of square-planar nickel(II) complexes with tetradentate o-phenylenedioxamides and related ligands. **Dalton Transactions**, Cambridge, n. 15, p. 2516-2526, 2005. DOI: 10.1039/b502478a.
46. YENANZI, L. M. Tetrahedral Complexes of Nickel (II) and the Factors Determining Their Formation. **International Journal of Chemistry**, [S. l.], v. 10, n. 3, p. 1-12, 2018.
47. ADHIKARY, J. et al. Nickel(II) complexes having different configurations controlled by N,N,O-donor Schiff-base ligands in presence of isothiocyanate as co-ligand: Synthesis, structures, comparative biological activity and DFT study. **Polyhedron**, Oxford, v. 101, p. 93-102, 2015. DOI: 10.1016/j.poly.2015.07.055.
48. NAPPIER, T. E.; MEEK, D. W. Five-Coordinate Cobalt(II) and Four-and Five-Coordinate Nickel(II) Complexes of the Flexible Triphosphine Ligand Bis(3-Diphenylphosphinopropyl)Phenylphosphine. **Inorganic Chemistry**, Washington, DC, v. 11, n. 11, p. 2802-2806, 1972.

49. PANIGRAHI, D. et al. Four- and five-coordinate nickel(ii) complexes bearing new diphosphine-phosphonite and triphosphine-phosphite ligands: catalysts for N-alkylation of amines. **RSC Advances**, London, v. 12, n. 8, p. 4510-4520, 2022. DOI: 10.1039/D1RA08961G.
50. TAKEUCHI, A.; YAMADA, S. Isolation of a New Tetrahedral Form of Bis(N-Isopropyl-5,6-Benzosalicylideneiminato)Nickel(II). **Inorganica Chimica Acta**, Lausanne, v. 8, p. 225-230, 1974.
51. RUDENKO, A. E. et al. Reversible Electropolymerization of Nickel Complexes Based on Redox-Mediated Ligand Exchange. **ChemistrySelect**, Weinheim, v. 1, n. 13, p. 3491-3496, 2016. DOI: 10.1002/slct.201600523.
52. BOIOCCHI, M. et al. Further insights on the high-low spin interconversion in nickel(II) tetramine complexes. Solvent and temperature effects. **Dalton Transactions**, Cambridge, n. 17, p. 2616-2620, 2004. DOI: 10.1039/b408085h.
53. CHEN, Z. et al. Unconventional Access to a Solvatochromic Nickel (II) Dye Featuring a Coordination-Induced Spin Crossover Behavior. **Chemistry - A European Journal**, Weinheim, v. 26, n. 67, p. 15558-15562, 2020.
54. KATZIN, Leonard I. Tetrahedral Co-ordination in Ni (II). **Nature**, v. 182, n. 4641, p. 1013-1014, 1958.
55. ABE, H.; MIYAMURA, K. Monolayer Formation and Aggregation of Nickel(II) Complexes Coordinated with Salen Substituted by Non-Linear Alkyl Side Chains. **Inorganica Chimica Acta**, Lausanne, v. 300-302, p. 483-489, 2000.
56. KOUNO, M. et al. Valence Interconversion of Octahedral Nickel(II/III/IV) Centers. **Angewandte Chemie - International Edition**, Weinheim, v. 56, n. 44, p. 13762-13766, 2017. DOI: 10.1002/anie.201708169.
57. KÖTHE, C. et al. Synthesis, characterization, and interconversion of β -diketiminato nickel $NxHy$ complexes. **European Journal of Inorganic Chemistry**, Weinheim, v. 2014, n. 31, p. 5296-5303, 2014. DOI: 10.1002/ejic.201402812.
58. WARREN, M. R. et al. Solid-state interconversions: Unique 100 % reversible transformations between the ground and metastable states in single-crystals of a series of nickel(II) nitro complexes. **Chemistry - A European Journal**, Weinheim, v. 20, n. 18, p. 5468-5477, 2014. DOI: 10.1002/chem.201302053.
59. ROJO, P.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. Bulky P-stereogenic ligands. A success story in asymmetric catalysis. **Coordination Chemistry Reviews**, Amsterdam, v. 489, p. 215192, 2023. DOI: 10.1016/j.ccr.2023.215192.
60. VOGLER, A.; KUNKELY, H. Excited State Properties of Transition Metal Phosphine Complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, Amsterdam, v. 230, n. 1-2, p. 243-251, 2002.

