

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**“Complexos de cobre (II) de bases de Schiff prolínicas
aplicados como inibidores e miméticos funcionais da
enzima Urease e à formação de 1,2,3-triazóis 1,4-
dissubstituídos”**

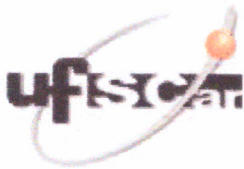
Caio Bezerra de Castro

Dissertação apresentada como parte
dos requisitos para obtenção do título
de MESTRE (A) EM QUÍMICA, área
de concentração: QUÍMICA
INORGÂNICA.

Orientador(a): Profa. Dra. Caterina C. M. Netto

*** bolsista CNPq**

**São Carlos - SP
2019**




UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

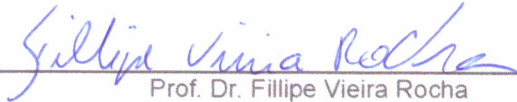
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Química

Folha de Aprovação

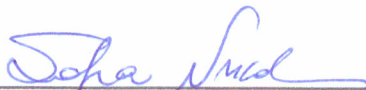
Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado do candidato Caio Bezerra de Castro, realizada em 18/03/2019:



Profa. Dra. Caterina Gruenwaldt Cunha Marques Netto
UFSCar



Prof. Dr. Fillipe Vieira Rocha
UFSCar



Profa. Dra. Sofia Nikolaou
FFCLRP/USP

*Aos meus pais e irmãos que apesar da
distância sempre me dão suporte e
gás para continuar essa jornada.*

AGRADECIMENTOS

A toda a minha família em especial aos meus pais Francisco José Bezerra Rodrigues e Lucia Helena Ciriaco de Castro, pois sem eles eu não seria nada. Aos meus irmãos Gabriel Bezerra de Castro e Lucas Bezerra de Castro que me incentivam a sempre ser alguém capaz de ser espelhado.

A Profa. Caterina G.C.M. Netto por me receber de braços abertos no Laboratório de Metaloenzimas e Biomiméticos e por sempre estar de prontidão e apoiar nos momentos de glória e pesadelo que envolve a vida de um pesquisador.

Aos companheiros do Laboratório de Metaloenzimas e Biomiméticos Letícia Sebastiany Klein, Katiana Lima do Patrocínio e Millena Pereira pela convivência diária no laboratório.

Aos alunos do LERCI – Laboratório de Estrutura e Reatividade de Compostos Inorgânicos também pela convivência e ao Prof. Alzir Azevedo Batista, chefe do grupo.

Ao Prof. Kleber Thiago de Oliveira do Departamento de Química da UFSCar pela disponibilidade em discutir ideias, resultados e manter seu laboratório de porta abertas.

Ao Prof. Gilberto Ferreira do Departamento de Química da UFSCar pela colaboração com as medidas de RMN de ^1H e ^{13}C realizadas em seu laboratório

Ao Prof. Otaciro Rangel Nascimento do Instituto de Física da USP campus II pela colaboração nas medidas de EPR.

Ao Departamento de Química como um todo e a Secretária da Pós-Graduação em Química, especialmente as secretárias Ariane, Luciana e Cristina por sempre estarem de prontidão.

Aos órgãos de fomento FAPESP, CAPES e em especial à CNPq, pela concessão da bolsa de mestrado.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES – Código de Financiamento 001”

LISTA DE ABREVIATURAS

CCD – Cromatografia em Camada Delgada

CDCl_3 d^1 – Clorofórmio deuterado

CuAAC – *Copper(I) Alkyne – Azide Catalyzed*

d – Dubleto

dd – Dubleto de dubleto

dt – Dubleto de tripleto

EPR – *Elétron Paramagnetic Resonance*

ESI – *Electrospray Ionization*

h – Coeficiente de Hill

HMBC – *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*

HOMO – *Highest Occupied Molecular Orbital*

HRMS – *High Resolution Mass Spectrometry*

HSQC – *Heteronuclear Single Quantum Correlation*

IV – Infravermelho

k_{cat} – Constante catalítica

K_M – Constante de Michaelis-Menten

LUMO – *Lowest Occupied Molecular Orbital*

MeOH – Metanol

m – Multipleteo

PTBA – Perclorato de Tetrabutil Amônio

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

s – Singleto

$t_{1/2}$ – tempo de meia-vida

t – Tripleto

TCLM – Transferência de Carga Ligante – Metal

TCML – Transferência de Carga Metal – Ligante

UV-vis – Ultravioleta e visível

V_0 – Velocidade inicial

V_{\max} – Velocidade máxima

δ – Deslocamento químico

ϵ_{\max} – Absortividade molar máxima

LISTA DE TABELAS

TABELA.1.1. Complexos de Cu (II) derivados de bases de Schiff relatados pela literatura com potencial atividade de ação inibitória a urease.	5
TABELA 3.1. Valores de rendimento, coloração de sólido e solubilidade para os complexos de Cu (II) sintetizados.	25
TABELA 4.1. Deslocamento químicos, multiplicidade, quantidade de hidrogênio e atribuições dos hidrogênios para os ligantes finais HL1 – 5.....	33
TABELA 4.2. Deslocamentos químicos e atribuições dos carbonos para os ligantes finais HL1 – 5.	36
TABELA 4.3. Valores de análise elementar e condutividade para os complexos $Cu^{II}L1 - L5$ $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ em diclorometano e metanol secos.	41
TABELA 4.4. Valores de condutividade para os complexos $Cu^{II}L2$, $Cu^{II}L3$ e $Cu^{II}L4$ em acetonitrila seca no tempo inicial e final com base no experimento da Figura 4.7.42	
TABELA 4.5. Parâmetros espectrais para os complexos de Cu (II) deste trabalho em diclorometano a 298 K.	45
TABELA 4.6. Relação entre os tempos de correlação e os valores estimados de tamanho molecular dos complexos de Cu(II) deste trabalho em solução de diclorometano a temperatura de 298 K.	48
TABELA 4.7. Valores dos íons $[M+H]^+$ obtidos por espectrometria de massas de alta resolução com as devidas considerações e os respectivos erros em partes por milhão.....	50
TABELA 4.8. Tentativa de atribuição para as bandas observadas no espectro na região do infravermelho para os ligantes sintetizados neste trabalho com base na literatura ^{65; 66}	58
TABELA 4.9. Tentativa de atribuição para as bandas observadas no espectro na região dos complexos de Cu (II) sintetizados neste trabalho com base na literatura ^{57; 62; 68; 69}	63
TABELA 4.10. Tentativa de atribuição das bandas observadas nos espectros eletrônicos dos ligantes sintetizados em diclorometano.....	66
TABELA 4.11. Tentativa de atribuição das transições observada em diclorometano para os complexos sintetizados neste trabalho.....	70

TABELA 4.12. Comparação entre as transições dos complexos em diclorometano e acetonitrila.....	71
TABELA 4.13. Valores de potenciais dos processos anódicos e relativos números de elétrons envolvidos com base na voltametria de pulso diferencial para os ligantes sintetizados.	74
TABELA 4.14. Valores de potenciais dos processos anódicos e catódicos com base na voltametria de pulso diferencial para os ligantes.....	76
TABELA 4.15. Quantidade máxima de amônia formada com o tempo pelos complexos sintetizados neste trabalho de acordo com a concentração inicial de ureia utilizada para o método em acetonitrila.....	83
TABELA 4.16. Quantidade máxima de amônia formada com o tempo pelos complexos sintetizados neste trabalho de acordo com a concentração final de ureia utilizada para o método em metanol.	87
TABELA 4.17. Valores de velocidades iniciais por cada concentração de ureia para os complexos $Cu^{II}L_2$ e $Cu^{II}L_4$	88
TABELA 4.18. Valores obtidos com base no comportamento alostérico observado na Figura 4.28 para os complexos $Cu^{II}L_2$ e $Cu^{II}L_4$	90
TABELA 4.19. Metodologias testes para a síntese do 1-(4-nitrofenil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol através da CuAAC com o complexo $Cu^{II}L_2$	95
TABELA 4.20. Metodologias para a síntese do 4-butil-1-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol através da CuAAC com os complexos sintetizados.	96
TABELA 4.21. Metodologias para a síntese do 3-(1-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propano-1-ol através da CuAAC com os complexos sintetizados.	98
TABELA A.1. Mudanças do modelo de Michaelis –Menten de acordo com o tipo de inibição.	110

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.1. Estrutura tridimensional da urease de <i>Canavalia ensiformis</i> e seu sítio ativo.....	2
FIGURA 1.2. Estruturas de complexos de Co (II) de bases de Schiff derivadas da fenilalanina 1), metionina 2) e triptofano 3) como inibidores de urease. Adaptado ¹³ ..	4
FIGURA.1.3. Modulação estrutural de complexos de Cu (II) com base nos estudos relatados na literatura e aplicabilidades às quais serão destinados.....	6
FIGURA 1.4. Esquema de mecanismo de formação de bases de Schiff, onde R ₂ consiste em H ou C, caracterizando um aldeído ou cetona, respectivamente.	9
FIGURA 1.5. Mecanismo geral para formação de 1,2,3-triazóis.	12
FIGURA 2.1. Mecanismo geral para formação de 1,2,3-triazóis.	13
FIGURA 3.1 Esquema de síntese dos compostos 2 – 6 como relatados pela literatura com os respectivos rendimentos obtidos.	19
FIGURA 3.2. Esquema geral da síntese dos ligantes finais, onde R = - H (7a), - OCH ₃ (7b), - CH ₃ (7c), - C(CH ₃) ₃ (7d) e - OCH ₂ CH ₃ (7e).	20
FIGURA 3.3. Esquema de síntese do precursor 1-azido-4-nitrobenzeno.	277
FIGURA 3.4. Esquema de síntese dos triazóis deste trabalho variando o grupo R do alcino terminal como fenil (fenilacetileno), propil (hex-1-ino) e propanol (pent-4-in-1-ol).	28
FIGURA 4.1. Estruturas cristalinas e atribuições das numerações para os átomos dos ligantes HL1, HL2 e HL3.....	29
FIGURA 4.2. Espectro de RMN ¹ H do ligante HL3 em clorofórmio deuterado.	31
FIGURA 4.3. Região destacada dos espectros de RMN ¹ H dos ligantes deste trabalho destacando os sinais referentes ao grupo R substituinte que foi derivado do salicilaldeído da síntese.	35
FIGURA 4.4. Espectro de RMN ¹³ C do ligante HL3 em clorofórmio deuterado.....	38
FIGURA 4.5. Espectro de HSQC ¹ H – ¹³ C do ligantes HL3 em clorofórmio deuterado com as respectivas correlações entre os sinais de ¹ H e ¹³ C.	39
FIGURA 4.6. Espectro de HMBC ¹ H – ¹³ C do ligante HL3 em clorofórmio deuterado com as respectivas correlações entre os sinais de ¹ H e ¹³ C.	39
FIGURA 4.7. Variação da condutividade molar vs tempo para os complexos Cu ^{II} L2 – L3 – L4 1,0 mmol L ⁻¹ em acetonitrila seca.....	42