61. KAYAN, C.; BIRICIK, N.; AYDEMIR, M. Aminophosphine ligands: Synthesis, coordination chemistry, and activity of their palladium(II) complexes in Heck and Suzuki cross-coupling reactions. **Transition Metal Chemistry**, Dordrecht, v. 36, n. 5, p. 513-520, 2011. DOI: 10.1007/s11243-011-9497-8.
62. CRABTREE, R. H. NHC ligands versus cyclopentadienyls and phosphines as spectator ligands in organometallic catalysis. **Journal of Organometallic Chemistry**, Amsterdam, v. 690, n. 24-25, p. 5451-5457, 2005. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2005.07.099.
63. LEUNG, P. H. Asymmetric Synthesis and Organometallic Chemistry of Functionalized Phosphines Containing Stereogenic Phosphorus Centers. **Accounts of Chemical Research**, Washington, DC, v. 37, n. 3, p. 169-177, 2004. DOI: 10.1021/ar030008o.
64. WERRA, J. A. et al. Effective Control of the Electron-donating Ability of Phosphines by using Phosphazanyl and Phosphoniumylidyl Substituents. **Zeitschrift für Anorganische und Allgemeine Chemie**, Weinheim, v. 646, n. 13, p. 794-799, 2020. DOI: 10.1002/zaac.202000028.
65. TOLMAN, C. A. Steric Effects of Phosphorus Ligands in Organometallic Chemistry and Homogeneous Catalysis. **Chemical Reviews**, Washington, DC, v. 77, n. 3, p. 313-348, 1977.
66. MAIRA, E. et al. Sobre uma degenerescência acidental nos deslocamentos químicos de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ em complexos difosfínicos de rutênio. **Química Nova**, São Paulo, v. 31, n. 2, p. 264-268, 2008.
67. CLAVIER, H.; NOLAN, S. P. Percent buried volume for phosphine and N-heterocyclic carbene ligands: Steric properties in organometallic chemistry. **Chemical Communications**, Cambridge, v. 46, n. 6, p. 841-861, 2010. DOI: 10.1039/b922984a.
68. MUNZEIWA, W. A.; OMONDI, B.; NYAMORI, V. O. Architecture and synthesis of P,N-heterocyclic phosphine ligands. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, Frankfurt, v. 16, p. 362-383, 2020. DOI: 10.3762/bjoc.16.35.
69. RENFREW, A. K. et al. Synthesis and characterisation of the water soluble bis-phosphine complex $[\text{Ru}(\eta^6\text{-cymene})(\text{PPh}_2(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{O})-\kappa^2\text{-P,O})(\text{pta})]^+$ and an investigation of its cytotoxic effects. **Comptes Rendus Chimie**, Paris, v. 13, n. 8-9, p. 1144-1150, 2010. DOI: 10.1016/j.crci.2010.03.014.
70. ROTHAN, H. A. et al. The FDA-approved gold drug auranofin inhibits novel coronavirus (SARS-COV-2) replication and attenuates inflammation in human cells. **Virology**, New York, v. 547, p. 7-11, 2020. DOI: 10.1016/j.virol.2020.05.002.
71. KŘIKAVOVÁ, R. et al. Gold(I)-triphenylphosphine complexes with hypoxanthine-derived ligands: In vitro evaluations of anticancer and anti-inflammatory activities. **PLoS One**, San Francisco, v. 9, n. 9, e107373, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0107373.

72. TIEKINK, E. R. T. Gold derivatives for the treatment of cancer. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, Amsterdam, v. 42, n. 3, p. 225-248, 2002. DOI: 10.1016/S1040-8428(01)00216-5.
73. LIU, X. F. Condensation reactions of the mononuclear nickel(II) complexes [RN(PPh₂)₂]NiCl₂ with 1,2-ethanedithiol or 1,3-propanedithiol. **Inorganica Chimica Acta**, Lausanne, v. 421, p. 10-17, 2014. DOI: 10.1016/j.ica.2014.05.022.
74. OGAWA, T. et al. Preparation, characterization, and reactivity of dinitrogen molybdenum complexes with bis(diphenylphosphino)amine derivative ligands that form a unique 4-membered P-N-P chelate ring. **Inorganic Chemistry**, Washington, DC, v. 52, n. 1, p. 182-195, 2013. DOI: 10.1021/ic301577a.
75. AYDEMIR, M. et al. Ruthenium complexes of aminophosphine ligands and their use as pre-catalysts in the transfer hydrogenation of aromatic ketones: X-ray crystal structure of thiophene-2-(N diphenylthiophosphino)methylamine. **Polyhedron**, Oxford, v. 30, n. 5, p. 796-804, 2011. DOI: 10.1016/j.poly.2010.12.011.
76. KILLIAN, E. et al. The use of bis(diphenylphosphino)amines with N-aryl functionalities in selective ethylene tri- and tetramerisation. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, Amsterdam, v. 270, n. 1-2, p. 214-218, 2007. DOI: 10.1016/j.molcata.2007.01.046.
77. Ji, J. et al. Syntheses, structures and immobilization of arene-ruthenium complexes bearing phosphine ligands with methoxysilyl groups. **Journal of Organometallic Chemistry**, Amsterdam, v. 885, p. 1-6, 2019. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2019.01.021.
78. FEI, Z.; SCOPELLITI, R.; DYSON, P. J. Influence of the functional group on the synthesis of aminophosphines, diphosphinoamines and iminobiphosphines. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, Cambridge, n. 13, p. 2772-2779, 2003. DOI: 10.1039/b303645f.
79. FEI, Z.; SCOPELLITI, R.; DYSON, P. J. Influence of the functional group on the synthesis of aminophosphines, diphosphinoamines and iminobiphosphines. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, Cambridge, n. 13, p. 2772-2779, 2003. DOI: 10.1039/b303645f.
80. ANZALDO, B. et al. Ferrocenylated imine- and amine(secondary/tertiary)-phosphine P^N ligands and their Pd(II) complexes: Synthesis and structural characterization. **Journal of Organometallic Chemistry**, Amsterdam, v. 929, 121577, 2020. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2020.121577.
81. CLEVENGER, A. L. et al. Trends in the usage of bidentate phosphines as ligands in nickel catalysis. **Chemical Reviews**, Washington, DC, v. 120, n. 13, p. 6124-6196, 2020. DOI: 10.1021/acs.chemrev.9b00682.
82. GHISOLFI, A. et al. Combined experimental and theoretical study of bis(diphenylphosphino)(N-thioether)amine-type ligands in nickel(II) complexes

- for catalytic ethylene oligomerization. **Organometallics**, Washington, DC, v. 33, n. 10, p. 2523-2534, 2014. DOI: 10.1021/om500141k.
83. BARTH, J. A.; SEIDEL, W.; ALEXIEV, M. Vier- und funffach koordinierte Komplexverbindungen des Nickels mit N,N-Bis(diphenylphosphino)anilin Complex Formation with Aminophosphines. IX. Fourfold and Fivefold Coordinated Nickel(II) Complexes of the Bidentate N,N-Bis(diphenylphosphino)phenylamine. **Zeitschrift für Anorganische und Allgemeine Chemie**, Weinheim, v. 438, n. 1, p. 217-228, 1978.
 84. SCHULTZ, M. et al. Structure, magnetism and colour in simple bis(phosphine)nickel(II) dihalide complexes: An experimental and theoretical investigation. **Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry**, Copenhagen, v. 69, n. 12, p. 1437-1447, 2013. DOI: 10.1107/S0108270113030692.
 85. DA SILVA, J. P. et al. Bis(diphenylphosphino)amines-containing ruthenium cymene complexes as potential anti-Mycobacterium tuberculosis agents. **Journal of Inorganic Biochemistry**, New York, v. 173, p. 134-140, 2017. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2017.04.008.
 86. DA SILVA, J. P. et al. Electrochemical, mechanistic, and DFT studies of amine derived diphosphines containing Ru(II)-cymene complexes with potent: In vitro cytotoxic activity against HeLa and triple-negative breast cancer cells MDA-MB-231. **Dalton Transactions**, Cambridge, v. 49, n. 45, p. 16498-16514, 2020. DOI: 10.1039/d0dt02500c.
 87. ROEDIGER, S.; LEUTENEGGER, S. U.; MORANDI, B. Nickel-catalysed diversification of phosphine ligands by formal substitution at phosphorus. **Chemical Science**, London, v. 13, n. 26, p. 7914-7919, 2022. DOI: 10.1039/d2sc02496a.
 88. BELLER, M. Introduction: First Row Metals and Catalysis. **Chemical Reviews**, Washington, DC, v. 119, n. 4, p. 2089, 2019. DOI: 10.1021/acs.chemrev.9b00076.
 89. MALINOWSKI, J. et al. Application of coordination compounds with transition metal ions in the chemical industry—a review. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 21, n. 15, p. 1-26, 2020. DOI: 10.3390/ijms21155443.
 90. GHISOLFI, A. et al. Facile and Room-Temperature Activation of Csp³-Cl Bonds by Cheap and Air-Stable Nickel(II) Complexes of (N-Thioether) DPPA-Type Ligands. **Organometallics**, Washington, DC, v. 34, n. 11, p. 2255-2260, 2015. DOI: 10.1021/om501004d.
 91. IOANNOU, P. C. et al. Effects of the halogenido ligands on the Kumada-coupling catalytic activity of [Ni{tBuN(PPh₂)₂-κ²P}X₂], X = Cl, Br, I, complexes. **RSC Advances**, London, v. 12, n. 4, p. 2227-2236, 2022. DOI: 10.1039/d1ra04572e.

92. ZAGIDULLIN, A. A. et al. Nickel complexes in C–P bond formation. **Molecules**, Basel, v. 26, n. 17, 5283, 2021. DOI: 10.3390/molecules26175283.
93. SIMÓN-MANSO, E.; KUBIAK, C. P. Dinuclear Nickel Complexes as Catalysts for Electrochemical Reduction of Carbon Dioxide. **Organometallics**, Washington, DC, v. 24, n. 1, p. 96-102, 2005. DOI: 10.1021/om0494723.
94. FAGUÉ, V. et al. (P,N,P)Pd- versus (P,N,P)Ni-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions under Green Conditions. **European Journal of Inorganic Chemistry**, Weinheim, v. 2025, n. 6, e202400729, 2025. DOI: 10.1002/ejic.202400729.
95. GHISOLFI, A. et al. Combined experimental and theoretical study of bis(diphenylphosphino)(N-thioether)amine-type ligands in nickel(II) complexes for catalytic ethylene oligomerization. **Organometallics**, Washington, DC, v. 33, n. 10, p. 2523-2534, 2014. DOI: 10.1021/om500141k.
96. SUSHEV, V. V. et al. Nickel(II) and nickel(0) derivatives of bis(diphenylphosphino)amine: [N(PPh₂)₂]₂Ni, (Ph₃P)₂Ni[(Ph₂P)₂NH]. Synthesis, characterization, and some properties. **Journal of Organometallic Chemistry**, Amsterdam, v. 676, n. 1-2, p. 89-93, 2003. DOI: 10.1016/S0022-328X(03)00314-0.
97. ZAGIDULLIN, A. A. et al. Nickel complexes in C–P bond formation. **Molecules**, Basel, v. 26, n. 17, 5283, 2021. DOI: 10.3390/molecules26175283.
98. CHIRIK, P.; MORRIS, R. Getting Down to Earth: The Renaissance of Catalysis with Abundant Metals. **Accounts of Chemical Research**, Washington, DC, v. 48, n. 9, p. 2495, 2015. DOI: 10.1021/acs.accounts.5b00385.
99. LIU, X. H. et al. Recent advances in nickel-based catalysts for electrochemical reduction of carbon dioxide. **Advanced Sensor and Energy Materials**, [S. l.], v. 2, n. 3, 100073, 2023. DOI: 10.1016/j.asems.2023.100073.
100. SMITH, M. B. The Backbone of Success of P,N-Hybrid Ligands: Some Recent Developments. **Molecules**, Basel, v. 27, n. 19, 6293, 2022. DOI: 10.3390/molecules27196293.
101. DOMÍNGUEZ-JURADO, E. et al. Tuning the cytotoxicity of bis-phosphino-amines ruthenium(II) para-cymene complexes for clinical development in breast cancer. **Pharmaceutics**, Basel, v. 13, n. 10, 1559, 2021. DOI: 10.3390/pharmaceutics13101559.
102. XIAO, Z. et al. Probing into the electrochemistry of four nickel(II) and cobalt(II) complexes with azadiphosphine ligands (PNP) and their catalysis on proton reduction. **Electrochimica Acta**, New York, v. 340, 135998, 2020. DOI: 10.1016/j.electacta.2020.135998
103. DENG, C. L. et al. Aromatic dithiolate nickel complexes bearing N-substituted bis(diphenylphosphanyl)amine: Synthesis, characterization, and electrocatalytic performance for hydrogen evolution. **Polyhedron**, Oxford, v. 155, p. 407-414, 2018. DOI: 10.1016/j.poly.2018.08.050.