FIGURA 4.8. Estrutura proposta para os complexos sintetizados neste trabalho.	43
FIGURA 4.9. Espectros de EPR dos cinco complexos de Cu (II) em diclometano a temperatura de N ₂ líquido 77 K (A) e ambiente 298 K (B).....	44
FIGURA 4.10. Simulação espectral para o complexo Cu ^{II} L4 a temperatura ambiente. A simulação pode ser observada nos apêndices para os demais compostos.	45
FIGURA 4.11. Cálculo do raio do agregado através do tempo de correlação. Adaptado	46
FIGURA 4.12. Esquema representativo da proposta de estruturação dos agregados moleculares formados pelos compostos de Cu (II) deste trabalho.....	49
FIGURA 4.13. Simulação espectral do complexo Cu ^{II} L3 a temperatura de 77 K, onde “Spec” é o espectro de estrutura monomérica e “Spec 0” dos agregados simulados.	49
FIGURA 4.14. Espectro de massas de alta resolução e padrão isotópico do pico do íon molecular atribuído à estrutura ilustrada de m/z 508,1570 [M – CH ₃ OH – HCl] ⁺ calculada para o complexo Cu ^{II} L2. “M” representa a massa da estrutura proposta para o complexo igual a 574,6080 g mol ⁻¹	56
FIGURA 4.15. Espectro de massas de alta resolução e padrão isotópico do pico do íon molecular atribuído à estrutura ilustrada de m/z 522,1727 [M – HCl] ⁺ calculada para o complexo Cu ^{II} L3. “M” representa a massa da estrutura proposta para o complexo igual a 558,6090 g mol ⁻¹	59
FIGURA 4.16. Espectro de massas de alta resolução e padrão isotópico do pico do íon molecular atribuído à estrutura ilustrada de m/z 564,2196 [M – HCl] ⁺ calculada para o complexo Cu ^{II} L4. “M” representa a massa da estrutura proposta para o complexo igual a 600,6900 g mol ⁻¹	61
FIGURA 4.17. Espectro de massas de alta resolução e padrão isotópico do pico do íon molecular atribuído à estrutura ilustrada de m/z 536,1691 [M – CH ₄ – HCl] ⁺ calculada para o complexo Cu ^{II} L5. “M” representa a massa da estrutura proposta para o complexo igual a 588,6350 g mol.....	53
FIGURA 4.18. Espectro de infravermelho do ligante HL3 obtido por dispersão em KBr.	55
FIGURA 4.19. Comparação da banda relativa ao ν C – O especificada pela linha pontilhada do ligante HL1 (1) com os demais HL2 (2), HL3 (3), HL4 (4) e HL5 (5)....	56

FIGURA 4.20. Espectros de infravermelho do complexo Cu ^{II} L2 (1) e HL2 (2).....	59
FIGURA 4.21. Região do ν O – H dos espectros de infravermelho dos complexos Cu ^{II} L2 (1), Cu ^{II} L2 (2), Cu ^{II} L3 (3), Cu ^{II} L4 (4) e Cu ^{II} L5 (5).	61
FIGURA 4.22. Espectros de UV-Vis dos ligantes HL2 e HL4 mensurados em diclorometano seco.	65
FIGURA 4.23. Espectros de UV-Vis do complexo Cu ^{II} L2 e seu ligante com as respectivas atribuições de bandas.	68
FIGURA 4.24. Região de transição d-d destacada dos espectros de UV-Vis dos complexos sintetizados na concentração de 1,0 mmol L ⁻¹ em acetonitrila.	69
FIGURA 4.25. Voltamogramas cíclicos dos ligantes HL1 e HL2 em PTBA 0,1 mol L ⁻¹ , diclorometano seco a 50 mV s ⁻¹	72
FIGURA 4.26. Voltamogramas de pulso diferencial no sentido anódico dos ligantes HL1 e HL2 em PTBA 0,1 mol L ⁻¹ , diclorometano seco nas mesmas condições da voltametria cíclica. 1 é atribuído aos ligantes HL1, HL4 e HL3 e 2 aos HL2 e HL5...	73
FIGURA 4.27. Voltamogramas comparativos entre HL1 e Cu ^{II} L1 a) cíclico e b) de pulso diferencial no sentido anódico.	75
FIGURA 4.28. Voltamogramas de pulso diferencial no sentido anódico dos complexos Cu ^{II} L3 e Cu ^{II} L4 em PTBA 0,1 mol L ⁻¹ , diclorometano seco a 10 mV s ⁻¹ . .	76
FIGURA 4.29. Quantidade de amônia formada a partir da hidrólise de uma solução de ureia 10,4 mmol L ⁻¹ pela urease de <i>Canavalia ensiformis</i> na concentração de 1,6 kU L ⁻¹	78
FIGURA 4.30. Comparação dos perfis de hidrólise de ureia a partir da urease de <i>Canavalia ensiformis</i> com adição de 0,5 e 1,0 eq de Cu ^{II} L2.	79
FIGURA 4.31. Comparação dos perfis de hidrólise de ureia a partir da urease de <i>Canavalia ensiformis</i> com adição de 10 e 820 eq de Cu ^{II} L2.	80
FIGURA 4.32. Variação da quantidade de amônia formada com o tempo de reação pelo complexo Cu ^{II} L2 para o método 1 em acetonitrila.	82
FIGURA 4.33. Comparação do perfil de quantidade de amônia formada pelo tempo para os complexos Cu ^{II} L2 – L3 – L4 na concentração de ureia de 10,4 mmol L ⁻¹	83
FIGURA 4.34. Condutividade em acetonitrila / água (20%) dos complexos Cu ^{II} L2, Cu ^{II} L3 e Cu ^{II} L4.....	84
FIGURA 4.35. Espectro de infravermelho do substrato ureia (1), reação complexo Cu ^{II} L2 e ureia em 600 s (2), em 30 s (3) e complexo Cu ^{II} L2 livre (4).	85

FIGURA 4.36. Variação da quantidade de amônia formada com o tempo de reação pelo complexo Cu ^{II} L2 para o método 2 em metanol.....	86
FIGURA 4.37. Equação do modelo de Michaelis-Menten.	88
FIGURA 4.38. Plots pelo GradPrism 8.0.2 dos valores de V ₀ por [Ureia] para os complexos Cu ^{II} L2 e Cu ^{II} L4 seguindo os modelos de Michaelis-Menten (em preto) e sigmoidal alostérica (em azul).	89
FIGURA 4.39. Comparação entre os plots de V ₀ por [Ureia] para os métodos com quantidade de água constante (pontilhado preto) e variável (pontilhado azul).	90
FIGURA 4.40. Variação da condutividade molar por tempo para o complexo Cu ^{II} L2 1,0 mmol L ⁻¹ em metanol (curva em preto) e na mistura metanol / água (curva em vermelho).	92
FIGURA 4.41. RMN ¹⁵ N da reação de ureia marcada com adição do complexo Cu ^{II} L2 nas respectivas concentrações.	93
FIGURA A.1. Forma geral de uma reação enzimática, onde E é a enzima, S o substrato, ES consiste complexo enzima substrato e P o produto.	108
FIGURA A.2. Gráfico da dependência da velocidade V ₀ pela concentração de substrato, [S].	108
FIGURA A.3. Obtenção da equação de Michaelis-Menten a partir do gráfico da velocidade de reação, V ₀ pela concentração de substrato, [S].	109
FIGURA A.4. Gráfico representativo geral da velocidade de reação, V ₀ pela concentração de substrato, [S] para uma enzima alostérica.	111
FIGURA AP.1. Espectro de RMN ¹ H do ligante HL1 em clorofórmio deuterado.	112
FIGURA AP.2. Espectro de RMN ¹ H do ligante HL2 em clorofórmio deuterado.	112
FIGURA AP.3. Espectro de RMN ¹ H do ligante HL4 em clorofórmio deuterado.	113
FIGURA AP.4. Espectro de RMN ¹ H do ligante HL5 em clorofórmio deuterado.	113
FIGURA AP.5. Espectro de RMN ¹³ C do ligante HL1 em clorofórmio deuterado.	114
FIGURA AP.6. Espectro de RMN ¹³ C do ligante HL2 em clorofórmio deuterado.	114
FIGURA AP.7. Espectro de RMN ¹³ C do ligante HL4 em clorofórmio deuterado.	115
FIGURA AP.8. Espectro de RMN ¹³ C do ligante HL5 em clorofórmio deuterado.	115
FIGURA AP.9. Espectro de HSQC ¹ H – ¹³ C do ligante HL2 em clorofórmio deuterado com as respectivas correlações entre os sinais de ¹ H e ¹³ C.	116
FIGURA AP.10. Espectro de HMBC ¹ H – ¹³ C do ligante HL2 em clorofórmio deuterado com as respectivas correlações entre os sinais de ¹ H e ¹³ C.	116

FIGURA AP.11. Espectro de HSQC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ do ligante HL4 em clorofórmio deuterado com as respectivas correlações entre os sinais de ^1H e ^{13}C	117
FIGURA AP.12. Espectro de HMBC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ do ligante HL4 em clorofórmio deuterado com as respectivas correlações entre os sinais de ^1H e ^{13}C	117
FIGURA AP.13. Espectro de HSQC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ do ligante HL5 em clorofórmio deuterado com as respectivas correlações entre os sinais de ^1H e ^{13}C	118
FIGURA AP.14. Simulação espectral para os complexos sintetizados neste trabalho em diclorometano a 298 K.....	1249
FIGURA AP.15. Simulação espectral para os complexos sintetizados neste trabalho em diclorometano a 77 K.....	125
FIGURA AP.16. Espectro de infravermelho dos ligantes HL1, HL2, HL4 e HL5 obtidos por dispersão em KBr.	126
FIGURA AP.17. Espectro de infravermelho dos complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L1}$, $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L3}$, $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L5}$ obtidos por dispersão em KBr.	127
FIGURA AP.18. Espectro de ultravioleta e visível dos ligantes HL1, HL3 e HL5 obtidos em diclorometano.	128
FIGURA AP.19. Simulação espectral para os complexos sintetizados neste trabalho em diclorometano a 298 K.....	12424
FIGURA AP.20. Simulação espectral para os complexos sintetizados neste trabalho em diclorometano a 77 K.....	1255
FIGURA AP.21. Espectro de infravermelho dos ligantes HL1, HL2, HL4 e HL5 obtidos por dispersão em KBr.	1266
FIGURA AP.22. Espectro de infravermelho dos complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L1}$, $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L3}$, $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L5}$ obtidos por dispersão em KBr.	1277
FIGURA AP.23. Espectro de ultravioleta e visível dos ligantes HL1, HL3 e HL5 obtidos em diclorometano.	1288
FIGURA AP.24. Espectro de ultravioleta e visível dos complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L1}$, $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L3}$, $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L5}$ obtidos em diclorometano.....	1299
FIGURA AP.25. Voltametrias cíclicas dos ligantes HL2, HL3 e HL4 obtidos em diclorometano com PTBA $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ como eletrólito suporte.....	1300
FIGURA AP.26. Voltametrias de pulso diferencial dos ligantes HL3 e HL4 obtidos em diclorometano com PTBA $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ como eletrólito suporte.....	13030
FIGURA AP.27. Voltametrias cíclicas dos complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$, $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L3}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ obtidos em diclorometano com PTBA $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ como eletrólito suporte.....	13131