104. BRAZZOLOTTO, D. et al. Nickel-centred proton reduction catalysis in a model of [NiFe] hydrogenase. **Nature Chemistry**, London, v. 8, n. 11, p. 1054-1060, 2016. DOI: 10.1038/nchem.2575.
105. ESSWEIN, A. J.; NOCERA, D. G. Hydrogen production by molecular photocatalysis. **Chemical Reviews**, Washington, DC, v. 107, n. 10, p. 4022-4047, 2007. DOI: 10.1021/cr050193e.
106. MOU, W. Y. et al. Neutral heteroleptic nickel complexes incorporating maleonitriledithiolate and bis(diphenylphosphanyl)amine as robust molecular electrocatalysts for hydrogen evolution. **Inorganica Chimica Acta**, Lausanne, v. 507, 119587, 2020. DOI: 10.1016/j.ica.2020.119587.
107. CHEN, L. et al. Supplementary Information for Electrocatalytic Hydrogen Evolution by Robust Square Planar Nickel Complexes in a S₂P₂. **Coordination Environment**. 2023.
108. LEUNG, C. F.; HO, P. Y. Molecular catalysis for utilizing CO₂ in fuel electro-generation and in chemical feedstock. **Catalysts**, Basel, v. 9, n. 9, 760, 2019. DOI: 10.3390/catal9090760.
109. FENG, X.; LI, J.; YANG, Z. Substituent's Effects of PNP Ligands in Ru(II)-Catalyzed CO₂ Hydrogenation to Formate: Theoretical Analysis Considering Steric Hindrance and Promotion of Hydrogen Bonding. **Catalysts**, Basel, v. 12, n. 7, 760, 2022. DOI: 10.3390/catal12070760.
110. LEUNG, C. F.; HO, P. Y. Molecular catalysis for utilizing CO₂ in fuel electro-generation and in chemical feedstock. **Catalysts**, Basel, v. 9, n. 9, 760, 2019. DOI: 10.3390/catal9090760.
111. MIEDANER, A.; NOLL, B. C.; DUBOIS, D. L. Synthesis and Characterization of Palladium and Nickel Complexes with Positively Charged Triphosphine Ligands and Their Use as Electrochemical CO₂-Reduction Catalysts. **Organometallics**, Washington, DC, v. 16, n. 25, p. 5779-5791, 1997.
112. LI, T. et al. Electrocatalytic Hydrogen Evolution Catalyzed by 3,4-Toluenedithiolate Nickel Complexes of Bis(diphenylphosphine)amine Ligand Containing An Azahydrophilic Group. **ChemCatChem**, Weinheim, v. 13, n. 12, p. 2852-2862, 2021. DOI: 10.1002/cctc.202100303.
113. KALINOWSKI, D. S. et al. Redox cycling metals: Pedaling their roles in metabolism and their use in the development of novel therapeutics. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, Amsterdam, v. 1863, n. 4, p. 727-748, 2016. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.01.026.
114. WU, Y. et al. Recent advances in noble metal complex based photodynamic therapy. **Chemical Science**, London, v. 13, n. 18, p. 5085-5106, 2022. DOI: 10.1039/d1sc05478c.
115. LEE, S. Y.; KIM, C. Y.; NAM, T. G. Ruthenium complexes as anticancer agents: A brief history and perspectives. **Drug Design, Development and Therapy**, Auckland, v. 14, p. 5375-5392, 2020. DOI: 10.2147/DDDT.S275007.

116. EVANS, A.; KAVANAGH, K. A. Evaluation of metal-based antimicrobial compounds for the treatment of bacterial pathogens. **Journal of Medical Microbiology**, London, v. 70, n. 5, 001363, 2021. DOI: 10.1099/jmm.0.001363.
117. ĆWIERTNIA, A.; KOZŁOWSKI, M.; CYMBAŁUK-PŁOSKA, A. The Role of Iron and Cobalt in Gynecological Diseases. **Cells**, Basel, v. 12, n. 1, 117, 2023. DOI: 10.3390/cells12010117.
118. ADHIKARI, S. et al. A review on metal complexes and its anti-cancer activities: Recent updates from in vivo studies. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, Paris, v. 171, 116211, 2024. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116211.
119. ANKATHATTI MUNEGOWDA, M. et al. Ru(II) containing photosensitizers for photodynamic therapy: A critique on reporting and an attempt to compare efficacy. **Coordination Chemistry Reviews**, Amsterdam, v. 470, 214712, 2022. DOI: 10.1016/j.ccr.2022.214712.
120. MOURA, N. M. M. et al. Ruthenium and Iridium Complexes Bearing Porphyrin Moieties: PDT Efficacy against Resistant Melanoma Cells. **Chemistry - A European Journal**, Weinheim, v. 28, n. 33, e202200438, 2022. DOI: 10.1002/chem.202200438.
121. DOROSZKIEWICZ, J. et al. Common and Trace Metals in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 24, n. 21, 15721, 2023. DOI: 10.3390/ijms242115721.
122. HAAS, K. L.; FRANZ, K. J. Application of metal coordination chemistry to explore and manipulate cell biology. **Chemical Reviews**, Washington, DC, v. 109, n. 10, p. 4921-4960, 2009. DOI: 10.1021/cr900134a.
123. AY, B. et al. Synthesis, structural characterization and in vitro anticancer activity of two new nickel complexes bearing imine bonds. **Inorganic Chemistry Communications**, Amsterdam, v. 114, 107824, 2020. DOI: 10.1016/j.inoche.2020.107824.
124. SHARMA, B. et al. Antimicrobial Agents Based on Metal Complexes: Present Situation and Future Prospects. **International Journal of Biomaterials**, New York, v. 2022, 6819080, 2022. DOI: 10.1155/2022/6819080.
125. TRIPATHI, L.; KUMAR, P.; SINGHAI, A. K. Role of chelates in treatment of cancer. **Indian Journal of Cancer**, Mumbai, v. 44, n. 2, p. 62-71, 2007. DOI: 10.4103/0019-509X.35813.
126. SHABBIR, M. et al. Nickel(II) and palladium(II) triphenylphosphine complexes incorporating tridentate Schiff base ligands: Synthesis, characterization and biocidal activities. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, v. 1149, p. 720-726, 2017. DOI: 10.1016/j.molstruc.2017.08.050.
127. LÓPEZ-GALLEGÓ, F.; SALASSA, L. Catalysis toward metal-based substrates: A new prospect for inorganic chemistry. **Chem Catalysis**, Cambridge, v. 3, n. 2, 100521, 2023. DOI: 10.1016/j.checat.2022.10.035.

128. MASARYK, L. et al. Structural and biological characterization of anticancer nickel(II) bis(benzimidazole) complex. **Journal of Inorganic Biochemistry**, New York, v. 217, 111395, 2021. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2021.111395.
129. DE OLIVEIRA, T. D. et al. Cytotoxic and antiparasitic activities of diphosphine-metal complexes of group 10 containing acylthiourea as ligands. **Journal of Inorganic Biochemistry**, New York, v. 234, 111906, 2022. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2022.111906.
130. TSOUPRAS, A. B. et al. Structurally diverse metal coordination compounds, bearing imidodiphosphinate and diphosphinoamine ligands, as potential inhibitors of the platelet activating factor. **Bioinorganic Chemistry and Applications**, London, v. 2010, 731202, 2010. DOI: 10.1155/2010/731202.
131. JARRETT, P. S.; SADLER, P. J. Nickel(II) Bis(Phosphine) Complexes. **Inorganic Chemistry**, Washington, DC, v. 30, n. 10, p. 2098-2100, 1991.
132. MANDAL, B. et al. Novel Octahedral Nickel (II) Complex with Flexible Piperazinyl Moiety Exhibits Potent Cytotoxic Effect Along with Anti-Migratory and Anti-Metastatic Effect on Human Cancer Cells. **ChemMedChem**, Weinheim, v. 19, n. 17, e202300728, 2024. DOI: 10.1002/cmde.202300728.
133. SHABBIR, M. et al. Nickel(II) and palladium(II) triphenylphosphine complexes incorporating tridentate Schiff base ligands: Synthesis, characterization and biocidal activities. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, v. 1149, p. 720-726, 2017. DOI: 10.1016/j.molstruc.2017.08.050.
134. LIU, X. F. Condensation reactions of the mononuclear nickel(II) complexes $[RN(PPh_2)_2]NiCl_2$ with 1,2-ethanedithiol or 1,3-propanedithiol. **Inorganica Chimica Acta**, Lausanne, v. 421, p. 10-17, 2014. DOI: 10.1016/j.ica.2014.05.022.
135. KOVALA-DEMERTZI, D. et al. Anti-oxidant, in vitro, in vivo anti-inflammatory activity and antiproliferative activity of mefenamic acid and its metal complexes with manganese(II), cobalt(II), nickel(II), copper(II) and zinc(II). **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, London, v. 24, n. 3, p. 742-752, 2009. DOI: 10.1080/14756360802361589.
136. SHABBIR, M. et al. Pharmacological, electrochemical and drug–DNA interaction aspects of tridentate Schiff bases and their triphenylphosphine nickel(II) complexes. **Polyhedron**, Oxford, v. 133, p. 270-278, 2017. DOI: 10.1016/j.poly.2017.05.046
137. MOSMANN, T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. **Journal of Immunological Methods**, Amsterdam, v. 65, n. 1-2, p. 55-63, 1983.
138. OSTI, R. Z. et al. The *in vitro* and *in vivo* antitumour activities of nitrosyl ruthenium amine complexes. **Australian Journal of Chemistry**, Clayton, v. 65, n. 9, p. 1333-1341, 2012. DOI: 10.1071/CH12245.