FIGURA AP.28 Voltametrias de pulso diferencial dos complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ obtidos em diclorometano com PTBA $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ como eletrólito.	1311
FIGURA AP.29. Variação da quantidade de amônia formada com o tempo de reação dos complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L1}$, $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L3}$, $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L5}$ para o método 1 em acetonitrila... 1322	1322
FIGURA AP.30 Espectros de infravermelho para as reações dos complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L1}$ (A), $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L3}$ (B) e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ (C) com o substrato ureia 1:1 nos respectivos tempos de 10 min e 30 s em acetonitrila.....	1333
FIGURA AP.31. Variação da quantidade de amônia formada com o tempo de reação pelo complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ para o método 2 em metanol.....	13434
FIGURA AP.32. Variação da condutividade molar vs tempo para os complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L3}$ (A) e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ (B) $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ em metanol (curva em preto) e na mistura metanol / água (curva em vermelho).....	1344
FIGURA AP.33. Espectros de infravermelho das reações dos complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ com 50 s (vermelho) e 480 s (azul) em comparação com a ureia livre (preto) em metanol.....	1355

RESUMO

“COMPLEXOS DE COBRE (II) DE BASES DE SCHIFF PROLÍNICAS APLICADOS COMO INIBIDORES E MIMÉTICOS FUNCIONAIS DA ENZIMA UREASE E À FORMAÇÃO DE 1,2,3-TRIAZÓIS 1,4-DISSUBSTITUÍDOS”

Neste trabalho foram sintetizados cinco ligantes do tipo bases de Schiff derivados de uma série de etapas reacionais partindo do aminoácido *L*-prolina, onde quatro deles são inéditos e foram completamente caracterizados pelas técnicas RMN ^1H e ^{13}C , HSQC e HMBC $^{13}\text{C} - ^{13}\text{H}$. Cinco novos complexos de Cu (II) foram sintetizados a partir da coordenação de CuCl_2 com os ligantes bases de Schiff derivados do aminoácido *L*-prolina. Estes complexos foram caracterizados pelas técnicas de espectrometria de massas, análise elementar, condutividade, ressonância paramagnética eletrônica, espectroscopias nas regiões do infravermelho e ultravioleta e visível e técnicas eletroquímicas. Com base nas técnicas abordadas foi possível verificar o modo de coordenação tridentado dos ligantes na forma de fenolato bem como a suposição de apenas um íon cloreto na esfera de coordenação. O complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L}_2$ foi inicialmente aplicado como inibidor da urease derivada de *Canavalia ensiformis* utilizando método de Berthelot para detecção de amônia formada. Observou-se que o complexo inibe a urease na ordem de milimolar, entretanto, os próprios complexos se mostraram eficazes para formação de amônia através de ureia, onde foi observado um comportamento cinético dependente do solvente orgânico, acetonitrila e metanol, usados nos testes. Por fim, foram avaliados a luz da *copper(I) azide – alkyne catalyzed* para produção de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos, partindo-se do 1-azido-4-nitrobenzeno modificando os alcinos terminais como fenilacetileno, hex-1-ino e pent-4-in-1-ol. Os complexos foram capazes de produzir os triazóis requeridos com rendimentos de até 72%.

ABSTRACT

“COPPER (II) COMPLEXES OF PROLINE SCHIFF BASES APPLIED AS INHIBITORS AND FUNCTIONAL MIMETICS OF THE ENZYME UREASE AND FORMATION OF 1,4-DISUBSTITUTED 1,2,3-TRIAZOLES”

In this work five Schiff base-type ligands derived from a series of reaction steps were synthesized starting from the amino acid L-proline, in which four of them are novel and were completely characterized by ^1H , ^{13}C , HSQC and HMBC $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ NMR techniques. Five new Cu (II) complexes were synthesized from the coordination of CuCl_2 with the Schiff base ligands derived from the amino acid L-proline. These complexes were characterized by mass spectrometry, elemental analysis, conductivity, electron spin resonance, ultraviolet and visible infrared spectroscopy and electrochemical techniques. Based on the techniques discussed, it was possible to verify the tridentate coordination mode of the ligands in the form of phenolate as well as the assumption of only one chloride ion in the coordination sphere. The $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L}_2$ complex was initially applied as a urease inhibitor derived from *Canavalia ensiformis* using the Berthelot method for detecting ammonia formed. It was observed that the complex inhibits urease in the millimolar range, however, the complexes themselves proved to be effective for ammonia formation through urea. The kinetic behavior of these complexes proved to be dependent on the organic solvent, acetonitrile or methanol. Finally, we explored the copper (I) azide - alkyne catalyzed reaction for the production of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles starting from 1-azido-4-nitrobenzene by modifying terminal alkynes such as phenylacetylene, hex-1-yn and pent-4-yn-1-ol. The complexes were capable of producing the required triazoles in yields of up to 72%.

Sumário

1	Introdução.....	1
1.1	Urease	1
1.2	Inibidores de urease.....	3
1.3	Compostos de Cu (II): uso de bases de Schiff derivadas de aminoácidos como ligantes	7
1.3.1	Cu (II) na natureza	7
1.3.2	Bases de Schiff provenientes de aminoácidos	8
1.4	Complexos de Cu (II) como catalisadores para formação de produtos de interesse: <i>Copper(I) azide-alkyne catalyzed</i> – CuAAC.....	10
2	Objetivos.....	13
2.1	Geral	13
2.2	Específicos.....	14
3	Parte experimental.....	15
3.1	Reagentes e solventes.....	15
3.2	Técnicas de caracterização	15
3.2.1	Espectrometria de Massas de Alta Resolução	15
3.2.2	Difração por raios X de monocristal.....	15
3.2.3	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	16
3.2.4	Ressonância Paramagnética Eletrônica	16
3.2.5	Análise elementar.....	17
3.2.6	Condutividade	17
3.2.7	Espectroscopia na Região do Infravermelho	17
3.2.8	Espectroscopia na Região do Ultravioleta e Visível	18
3.2.9	Voltametrias Cíclicas e de Pulso Diferencial	18
3.3	Sínteses orgânicas.....	18

3.3.1	Síntese dos ligantes finais 7a – e.	19
3.3.1.1	(E)-2-(((1-benzilpirrolidin-2-il)difenilmetil)imino)metil)fenol. (7a).....	20
3.3.1.2	(E)-2-(((1-benzilpirrolidin-2-il)difenilmetil)imino)metil)-6-metoxifenol. (7b)	21
3.3.1.3	(E)-2-(((1-benzilpirrolidin-2-il)difenilmetil)imino)metil)-6-metilfenol. (7c)	22
3.3.1.4	(E)-2-(((1-benzilpirrolidin-2-il)difenilmetil)imino)metil)-6-(<i>tert</i> - butil)fenol. (7d)	23
3.3.1.5	(E)-2-(((1-benzilpirrolidin-2-il)difenilmetil)imino)metil)-6-etoxifenol. (7e)	24
3.4	Sínteses inorgânicas.....	25
3.4.1	Síntese dos complexos de cobre (II)	25
3.5	Testes de inibição da urease de <i>Canavalia ensiformis</i>	26
3.6	Ensaio para avaliação da potencial ação mimética reacional dos complexos.....	26
3.7	Produção de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos.....	27
4	Resultados e discussão	29
4.1	Técnicas de caracterização para os ligantes	29
4.1.1	Difração por raio-X.....	29
4.1.2	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	30
4.2	Caracterização dos complexos	40
4.2.1	Análise elementar e condutividade molar.....	40
4.2.2	Ressonância Paramagnética Eletrônica	44
4.2.3	Espectrometria de Massas de Alta Resolução	49
4.3	Caracterização comparativa entre os ligantes e respectivos complexos	54
4.3.1	Espectroscopia na Região do Infravermelho	54
4.3.2	Espectroscopia na Região do Ultravioleta e Visível	64
4.3.4	Voltamétricas Cíclica e de Pulso Diferencial	71

4.4	Aplicações dos complexos sintetizados.....	77
4.4.1	Potencial inibitório frente à urease de <i>Canavalia ensiformis</i>	77
4.4.2	Potencial de ação mimético reacional como a urease de <i>Canavalia ensiformis</i>	81
4.4.3	Potencial de ação na reação CuAAC para formação de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos.....	94
5	Conclusões.....	99
6	Perspectivas	100
7	Referências.....	101
ANEXOS	108
APÊNDICES	112

1 Introdução

1.1 Urease

A urease – ureia amidohidrolase (EC 3.5.1.5) é uma metaloenzima pertencente ao grupo das hidrolases a qual pode ser encontrada em diversos organismos como em bactérias, fungos e plantas, além de estar presente em solos fruto da degradação desses seres vivos. No entanto, as estruturas proteicas são bastante regulares independentemente da origem, em que para plantas e fungos são homohexaméricas α em bactérias são geralmente heterotrímeras constituídas por três unidades distintas α , β e γ na forma $(\alpha\beta\gamma)_3$. Em todas as fontes de urease, o sítio ativo é encontrado na porção α ^{1; 2}.

O sítio ativo da urease é formado por um centro bimetálico de Ni (II) associado a diversos resíduos de aminoácidos². Como cada íon Ni (II) está coordenado a átomos doadores distintos provenientes de aminoácidos, as geometrias também são diferentes. Deste modo, a urease é reconhecida como uma enzima assimétrica. Os dois íons metálicos são coordenados por uma lisina carbamilada em ponte e uma molécula de água. Além disso, o Ni(1) é coordenado por dois resíduos de histidina e mais uma molécula de água ao passo que o Ni(2) também é coordenado por dois resíduos de histidina, um resíduo de aspartado e mais duas moléculas de água^{2; 3; 4}. Isso resulta em que o Ni(1) é pentacoordenado com geometria pirâmide quadrática distorcida e o Ni(2) é hexacoordenado com geometria octaédrica distorcida. Para melhor observação, o sítio ativo está ilustrado na Figura 1.1.

O próprio nome da enzima sugere a sua função, que consiste na hidrólise do substrato ureia resultando na formação de amônia e gás carbônico⁵. Alguns problemas são advindos da velocidade da reação, pois a ureia é um composto bastante estável em água. Com a ausência da enzima, a ureia experimenta uma reação de eliminação que gera isocianato de amônio na primeira parte da reação e por fim a hidrólise formando amônia e gás carbônico. No entanto, a formação do isocianato de amônio é bastante lenta, com $t_{1/2}$ de aproximadamente 40 anos a 25 °C. Por isso a formação de amônia a partir da decomposição da ureia em água é irrisória. Associado a isto, a energia de ressonância na faixa de 30 – 40 kcal mol⁻¹ auxilia na estabilidade dessa molécula em solução aquosa⁶. A capacidade da

ureia em manter-se estável em água justifica seu largo uso como fonte de nitrogênio em fertilizantes, por exemplo.

A presença da urease no meio reduz o $t_{1/2}$ da ureia em água na mesma temperatura para aproximadamente 20 ms. Essa abrupta diferença é concernida ao mecanismo da reação. A presença da metaloenzima altera a etapa lenta da reação de eliminação para uma etapa rápida de hidrólise gerando o intermediário ácido carbâmico, que é bastante instável em solução resultando na sua auto-decomposição em amônia e gás carbônico⁶. Além disso, o rendimento da reação de hidrólise é maior gerando dois mols de amônia contra apenas um mol na reação de eliminação. Essa informação é condizente com a formação do ácido carbâmico como intermediário fruto da formação do primeiro mol de amônia.