139. DA SILVA, J. P. et al. Bis(diphenylphosphino)amines-containing ruthenium cymene complexes as potential anti-*Mycobacterium tuberculosis* agents. **Journal of Inorganic Biochemistry**, New York, v. 173, p. 134-140, 2017. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2017.04.008.
140. BIRICIK, N. et al. Synthesis of new aminophosphine complexes and their catalytic activities in C-C coupling reactions. **Journal of Organometallic Chemistry**, Amsterdam, v. 693, n. 16, p. 2693-2699, 2008. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2008.05.010.
141. FEI, Z.; DYSON, P. J. The chemistry of phosphinoamides and related compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, Amsterdam, v. 249, n. 19-20, p. 2056-2074, 2005. DOI: 10.1016/j.ccr.2005.03.014.
142. DOMÍNGUEZ-JURADO, E. et al. Tuning the cytotoxicity of bis-phosphinoamines ruthenium(II) *para*-cymene complexes for clinical development in breast cancer. **Pharmaceutics**, Basel, v. 13, n. 10, 1559, 2021. DOI: 10.3390/pharmaceutics13101559.
143. PAVIA, D. L. et al. **Introdução à Espectroscopia**. 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010.
144. ALIENDE, C. et al. Preparation of new half sandwich ruthenium arene complexes with aminophosphines as potential chemotherapeutics. **Journal of Inorganic Biochemistry**, New York, v. 117, p. 171-188, 2012. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2012.07.022.
145. HA, E. S. et al. Solubility and modeling of telmisartan in binary solvent mixtures of dichloromethane and (methanol, ethanol, n-propanol, or n-butanol) and its application to the preparation of nanoparticles using the supercritical antisolvent technique. **Journal of Molecular Liquids**, Amsterdam, v. 295, 111719, 2019. DOI: 10.1016/j.molliq.2019.111719.
146. POSSET, T.; ROMINGER, F.; BÜMEL, J. Immobilization of bisphosphinoamine linkers on silica: Identification of previously unrecognized byproducts via ³¹P CPMAS and suspension HR-MAS studies. **Chemistry of Materials**, Washington, DC, v. 17, n. 3, p. 586-595, 2005. DOI: 10.1021/cm048236f.
147. BURGI, H. B.; DUNITZ, J. D. (Ed.). **Structure Correlation**. Weinheim: VCH Publishers, 1994. v. 1-2.
148. DESIRAJU, G. R. Crystal engineering: A holistic view. **Angewandte Chemie - International Edition**, Weinheim, v. 46, n. 44, p. 8342-8356, 2007. DOI: 10.1002/anie.200700534.
149. MULLER, P. Practical suggestions for better crystal structures. **Crystallography Reviews**, London, v. 15, n. 1, p. 57-83, 2009. DOI: 10.1080/08893110802547240.
150. YIN, B. S.; LI, T. B.; YANG, M. S. [N,N-Bis(diphenylphosphanyl)benzylamine-κ²P,P']dichloridonickel(II)

dichloromethane monosolvate. **Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online**, Copenhagen, v. 67, n. 11, m1469, 2011. DOI: 10.1107/S1600536811042759.