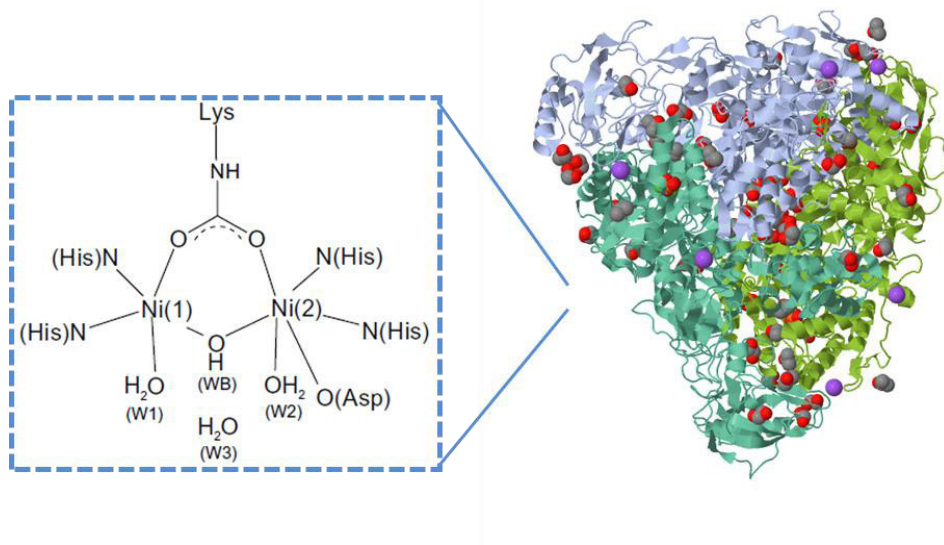


FIGURA 1.1. Estrutura tridimensional da urease de *Canavalia ensiformis* e seu sítio ativo. Adaptado¹.

Em razão disso, existem muitos problemas associados à presença da urease em sistemas vivos, principalmente em seres humanos pela associação da ação dessa enzima com infecções gástricas e pépticas. A *Helicobacter pylori* é a espécie mais conhecida do tipo bactéria ureolítica, uma classe de bactérias que possuem resistência aos meios essencialmente ácidos devido à produção de amônia a partir da urease que tais microorganismos produzem. A liberação de

amônia funciona como método de resistência ao pH estomacal, por exemplo, pois o crescimento ótimo ocorre na faixa de pH de 5,5 – 8,0⁷.

A eficaz ação da urease também afeta a fertilização de solos, pois diversos fertilizantes são baseados em ureia como fonte de nitrogênio e a liberação de amônia através desse processo aumenta o pH do solo, processo prejudicial para as plantas e conseqüente geração de prejuízo^{8;9}.

1.2 Inibidores de urease

A inibição da atividade urease tem tido um interesse principalmente por se tratar de uma pesquisa que envolve diversas áreas do conhecimento, principalmente às afetadas pela ação exagerada desta enzima que resulta na alta produção de amônia como as áreas medicinal e agropecuária^{10; 11}.

Alguns trabalhos têm relatado a ação de compostos metálicos com capacidade inibitória frente à urease, principalmente os metais da 1ª série de transição, podendo-se destacar Co (II), Ni (II), Cu (II) e Zn (II). Tem-se percebido que os compostos de Cu (II) possuem vantagem frente aos demais metais quando se analisa o mesmo ligante. Um estudo com a associação de diferentes metais com a apoproteína urease demonstrou que a utilização do Cu (II) desativou irreversivelmente a ação enzimática, ao passo que a utilização de outros metais como Mn (II) e Co (II) permitiu a reação de hidrólise da ureia, porém com rendimentos inferiores ao observado pela enzima nativa. Nesse trabalho, não foi possível verificar onde especificamente o Cu (II) se liga a estrutura da apoproteína¹². De qualquer forma, é de conhecimento da literatura que a ordem de propriedades inibitórias a urease por metais da 1ª série de transição é Cu(II) > Ni(II) > Zn (II) > Co (II).

Complexos de Co (II) baseados em bases de Schiff de aminoácidos demonstraram relevantes resultados frente à atividade urease de *Canavalia ensiformis*. Foram utilizados três aminoácidos fenilalanina, metionina e triptofano com os valores de IC₅₀ de 35,72, 56,76 e 16,43 μmol L⁻¹ em relação a 26,99 para

Ácido Acetohidroxiâmico – AHA como padrão positivo. Estudos de docking molecular evidenciaram que o composto com triptofano foi mais ativo devido às interações mais fortes com sítios da enzima por meio do grupo NH não coordenado. Foi observado que tal composto apresenta uma estrutura mais estável ligada aos resíduos de ASP494 e ASP602¹³. Abaixo as estruturas de tais compostos são ilustradas (Figura 1.2).

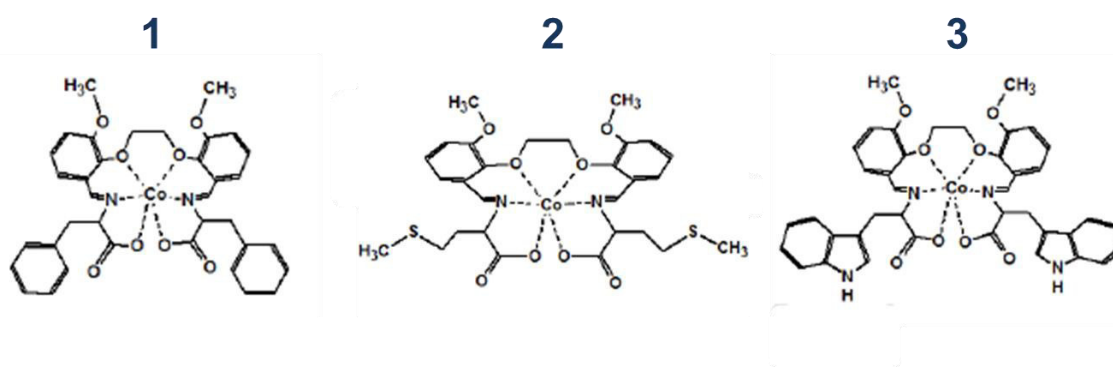


FIGURA 1.2. Estruturas de complexos de Co (II) de bases de Schiff derivadas da fenilalanina 1), metionina 2) e triptofano 3) como inibidores de urease. Adaptado¹³

Complexos de Cu (II) de bases de Schiff também têm demonstrado potencial promissor para inibir a urease. A Tabela 1.1 ilustra as estruturas bem como os valores de IC₅₀ respectivos de alguns complexos já relatados. Destacam-se complexos de Cu(II) de bases de Schiff derivadas de um aminoácido, a glicina¹⁴. Percebe-se que a atividade é menor em relação à maioria. No entanto, as bases de Schiff sintetizadas descritas pela literatura utilizam a amina primária do próprio aminoácido para formação do grupo imino. Além do mais, percebe-se que os complexos que apresentam resultados mais relevantes possuem estruturas maiores, com cadeias mais planares^{15; 16; 17}. Dessa forma, imagina-se que unindo à aplicação de aminoácidos que dão um caráter maleável a estrutura, além de porções planas que podem ser adquiridas pela formação do grupo imino por meio de aminas primárias adicionadas a estrutura e uso de derivados de saliciladeídos que fornecem a possibilidade de formação de anel quelante de seis membros planar com o centro metálico. Essa suposição estrutural é ilustrada na Figura 1.3 abaixo.

TABELA.1.1. Complexos de Cu (II) derivados de bases de Schiff relatados pela literatura com potencial atividade de ação inibitória a urease^{14; 15; 16}.

Estruturas	IC_{50} , $\mu\text{mol L}^{-1}$ (IC_{50} AHA, $\mu\text{mol L}^{-1}$)*
	19,00 e 39,00 (63,70)
	0,37 ± 1,22 e 0,03 ± 0,78 (37,2 ± 4,0)
	1,51 ± 0,22 (62,52 ± 0,16) e 3,22 (63,00)

*AHA – Ácido Acetohidroxâmico como padrão positivo; **derivados da glicina.

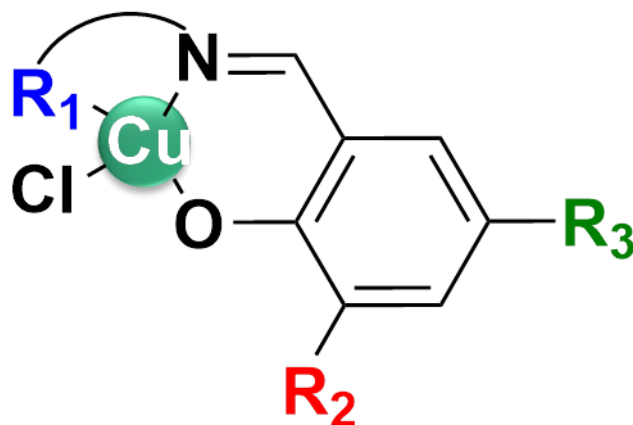


FIGURA.1.3. Modulação estrutural para os complexos de Cu (II) deste trabalho com base nos estudos relatados na literatura e aplicabilidades às quais serão destinados. Autoria própria

Com base na Figura 1.3 se percebe que a modulação estrutural do ligante é importante, pois dá as características que podem ser fundamentais na aplicabilidade destinada ao complexo. Partindo-se de derivados do salicilaldeído, os quais fornecem a porção quelante formadora do anel de seis membros do tipo N,O com o Cu (II), podem-se modular as posições destacadas adiante. O grupo funcional R_1 consistirá em um fragmento de aminoácido dando características de maleabilidade estrutural e estereosseletividade que são importantes tanto para aplicações biológicas, como o caso da inibição, mas também pensando em utilizá-los como catalisadores. Como os aminoácidos possuem grupos amino e ácido carboxílico os quais podem ser modificados sinteticamente, porém mantendo os heteroátomos N,O no intuito de funcionar como pontos de coordenação. Os grupos R_2 e R_3 serão grupos funcionais que possuam características estéricas e eletrônicas importantes. A proximidade do grupo R_2 ao centro metálico pode interferir na aproximação de moléculas para eventual coordenação e dessa forma versatilizar as propriedades dos complexos sintetizados. A alternativa do ligante base de Schiff tridentado com um ligante lábil coordenado torna-se interessante quando se avalia a possibilidade de utilizar os compostos sintetizados também como catalisadores. Deste modo, será utilizado como precursor o cloreto de Cu (II) com a finalidade de manter um íon cloreto na esfera de coordenação como ligante lábil aliado com o ligante coordenado na forma fenolato.

1.3 Compostos de Cu (II): uso de bases de Schiff derivadas de aminoácidos como ligantes

1.3.1 Cu (II) na natureza

O cobre é um metal abundante na natureza, sendo o terceiro metal mais presente no corpo humano, estando atrás apenas de ferro e zinco. No meio fisiológico, está principalmente presente em órgãos relacionados à desintoxicação como fígado e rins, mas também é encontrado em outros tecidos. A abundância deste metal está diretamente relacionada com a sua presença em diversos processos biológicos como parte integrante de enzimas, denominadas metaloenzimas¹⁸.

As metaloproteínas com sítio ativo contendo cobre são proteínas redox ou oxidoredutases que agem como transportadoras de elétrons ou de oxigênio molecular. Enzimas do tipo amino oxidases¹⁹, tirosinases, galactose oxidases e catecol oxidases²⁰ utilizam o oxigênio molecular para oxidação de outras moléculas como aminas, fenóis, carboidratos e catecóis originando produtos carbonílicos e peróxido de hidrogênio, respectivamente. Nestes processos, o cobre encontra-se em equilíbrio entre os estados Cu (I)/Cu (II) e dependendo da necessidade da reação a ser catalisada, o sítio catalítico destas metaloproteínas pode ser mononuclear, binuclear, trinuclear e tetranuclear²¹. Por exemplo, a plastocianina e a azurina são cobre-enzimas mononucleares que atuam no transporte de elétrons²², enquanto que a hemocianinas e a citocromo c oxidases possuem um sítio ativo binuclear, em que a primeira age no transporte de oxigênio molecular²² e a última atua no processo de redução do oxigênio para a formação de água^{23; 24}.