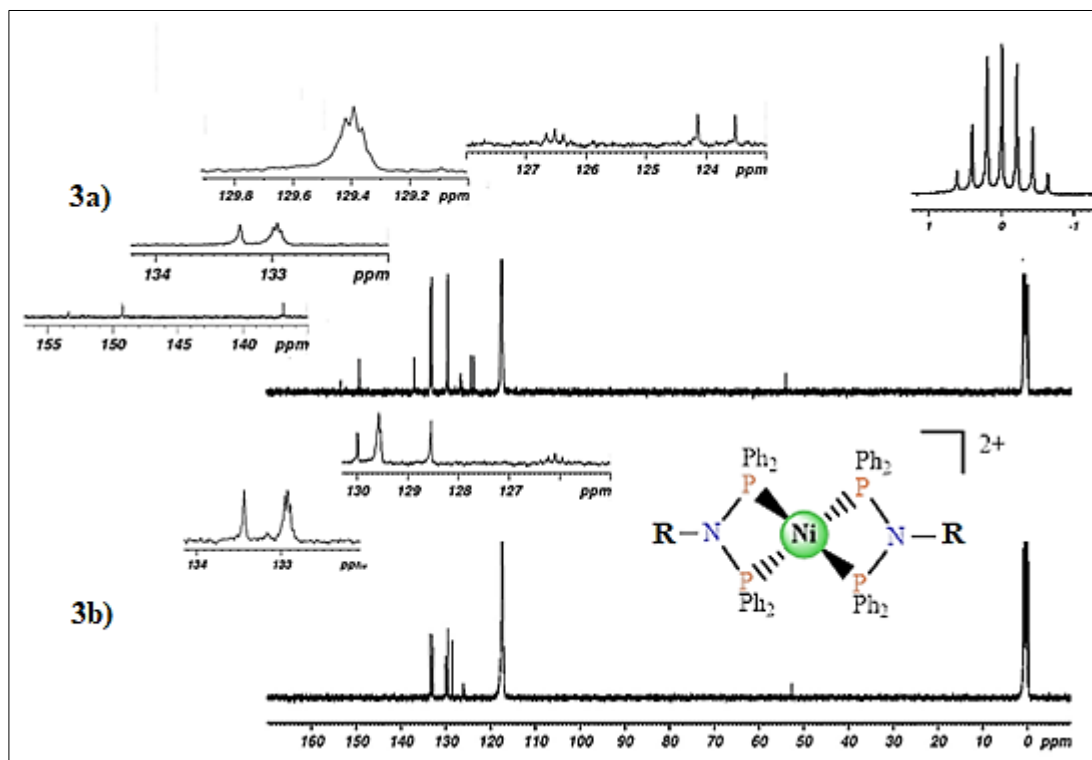
151. REDDY ALURI, B. et al. Coordination chemistry of new selective ethylene trimerisation ligand $\text{Ph}_2\text{PN}(\text{iPr})\text{P}(\text{Ph})\text{NH}(\text{R})$ ($\text{R} = \text{iPr}, \text{Et}$) and tests in catalysis. **Dalton Transactions**, Cambridge, v. 39, n. 34, p. 7911-7920, 2010. DOI: 10.1039/c0dt00440e.
152. VOUGIOUKALAKIS, G. C. et al. Controlled vinyl-type polymerization of norbornene with a nickel(II) diphosphinoamine/methylaluminoxane catalytic system. **Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry**, New York, v. 47, n. 20, p. 5241-5250, 2009. DOI: 10.1002/pola.23573.
153. BROWNING, C. S.; BURROW, R. A.; FARRAR, D. H.; MIRZA, H. A. Synthesis, Characterization and Reactivity of Bis(Diphenylphosphino) Amine Nickel Complexes. **Canadian Journal of Chemistry**, Ottawa, v. 76, n. 4, p. 438-445, 1998.
154. GEARY, W. J. The Use of Conductivity Measurements in Organic Solvents for the Characterisation of Coordination Compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, Amsterdam, v. 7, n. 1, p. 81-122, 1971.
155. ANGULO, I. M. et al. Autoionization of homogeneous nickel(II) diphosphane hydrogenation catalysts. An NMR study and crystal structures of $[\text{Ni}(\text{o-MeO-dppe})\text{I}_2]$ and $\text{Ni}(\text{o-MeO-dppe})\text{I}_2$. **Inorganic Chemistry**, Washington, DC, v. 40, n. 9, p. 2073-2082, 2001. DOI: 10.1021/ic0006955.
156. TATEMATSU, R. et al. Electrocatalytic Hydrogen Production by a Nickel(II) Complex with a Phosphinopyridyl Ligand. **Angewandte Chemie International Edition**, Weinheim, v. 55, n. 17, p. 5247-5250, 2016. DOI: 10.1002/anie.201511621.
157. VELHO, R. G. **Medidas de Condutividade na Caracterização de Complexos Inorgânicos: Um Levantamento Bibliográfico**. 2006. 54 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2006.
158. DEVI, J. et al. Some divalent metal(II) complexes of salicylaldehyde-derived Schiff bases: Synthesis, spectroscopic characterization, antimicrobial and *in vitro* anticancer studies. **Applied Organometallic Chemistry**, Chichester, v. 33, n. 2, e4693, 2019. DOI: 10.1002/aoc.4693.
159. HE, N. et al. Identification of inorganic oxidizing salts in homemade explosives using Fourier transform infrared spectroscopy. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, Amsterdam, v. 221, 117164, 2019. DOI: 10.1016/j.saa.2019.117164.
160. BISHOP, J. L.; QUINN, R.; DYAR, M. D. What lurks in the martian rocks and soil? Investigations of sulfates, phosphates, and perchlorates. Spectral and thermal properties of perchlorate salts and implications for Mars. **American**

- Mineralogist**, Washington, DC, v. 99, n. 8-9, p. 1580-1592, 2014. DOI: 10.2138/am.2014.4707.
161. LOUKOPOULOS, E. et al. Solvatomorphism in a series of copper(II) complexes with the 5-phenylimidazole/perchlorate system as ligands. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials**, Copenhagen, v. 80, n. Pt 4, p. 347-359, 2024. DOI: 10.1107/S2052520624005948.
 162. MANSELL, S. M. Catalytic applications of small bite-angle diphosphorus ligands with single-atom linkers. **Dalton Transactions**, Cambridge, v. 46, n. 44, p. 15157-15174, 2017. DOI: 10.1039/c7dt03395h.
 163. FLECKEN, F.; GRELL, T.; HANF, S. Short-bite PSP-type ligands: coordination chemistry and ligand rearrangement reactions. **Chemical Communications**, London, v. 61, n. 51, p. 9262-9265, 2025. DOI: 10.1039/d5cc01739d.
 164. KONAKA, H.; SASAKI, A. Phase transitions and crystal structures of Ni(II) complexes determined with x-ray powder diffraction data. **Crystals**, Basel, v. 10, n. 2, 106, 2020. DOI: 10.3390/cryst10020106.
 165. RUMYANTCEV, R. V. et al. Single Crystal X-ray Diffraction Studies of Two Polymorphic Modifications of the Dicarboxyl-o-Semiquinonato Rhodium Complex at Different Temperatures. Destruction Stimulated by Cooling Versus Stability. **ACS Omega**, Washington, DC, v. 5, n. 50, p. 32792-32799, 2020. DOI: 10.1021/acsomega.0c05344.
 166. MIESSLER, G. L.; FISCHER, P. J.; TARR, D. A. **Química Inorgânica**. 5. ed. Porto Alegre: Bookman, 2018.
 167. GONCIARZ, A.; ŻUBER, M.; ZWOŹDZIAK, J. Spectrochemical Properties and Solvatochromism of Tetradentate Schiff Base Complex with Nickel: Calculations and Experiments. **ChemistryOpen**, Weinheim, v. 7, n. 9, p. 677-687, 2018. DOI: 10.1002/open.201800100.
 168. CHEN, L. et al. Heteroleptic nickel complexes bearing O-methyldithiophosphate and aminodiphosphine monosulfide ligands as robust molecular electrocatalysts for hydrogen evolution. **Applied Organometallic Chemistry**, Chichester, v. 36, n. 7, e6725, 2022. DOI: 10.1002/aoc.6725.
 169. CONNELLY, N. G.; GEIGER, W. E. Chemical Redox Agents for Organometallic Chemistry. **Chemical Reviews**, Washington, DC, v. 96, n. 2, p. 877-910, 1996.
 170. SIMÓN-MANSO, E.; GANTZEL, P.; KUBIAK, C. P. Synthesis, molecular structure and electrochemical studies of the bis(diphenylphosphino)amine bridge triangular nickel clusters. **Polyhedron**, Oxford, v. 22, n. 13, p. 1641-1644, 2003. DOI: 10.1016/S0277-5387(03)00266-3.
 171. SUSHEV, V. V. et al. Nickel(II) bis(diphenylphosphino)amide: Redox-coupling of dppa ligands in coordination sphere of Ni²⁺ and some other properties.

- Journal of Organometallic Chemistry**, Amsterdam, v. 690, n. 7, p. 1814-1821, 2005. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2005.02.007.
172. WANG, CHUN-LI et al. A new catalyst based on a nickel (II) complex of diiminodiphosphine for hydrogen evolution and oxidation. **International Journal of Hydrogen Energy**, v. 46, n. 64, p. 32480-32489, 2021.
173. HOLM, R. H.; O'CONNOR, M. J. The Stereochemistry of Bis-Chelate Metal(II) Complexes. **Progress in Inorganic Chemistry**, New York, v. 14, p. 241-401, 1971.
174. STARIKOV, A. G.; MINYAEV, R. M.; MINKIN, V. I. Theoretical modeling of the square-planar to tetrahedral isomerization of bis-chelate nickel(II) complexes. **Chemical Physics Letters**, Amsterdam, v. 459, n. 1-6, p. 27-32, 2008. DOI: 10.1016/j.cplett.2008.04.132.
175. WU, C. T. et al. Square-Planar Nickel Bis(phosphinopyridyl) Complexes for Long-Lived Photocatalytic Hydrogen Evolution. **JACS Au**, Washington, DC, v. 4, n. 10, p. 3976-3989, 2024. DOI: 10.1021/jacsau.4c00533.

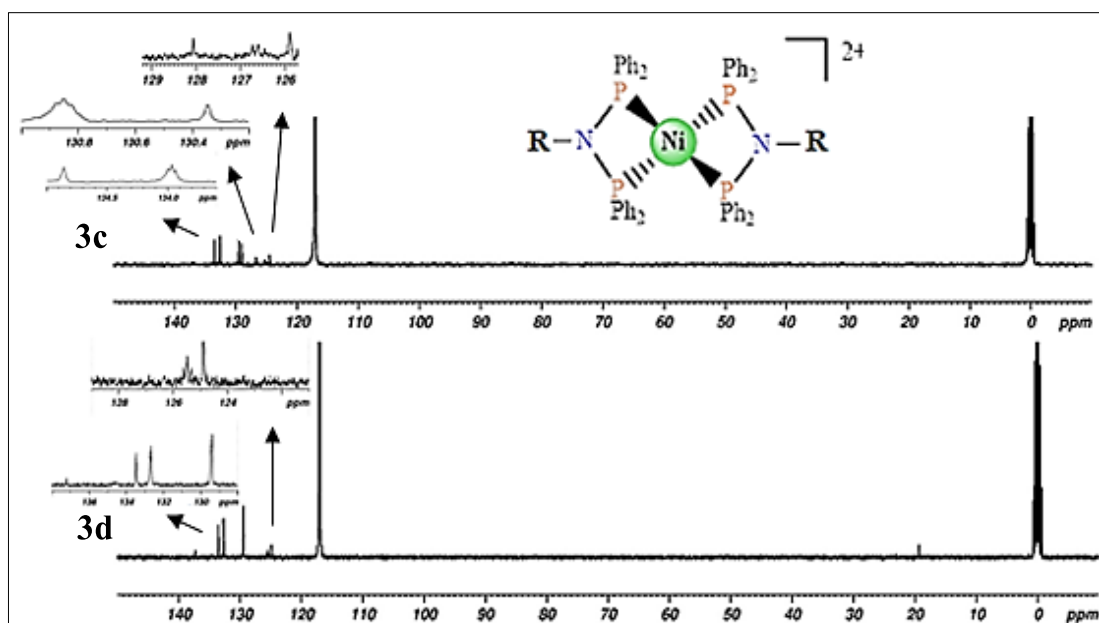
APÊDICE

Figura 67 - Espectros de RMN de ^{13}C (400 MHz, CD_3CN) dos Complexos de fórmula geral $[\text{Ni}(\text{PN}^{\text{R}}\text{P})_2](\text{ClO}_4)_2$
 a) $\text{R} = \text{CH}_2\text{Py}$; b) $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$.



Fonte: próprio autor.

Figura 68 - Espectros de RMN de ^{13}C (400 MHz, CD_3CN) dos Complexos de fórmula geral $[\text{Ni}(\text{PNRP})_2](\text{ClO}_4)_2$ - c) $\text{R} = \text{PhCH}_3$ d) $\text{R} = \text{Ph}$.



Fonte: próprio autor.