O comportamento redox e o ambiente de coordenação das cobre-enzimas deve levar em consideração as características deste metal de acordo com a posição na tabela periódica, a qual irá direcionar as propriedades relacionadas à formação e estabilidade dos compostos de coordenação baseados neste metal. Desta forma, levando-se em consideração que o cobre está presente no grupo 11 e período 4 de configuração eletrônica $[\text{Ne}]3d^{10}4s^1$, geralmente é encontrado na forma

de Cu (II), com o íon em configuração d^9 . Geralmente os compostos nessa configuração possuem geometria quadrado planar de simetria axial. A presença de ligantes quelantes tanto em metaloproteínas como em complexos sintéticos possibilita distorção na esfera de coordenação gerando compostos de geometria quadrado planar com distorção tetraédrica.

O comportamento redox desse íon metálico é um dos aspectos atrativos em aplicações catalíticas, como é o foco deste trabalho. A possibilidade de redução *in situ* a Cu (I) com configuração $[Ne] 3d^{10}$, o qual altera a geometria de planar para tetraédrica e induz a formação de compostos incolores, que contrapõe os complexos coloridos formados pela íon Cu (II). Dessa maneira, a redução de Cu (II) a Cu (I) é fácil de ser visualizada experimentalmente.

1.3.2 Bases de Schiff provenientes de aminoácidos

As bases de Schiff são extensamente estudadas principalmente por possuírem versatilidade na modulação estrutural, estabilidade, facilidade de obtenção e custo-benefício. Elas foram primeiramente sintetizadas por Hugo Schiff em 1864²⁵, usando uma amina primária e um composto carbonílico reativo, que pode ser aldeído ou cetona dando origem ao grupo imino²⁶. O mecanismo de formação das bases de Schiff já é bastante conhecido na literatura e ocorre via condensação pelo ataque nucleofílico do grupo amino ao carbono eletrofílico do grupo carbonílico, com posterior liberação de água (Figura 1.4). A adição de ácido torna o grupo carbonílico mais reativo e por isto, pode-se utilizar catálise ácida para facilitar a formação de bases de Schiff. O acréscimo de um agente secante ao meio também auxilia a reação, pois ao retirar a água formada pelo processo há o deslocamento do equilíbrio no sentido de formação do produto.

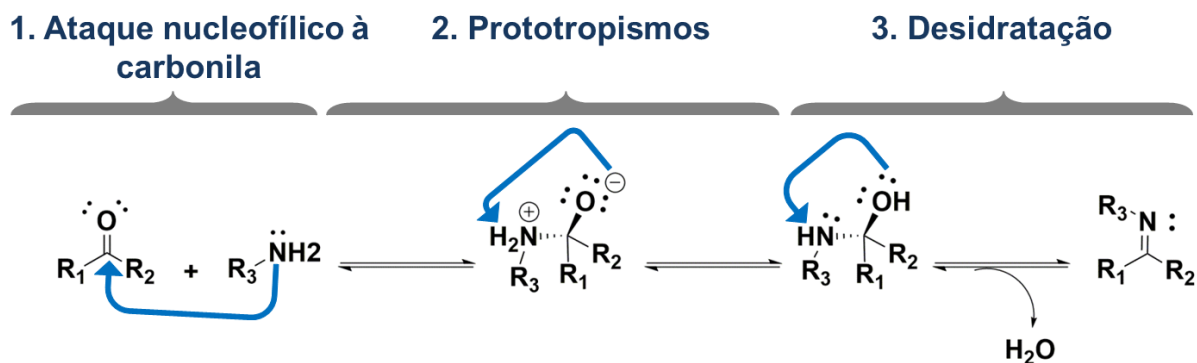


FIGURA 1.4. Esquema de mecanismo de formação de bases de Schiff, onde R_2 consiste em H ou C, caracterizando um aldeído ou cetona, respectivamente. Autoria própria

A possibilidade de alteração dos grupos R que compõem os reagentes de síntese das bases de Schiff dá a versatilidade buscada por químicos orgânico e inorgânico quando se pensa em aplicabilidade. Isso por que dependendo do grupo funcional alterado, efeitos eletrônicos e estéricos interessantes podem ser adicionados e modulados de acordo com a necessidade do pesquisador²⁷. Os substituintes da amina primária e aldeído/cetona usados na síntese das bases de Schiff podem conter grupos funcionais com átomos doadores de densidade eletrônica, como O,N passíveis de coordenação, além do próprio N imínico. Em vista disso, as bases de Schiff podem ser aplicadas como ligantes na química de coordenação, pois dependendo do número de heteroátomos, os quais podem atuar como pontos de coordenação, tais moléculas podem funcionar como agentes quelantes²⁸.

As características acima mencionadas dão as bases de Schiff outra gama de aplicações quando coordenadas aos centros metálicos. Os complexos metálicos baseados nesses ligantes são bastante usados em diversos campos do conhecimento científico, podendo citar a área biológica – como antifúngicos²⁹, antibacterianos³⁰, antitumorais e anticancerígenos^{31; 32}, na área ambiental – como removedores de corantes em águas residuárias³³, na área de mimetização enzimática – como miméticos da superóxido dismutase³⁴, catalase³⁵, catecol oxidase³⁶, dentre outras enzimas – e também na área de catálise – como

catalisadores nas reações de Michael³⁷, Henry^{38; 39}, variadas reações de oxidação com diferentes substratos⁴⁰, dentre outras.

As bases de Schiff são reconhecidamente produtos da mutagenicidade de aldeídos que podem reagir com grupos aminos da cadeia de DNA resultando na formação de um grupo imino^{41; 42}. Há um estudo relatando a presença de adutos do acetaldeído a bases nitrogenadas no interior de células que podem estar relacionado com o efeito carcinogênico da metabolização do álcool⁴². Essas moléculas são encontradas naturalmente como precursoras de porfirinas, corrinas e dentre outras moléculas, como intermediários de síntese derivadas de aminoácidos⁴³. Deste modo, é interessante também notar que as bases de Schiff estão associadas a reações enzimáticas envolvendo a interação de uma enzima através da porção amino do aminoácido e grupos carboxílicos provenientes de substratos.

A possibilidade da utilização de aminoácidos como precursores sintéticos de bases de Schiff em laboratório mostra-se como uma área promissora, quando se pensa em utilizá-las como ligantes em complexos de Cu (II) para aplicação em interação com biomoléculas e em catálise. Isso porque, os aminoácidos podem agir como porção de reconhecimento biomolecular, relevante à aplicação biológica e estrutura de crescimento de cadeia, fornecendo sítios básicos e assimetria molecular, as quais são características relevantes para área de catálise.

1.4 Complexos de Cu (II) como catalisadores para formação de produtos de interesse: *Copper(I) azide-alkyne catalyzed – CuAAC*

A busca por sistemas que sejam capazes de produzir compostos que possuam relevado valor agregado e múltiplas funções são umas das razões as quais químicos inorgânicos justificam a importância de se elaborar novos compostos de coordenação. Essa demanda é advinda principalmente de processos industriais que requerem sistemas mais eficientes, com menor desperdício de reagentes e energia. A síntese de compostos a nível industrial é dividida em três grandes áreas: *Commodities*, especialidades químicas e química fina. Os dois últimos concentram

as atenções dos químicos sintéticos, pois são as áreas que requerem compostos modificados, com funções específicas e valores agregados, como por exemplo, fármacos, corantes alimentícios, tintas, fragrâncias, dentre uma gama de aplicações⁴⁴.

Um tipo de reação bastante estudada para síntese de compostos com múltiplas funções é a *copper(I) azide-alkyne catalyzed*^{45; 46}. Como a própria tradução sugere, consiste na reação de acoplamento entre uma azida e um alcino catalisada pelo cobre. Tal reação provê a formação específica de 1,2,3-triazóis, que são compostos de origem apenas sintética, ou seja, não há ocorrência natural, e exibem diversas funções, principalmente na área medicinal como antiviral, antiparasitário, antibacteriano e antitumoral. A adição do grupo 1,2,3-triazól em estruturas de antibióticos reconhecidos como os Tazobactam e Combrestatin, os quais agem contra bactéria β – lactamases, gerando análogos que também demonstraram potencial atividade⁴⁷. Outra importante característica dos triazóis é a resistência a ambientes oxidantes e redutores, atributo que preza a integridade da estrutura em ambiente fisiológico. Dessa forma, o estudo do melhoramento de sistemas catalíticos para síntese desses compostos é importante principalmente para indústria farmacêutica, no descobrimento de novos fármacos^{48; 49; 50}.

Existem diferentes propostas de mecanismos descritas para essa reação, mas em todas elas há a desprotonação do alcino na 1ª etapa que em sequência coordena-se ao Cu (I). Essa etapa é considerada lenta e, deste modo a estrutura do alcino terminal utilizado possibilita predizer se a reação será ou não favorecida. Diversos tipos de complexos de Cu (II) tem sido avaliados como catalisadores em reações CuAAC^{50; 51; 52}. Com o metal nesse estado de oxidação, os compostos funcionam como pré-catalisadores, devendo haver um agente redutor com a finalidade de reduzir o centro metálico a Cu (I). Algumas vantagens são obtidas com o uso de Cu(II) como pré-catalisador como maior estabilidade, já que compostos de Cu(I) são mais instáveis em condições normais, além de menor custo, pois geralmente usam-se ligantes mais caros e tóxicos com a finalidade de estabilizar o centro de Cu(I), como fosfinas e ligantes NHC⁵¹.

Além disso, há estudos teóricos do mecanismo da reação CuAAC, onde o uso de complexos de Cu(II) como pré-catalisador favorece primeiramente a coordenação do substrato azido devido ao caráter π -ácido do centro metálico nesse

estado de oxidação. Esse acontecimento favorece a formação do acetilto de cobre acelerando a reação e evita a formação de agregados de Cu(I), que reduz a velocidade e rendimento da reação consistindo em uma das limitações dessa reação⁵¹. A Figura 1.5 ilustra a estrutura de um 1,2,3-triazól genérico bem como o mecanismo geral que ocorre para sua formação.

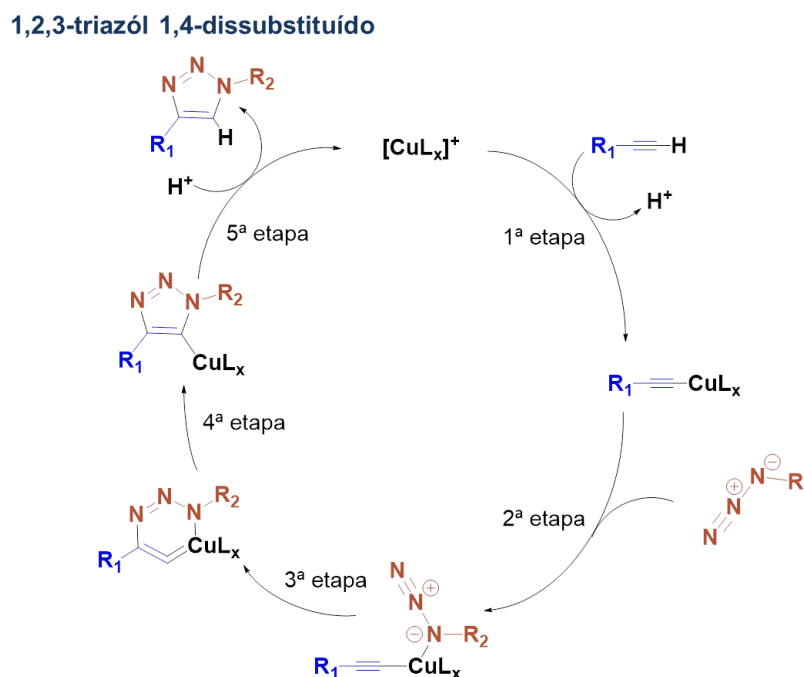


FIGURA 1.5. Mecanismo geral para formação de 1,2,3-triazóis. Autoria própria

Com base no que foi descrito acima, percebe-se que os complexos de Cu (II) que foram desenvolvidos neste trabalho possivelmente terão boa capacidade catalisadora para a reação CuAAC. Portanto, os compostos sintetizados baseados em ligantes reconhecidamente estabilizantes e quando complexados formam compostos com diferentes aplicabilidades, como as bases de Schiff, aliados a uma porção de aminoácido devido à bioinspiração de moléculas de cunho natural serão avaliados como inibidores e catalisadores, frente a reação de hidrólise da ureia pela urease de *Canavalia ensiformis* e a formação de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos, respectivamente.

2 Objetivos

2.1 Geral

Este trabalho tem como objetivo geral obter compostos de coordenação de Cu (II) com ligantes bases de Schiff derivados do aminoácido essencial L-prolina para aplicação como inibidores de urease e verificação da sua ação mimética à urease como também a busca de aplicabilidade para a reação CuAAC. A Figura 2.1 abaixo ilustra as estruturas gerais dos ligantes e complexos as quais foram planejadas para as sínteses.

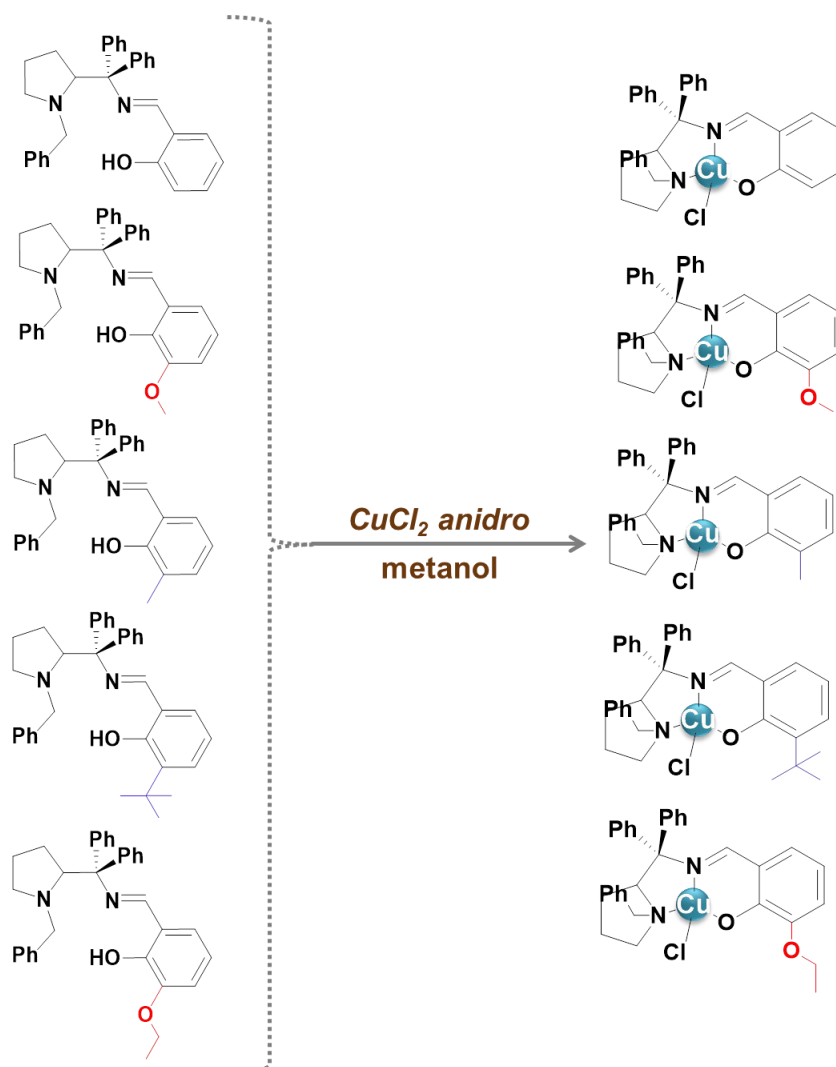


FIGURA 2.1. Estruturas gerais dos ligantes e respectivos complexos de Cu (II) almeçados por este trabalho.

2.2 Específicos

- Sintetizar ligantes bases de Schiff partindo-se do aminoácido essencial L-prolina e os aldeídos de nomes comercial salicilaldeído, 3-metoxisalicilaldeído, 3-metilsalicilaldeído, 3-tert-butilsalicilaldeído e 3-etoxisalicilaldeído;
- Caracterizar os ligantes pelas técnicas de difração por raios X, RMN ^1H e ^{13}C HSQC e HMBC $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$;
- Sintetizar complexos metálicos de Cu (II) com os ligantes previamente sintetizados;
- Fazer uma análise comparativa entre ligantes e complexos utilizando as técnicas de espectroscopia na região do infravermelho e nas regiões do ultravioleta e visível (UV-Vis), voltametria cíclica e de pulso diferencial, espectrometria de massas e difração por raios X;
- Caracterizar os complexos de Cu (II) por análise elementar, condutividade e espectroscopia de ressonância paramagnética nuclear;
- Avaliar a capacidade inibitória destes complexos frente à urease;
- Avaliar a capacidade mimética reacional do tipo urease destes complexos;
- Testar a capacidade dos complexos em ação na reação CuAAC usando o mesmo precursor 1-azido-4-nitrobenzeno e variando os alcinos terminais como fenilacetileno, hex-1-ino e pent-4-in-1-ol em diferentes parâmetros de reação.

3 Parte experimental

3.1 Reagentes e solventes

Os reagentes utilizados neste trabalho eram de grau analítico e foram usados sem prévia purificação, com exceção do cloreto de tionila para a síntese de esterificação, o qual foi previamente destilado, do composto 1. Os solventes utilizados para as sínteses e experimentos foram destilados quando necessário para reações anidras.

3.2 Técnicas de caracterização

3.2.1 Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Os espectros de massas apresentados neste trabalho foram obtidos por infusão direta no equipamento MICROTOF – Bruker Daltonics da Central Analítica do IQ – USP São Paulo. Os parâmetros utilizados na realização da medida foram nebulizador a 0,4 bar, fluxo de gás seco a 4 L min^{-1} à temperatura de $180 \text{ }^\circ\text{C}$ e voltagem do capilar de 4500 V. A ionização foi realizada por ESI⁺, pois não houve ionização no modo negativo. Os ligantes foram dissolvidos em acetato de etila e diluídos em metanol. Os complexos Cu^{II}L1 e Cu^{II}L2 foram dissolvidos em diclorometano e diluídos em acetonitrila, ao passo que os demais foram dissolvidos em diclorometano e diluídos em metanol.

3.2.2 Difração por raios X de monocristal

As estruturas moleculares obtidos nesse trabalho foram resolvidas em parceria com o Prof. Rafael Gomes da Silveira, onde utilizou-se o difratômetro Rigaku XtaLAB Mini com gerador de raios-X operando a 50 kV e 12 mA, com grafite Mo-K de radiação monocromática ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) usando o programa Olex2. Para solução das estruturas usou-se ShelXT1 e refinado com pacote ShelXL por meio da

minimização dos quadrados mínimos. Todos os átomos de H foram estereoquimicamente posicionados e refinados com o modelo de equitação.

3.2.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros foram obtidos através do espectrômetro BRUKER DRX 400 MHz proveniente do laboratório de Ressonância pertencente ao prof. Dr. Antonio Gilberto Ferreira do Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos. Foram realizadas as técnicas convencionais unidimensionais de ^1H e ^{13}C e correlações bidimensionais entre esses núcleos COSY $^1\text{H} - ^1\text{H}$, HSQC e HMBC $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$. Os experimentos foram realizados em CDCl_3 como solvente.

3.2.4 Ressonância Paramagnética Eletrônica

Os resultados de EPR foram obtidos em colaboração com o Prof. Otaciro Rangel Nascimento do Instituto de Física da USP campus II. As amostras sólidas foram diluídas em diclorometano calculadas previamente para uma concentração final de 3 mmol L^{-1} em frascos de eppendorf de 1 mL e agitadas para completa diluição. As amostras de $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L1}$, $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L5}$ não dissolveram, por isso foram centrifugadas e o sobrenadante coletado. As amostras líquidas, para as medidas de temperatura ambiente, foram colocadas em uma celinha de quartzo plana e ajustadas na cavidade ressonante. Para as medidas a temperatura de N_2 líquido, as amostras foram colocados em tubos de quartzo de 3 mm internos e inseridas no dewar já resfriado e ajustado na cavidade ressonante.

As medidas foram realizadas utilizando o equipamento de EPR Modelo Varian E109, banda X, utilizando a cavidade retangular e modulação de campo a 100 kHz. Os parâmetros de ajuste das medidas foram: potência de micro-ondas de 20 mW, amplitude de modulação de 0,4 mT pico a pico, ganho ajustável para cada amostra, varredura de campo de 160 mT, constante de tempo de 0,064 s,

tempo de varredura de 3 minutos. Para as medidas a N_2 líquido foi utilizado o dewar de imersão. Utilizou-se um padrão de EPR para calibração do campo magnético (cristal de $MgO:Cr^{III}$ $g = 1,9797$) e a frequência de ressonância foi medida com um frequencímetro de micro-ondas.

3.2.5 Análise elementar

Os dados de análise elementar para determinação da porcentagem de carbono, hidrogênio e nitrogênio presentes neste trabalho foram obtidos pelo equipamento EAGER 200 CE *Instruments* proveniente do laboratório de microanálise do Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos.

3.2.6 Condutividade

Os valores de condutividade molar do trabalho foram obtidos no condutivímetro Meter Lab modelo CDM230 de soluções $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ nos solventes diclorometano, metanol e acetonitrila em comparação com os valores de condutividade de cada solvente (branco) e as faixas de proporção eletrolítica de acordo com relatos da literatura.

3.2.7 Espectroscopia na Região do Infravermelho

Os espectros na região do infravermelho apresentados foram obtidos pelo espectrofotômetro utilizado foi o Bomem-Michelson FT modelo MB-102 na faixa de 200 a 4000 cm^{-1} . Os compostos foram dispersos em pastilha de KBr na proporção de massa utilizada 1:99 (composto:KBr). O KBr utilizado para as medidas foi de grau HPLC e deixado em estufa para secagem com retirada apenas no momento da medida.

3.2.8 Espectroscopia na Região do Ultravioleta e Visível

Os espectros na região do ultravioleta e visível foram obtidos no equipamento HP – Hewlett Packard 8452 A na faixa de 190 a 800 nm em diclorometano e acetonitrila que serão destacados nos resultados. Partiu-se de uma concentração de $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ e realizadas diluições para cálculo dos coeficientes de absorvidade máxima (ϵ_{max}) para as bandas atribuídas. Para obtenção dos espectros foi utilizada uma cubeta de quartzo de 1,0 mL de capacidade, cujo caminho óptico corresponde a 1,0 cm.

3.2.9 Voltametrias Cíclicas e de Pulso Diferencial

Os resultados de eletroquímica deste trabalho foram obtidos no potenciostato EG&G Princeton Applied Research Model 273A. As medidas foram realizadas em diclorometano com PTBA $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ agindo como eletrólito suporte em uma cela eletroquímica convencional de três eletrodos, que consistem no eletrodo de trabalho de carbono vítreo, eletrodo de auxiliar de platina e eletrodo de referência Ag/AgCl.

3.3 Sínteses orgânicas

Todas as sínteses foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) em plaquinhas de sílica. As plaquinhas foram reveladas com vapores de $\text{I}_{2(s)}$, soluções de vanilina e ninidrina e sob lâmpada UV em 254 nm para observação dos produtos formados. Os compostos 2 – 6 e 7a foram sintetizados de acordo com procedimentos já relatados pela literatura^{53; 54; 55; 56}. A Figura 3.1 ilustra o esquema resumido da síntese dos compostos 2 – 6 como relatados pela literatura. Os compostos 7b – 7e foram sintetizados com base na metodologia para o composto 7a, porém com algumas modificações que serão descritas nas subseções

da Seção 3.3.1. Tais compostos consistem nos ligantes finais que serão coordenados ao cobre, dessa forma serão denominados de HL1 – HL5 após essa seção. Os ligantes finais foram caracterizados mediante todas as técnicas possíveis em comparação com os respectivos compostos de coordenação a fim de comparação.

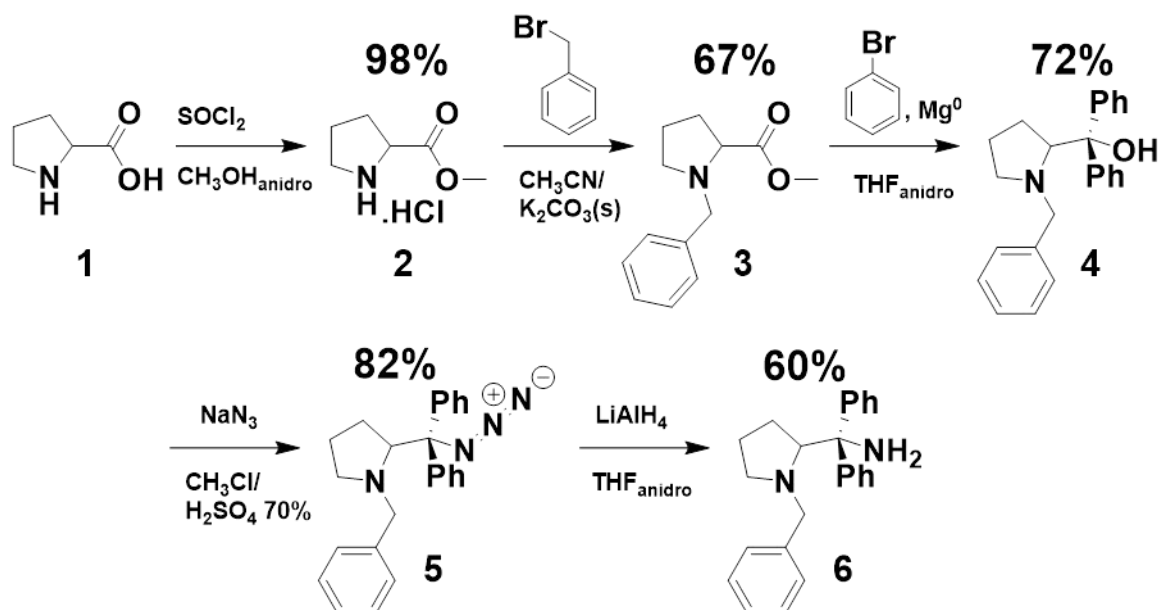


FIGURA 3.1. Esquema de síntese dos compostos 2 – 6 como relatados pela literatura com os respectivos rendimentos obtidos.

3.3.1 Síntese dos ligantes finais 7a – e.

A síntese dos ligantes foi baseada na metodologia descrita pela literatura para a síntese do (E)-2-(((1-benzilpirrolidin-2-il)difenil)imino)metil)fenol (7a)⁵⁷ e é resumida de forma geral na Figura 3.2 abaixo. Os espectros de massas de alta resolução dos ligantes podem ser visualizadas nos apêndices deste trabalho.

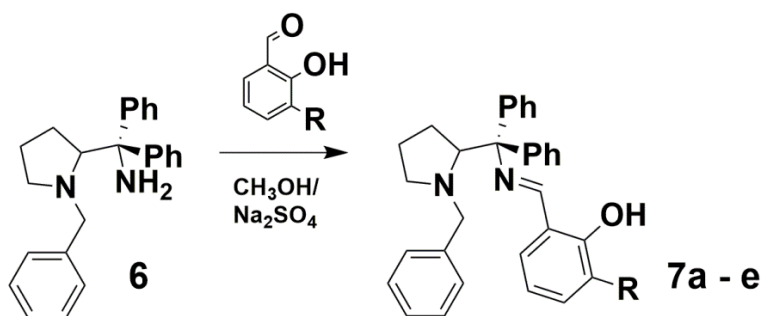


FIGURA 3.2. Esquema geral da síntese dos ligantes finais, onde R = - H (7a), - OCH₃ (7b), - CH₃ (7c), - C(CH₃)₃ (7d) e - OCH₂CH₃ (7e).

3.3.1.1 (E)-2-(((1-benzilpyrrolidin-2- il)difenilmetil)imino)metil)fenol. (7a)

O procedimento sintético foi realizado de maneira semelhante ao relatado na literatura. 207,30 mg (0,6057 mmol) de 1-benzilpirrolidin-2-il)difenilmetanamina (6) foi adicionado em um balão de fundo redondo equipado com bastão magnético contendo 3,0 mL de metanol. 77,35 μ L (0,7258 mmol) de 2-hidroxibenzaldeído foi adicionado seguido de 20,65 mg (0,1453 mmol) de Na₂SO_{4(s)} anidro que também foi colocado. A mistura reacional foi deixada sob agitação a 40 °C. Após 20 h, o sólido fino amarelo esverdeado foi filtrado a vácuo e lavado 3x2 mL de MeOH. O produto obtido após lavagem foi redissolvido no mínimo de diclorometano e adicionado metanol até turvação. Após algumas horas foi observada a formação de cristais esverdeados.

Rendimento: 75%;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 14,71 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,33 – 7,20 (m, 7H), 7,18 – 7,01 (m, 8H), 6,96 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,34 (d, 1H), 3,10 (d, 1H), 2,75 – 2,63 (m, 1H), 2,18 – 2,02 (m, 2H), 1,72 – 1,62 (m, 1H), 1,43 – 1,32 (m, 1H), 0,84 – 0,72 (m, 1H) ppm;

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 164,55, 162,06, 144,55, 142,85, 140,44, 132,60, 132,09, 130,19, 129,10, 128,48, 128,12, 127,98, 127,83, 127,18, 126,86, 126,44, 118,87, 118,22, 117,51, 77,76, 71,96, 62,03, 55,10, 30,72, 24,00 ppm;

HRMS (ESI+) m/z : calculado para $C_{31}H_{31}N_2O$: 447,2436 $[M+H]^+$; encontrado: 447,2413;

IR, cm^{-1} : 3347 (v OH), 3056 (v $C_{sp^2}H$), 2969 (v $C_{sp^3}H$), 2818 (v $C_{sp^3}H$), 1620 (v C=N), 1490 (v C=C), 1280 (v C–O).

UV-Vis, nm (ϵ , $L mol^{-1} cm^{-1}$): 240 (8104), 260 (9513), 320 (3729) e 414 (540) nm.

3.3.1.2 (E)-2-((((1-benzilpirrolidin-2-il)difenilmetil)imino)metil)-6-metoxifenol. (7b)

O procedimento sintético foi realizado com base na síntese do derivado anterior, o composto 6. 750,0 mg (2,19 mmol) de (1-benzilpirrolidin-2-il)difenilmetanamina foi adicionado em um balão de fundo redondo equipado com bastão magnético contendo 7,0 mL de metanol. 349,9 mg (2,3012 mmol) de 2-hidroxi-3-metoxibenzaldeído foi adicionado seguido de 74,72 mg (0,526 mmol) de $Na_2SO_{4(s)}$ anidro também adicionado a mistura reacional. A reação foi deixada sob agitação e temperatura de 40 °C. Após 3 h o sólido fino amarelado foi filtrado a vácuo e lavado 3x2 mL de metanol. O sólido obtido após lavagem foi dissolvido no mínimo de diclorometano e adicionado metanol até turvação. Após 1 dia, observou-se a formação de cristais amarelos.

Rendimento: 69%;

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 15,23 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,32 – 7,20 (m, 6H), 7,17 – 7,00 (m, 7H), 6,82 (dd, 1H), 6,65 – 6,58 (m, 2H), 3,96 (dd, 1H), 3,31 (d, 1H), 3,08 (d, 1H), 2,76 – 2,69 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 2H), 1,72 – 1,63 (m, 1H), 1,39 (dd, 1H), 1,09 (dd, 1H) ppm;

RMN ^{13}C (400 MHz, $CDCl_3$): δ 164,31, 155,95, 149,95, 144,01, 142,30, 139,91, 130,05, 128,87, 128,58, 128,30, 128,00, 127,95, 127,43, 127,00, 126,53, 123,74, 117,63, 116,63, 113,61, 77,22, 71,75, 62,00, 55,05, 30,70, 24,03 ppm;

HRMS (ESI+) m/z : calculado para $C_{32}H_{33}N_2O_2$: 477,2542 $[M+H]^+$; encontrado: 477,2518;

IR, cm^{-1} : 3417 (v OH), 3020 (v $\text{C}_{\text{sp}^2\text{H}}$), 2966 (v $\text{C}_{\text{sp}^3\text{H}}$), 2805 (v $\text{C}_{\text{sp}^3\text{H}}$), 1623 (v C=N), 1491 (v C=C), 1253 (v C–O).

UV-Vis, nm (ϵ , $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 232 (27271), 266 (15775), 324 (3046) e 432 (872).

3.3.1.3 (E)-2-(((1-benzilpirrolidin-2- il)difenilmetil)imino)metil)-6-metilfenol. (7c)

200,0 mg (0,5844 mmol) do composto 6 foi adicionado em um balão de fundo redondo equipado com bastão magnético contendo 2,0 mL de metanol. 74,40 μL (0,6136 mmol) de 2-hidroxi-3-metilbenzaldeído foi adicionado seguido da adição de 19,92 mg (0,1402 mmol) de $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anidro. A mistura reacional foi deixada sob agitação a 40 °C. Após 23 h o sólido fino amarelo esverdeado formado foi filtrado a vácuo e lavado 3x2 mL de metanol.

Rendimento: 72%;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 14,63 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,44 (dt, 2H), 7,32 – 7,02 (m, 14H), 6,87 (dd, 1H), 6,65 (t, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,49 (d, 1H), 3,15 (d, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 0,97 (m, 1H) ppm;

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3): δ 165,42, 160,18, 144,30, 143,29, 140,51, 133,45, 130,11, 129,78, 129,38, 128,57, 128,01, 127,93, 127,73, 127,05, 126,79, 126,41, 126,28, 118,16, 117,74, 77,64, 72,13, 62,08, 54,98, 30,61, 23,89, 15,66 ppm;

HRMS (ESI+) m/z : calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}$: 461,2592 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado: 461,2569;

IR (cm^{-1}): 3412 (v OH), 3052 (v $\text{C}_{\text{sp}^2\text{H}}$), 2976 (v $\text{C}_{\text{sp}^3\text{H}}$), 2813 (v $\text{C}_{\text{sp}^3\text{H}}$), 1619 (v C=N), 1491 (v C=C), 1264 (v C–O);

UV-Vis, nm (ϵ , $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 232 (24009), 262 (18426), 326 (5085) e 420 (358).

3.3.1.4 (E)-2-(((1-benzilpyrrolidin-2-il)difenilmetil)imino)metil)-6-(*tert*-butil)fenol. (7d)

150,0 mg (0,4383 mmol) do composto 6 foi adicionado em um balão de fundo redondo equipado com bastão magnético contendo 2,0 mL de metanol. 78,80 μ L (0,4602 mmol) de 3-*tert*-butil-2-hidroxibenzaldeído foi adicionado seguido de 14,94 mg (0,1052 mmol) de Na₂SO_{4(s)} anidro. A reação foi deixada sob agitação a 40 °C. Após 48 h, o sólido viscoso amarelo esverdeado formado foi separado e purificado em coluna cromatográfica com fase estacionária formada por sílica gel 5% acetato de etila em hexano como eluente para obter um sólido amarelo esverdeado.

Rendimento: 45%;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 15,13 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,43 (dd, 2H), 7,35 – 7,06 (m, 14H), 6,88 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,49 (d, 1H), 3,16 (d, 1H), 2,65 (ddd, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 2H), 1,75 – 1,66 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,92 – 0,85 (m, 2H) ppm;

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 165,45, 161,15, 144,44, 143,08, 140,63, 137,75, 130,28, 130,23, 129,40, 128,47, 127,89, 127,77, 126,99, 126,81, 126,33, 118,80, 117,30, 77,66, 72,23, 62,04, 54,97, 34,93, 30,64, 29,33, 23,81 ppm;

HRMS (ESI+) *m/z*: calculado for C₃₅H₃₉N₂O: 503,3062 [M+H]⁺ ; encontrado: 503,3035;

IR (cm⁻¹): 3413 (v OH), 3058 (v C_{sp2}H), 2954 (v C_{sp3}H), 1619 (v C=N), 1493 (v C=C), 1264 (v C–O).

UV-Vis, nm (ϵ , L mol⁻¹ cm⁻¹): 232 (22025), 264 (16192), 330 (5320) e 400 (269).

3.3.1.5 (E)-2-(((1-benzilpirrolidin-2-il)difenilmetil)imino)metil)-6-etoxifenol. (7e)

180,0 mg (0,5256 mmol) do composto 6 foi adicionado em um balão de fundo redondo equipado com bastão magnético contendo 2,0 mL de metanol. 96,08 mg (0,5786 mmol) de 3-etoxi-2-benzaldeído foram adicionados seguido da adição de 20,0 mg (0,1408 mmol) de Na₂SO_{4(s)} anidro. A mistura reacional foi deixada em agitação sob aquecimento de 40 °C. A reação foi acompanhada por CCD por 10 horas até observação de nenhuma mudança a mais. O sólido viscoso amarelo foi separado do meio reacional e purificado em coluna cromatográfica formada pela fase estacionária de sílica gel e utilizando 20% acetato de etila em hexano como eluente para obter um sólido amarelo.

Rendimento: 38%;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 14,92 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,32 – 7,05 (m, 13H), 7,01 (dd, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,63 (d, 2H), 4,08 (q, 2H), 3,99 (dd, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,12 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,03 (m, 1H) ppm;

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 165,11, 154,02, 148,19, 144,16, 143,05, 140,33, 132,44, 130,08, 130,00, 129,19, 128,59, 128,29, 128,15, 127,96, 127,79, 127,18, 126,85, 126,45, 123,76, 118,48, 117,15, 115,08, 77,50, 71, 86, 64,38, 62,06, 54,99, 30,63, 23,95, 14,88 ppm.

HRMS (ESI+) *m/z*: calculado para C₃₂H₃₃N₂O₂: 477,2537 [M+H]⁺; encontrado:477,2503;

IR (cm⁻¹): 3421 (v OH), 3055 (v C_{sp2}H), 2965 (v C_{sp3}H), 1621 (v C=N), 1492 (v C=C), 1272 (v C–O).

UV-Vis, nm (ε, L mol⁻¹ cm⁻¹): 232 (15984), 264 (9288), 332 (2716) e 430 (622).

3.4 Sínteses inorgânicas

3.4.1 Síntese dos complexos de cobre (II)

Em um balão de duas bocas foi adicionado CuCl_2 anidro (1.1 eq). Metanol previamente seco foi adicionado ao sistema para solubilização do metal. A solução metanólica foi aquecida por 10 min com a subsequente adição do ligante à mistura. Imediatamente, a mistura reacional tornou-se verde escuro para HL1, HL3 e HL4 e castanho para HL2 e HL5. Após 4 h de reação em refluxo, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada a vácuo para a separação de qualquer sólido remanescente. O filtrado foi evaporado até a secura, ressuspensão no mínimo de diclorometano e centrifugado. O precipitado foi então separado do sobrenadante, o qual foi evaporado até a secura. O sólido obtido foi deixado em dessecador a alto vácuo. Com o objetivo de melhorar a pureza dos compostos, o procedimento de ressuspensão em diclorometano e centrifugação para retiradas de impurezas inorgânicas foi realizado novamente por duas vezes. As Tabelas 3.1 abaixo se encontram os dados de rendimento, coloração do sólido e solubilidade nos principais solventes que serão utilizados neste trabalho.

TABELA 3.1. Valores de rendimento, coloração de sólido e solubilidade para os complexos de Cu (II) sintetizados.

Composto	Rendimento , %	Cor	Água	Metanol	Diclorometano	Acetonitrila
$\text{Cu}^{\text{II}}\text{L1}$	75	Preto	-	XX	XXX	XX
$\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$	91	Preto	-	XX	XXX	XX
$\text{Cu}^{\text{II}}\text{L3}$	84	Preto	-	XX	XXX	XX
$\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$	72	Verde escuro	-	XXX	XXX	XXX
$\text{Cu}^{\text{II}}\text{L5}$	96	Preto	-	XX	XXX	XX

- : Insolúvel; X: Pouco solúvel; XX: Solúvel; XXX: Muito solúvel.

3.5 Testes de inibição da urease de *Canavalia ensiformis*

A inibição da atividade da urease de *Canavalia ensiformis* foi realizada com uma solução da enzima $0,1 \mu\text{mol L}^{-1}$ ($1,6 \text{ kU L}^{-1}$) em tampão fosfato $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ pH = 6,7 em uma solução 5% de acetonitrila. A concentração do substrato ureia foi mantida constante em $10,4 \text{ mmol L}^{-1}$ e variou-se a concentração do inibidor em $0,05$, $0,1 \mu\text{mol L}^{-1}$, $1,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $82,0 \mu\text{mol L}^{-1}$. Deve-se ressaltar que a concentração de acetonitrila foi mantida constante em todos os experimentos.

A amônia formada no experimento foi quantificada pelo método de Berthelot⁵⁸, que consiste em um método colorimétrico na detecção do azul de indofenol em 654 nm. O método foi realizado como descrito pela literatura, alterando-se apenas a fonte de fenol, que consistiu no salicilato de sódio. Essa alteração é vantajosa quando a toxicidade de fenóis tanto para o manipulador quanto para o meio ambiente é levada em consideração.

3.6 Ensaios para avaliação da potencial ação mimética reacional dos complexos

Os ensaios cinéticos foram realizados fixando-se a concentração dos complexos de Cu (II) $79 - 86 \mu\text{mol L}^{-1}$ e variando-se a concentração da ureia em solução. Foram realizados dois sistemas distintos, o primeiro deles com a realização da catálise em acetonitrila com ureia nas concentrações de $5,2 - 10,4 - 15,6 \text{ mmol L}^{-1}$, que será denominado de método 1. Também foi realizada a catálise em metanol, nas mesmas condições do método 1, com adição da concentração de $20,8 \text{ mmol L}^{-1}$ de ureia, que será denominado de método 2. A concentração de água para os dois métodos foi respectiva à concentração de ureia em 10, 20, 30 e 40% com a crescente concentração do substrato.

O experimento de RMN ^{15}N com ureia marcada foi realizado apenas para o complexo Cu^{II}L2 na concentração de $7,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ e substrato na

concentração de 55,6 mmol L⁻¹. Necessitou-se utilizar uma alta concentração de ureia para ser possível a observação do sinal do branco.

3.7 Produção de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos

Para o uso dos complexos como catalisadores na síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos, foram avaliados dois sistemas de solventes diferentes, semelhante ao realizado para os ensaios cinéticos da Seção 7.2. As reações foram realizadas em misturas acetonitrila/água e etanol/água na proporção 1:1. Além disso, alguns parâmetros de síntese também foram avaliados como tempo de reação, temperatura e quantidade de catalisador, como será destacado na seção dos resultados.

Previamente à síntese dos triazóis, houve a necessidade de sintetizar a azida aromática utilizada a partir de *p*-nitroanilina. A reação foi realizada através da formação de um sal de diazônio como relatado pela literatura^{59; 60} seguindo o esquema da Figura 3.3.

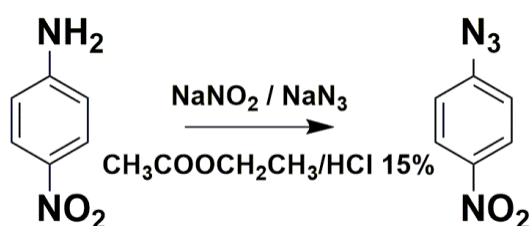


FIGURA 3.3. Esquema de síntese do precursor 1-azido-4-nitrobenzeno.

Em um balão a 0 °C, foram adicionados 12 mL de acetato de etila, 1,5 mL de água e 3,6 mL de HCl concentrado. Em seguida 1,0 eq da *p*-nitroanilina foi acrescentada ao sistema. Após 10 minutos sob agitação, foram adicionados gota a gota 1,7 eq de uma solução de nitrito de sódio em 2,25 mL de água. Logo após, 2,4 mL de uma solução de azida de sódio contendo 1,7 eq também foi adicionada gota a gota. Após 1 hora, a mistura reacional foi diluída em 15 mL de água e extraída com

mais 15 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com uma solução diluída de hidróxido de sódio, seca com sulfato de magnésio e rotoevaporada até a secura para obtenção do produto com rendimento de 70%.

Após a síntese do precursor descrita acima, foram realizadas metodologias distintas usando o fenilacetileno para verificação dos melhores parâmetros de reação. Em um balão previamente flambado sob $Ar_{(g)}$. Adicionou-se 4,0 mL do solvente orgânico utilizado juntamente com 1,0 eq da azida, 1,0 eq do alcino terminal, 1% mol do complexo catalisador. Após completa dissolução dos reagentes e catalisador, 0,5 eq de ascorbato de sódio dissolvido em 4,0 mL de água foi adicionado ao sistema. Após o tempo de reação decorrido, de acordo com a entrada de reação, foi realizada a extração com 15,0 mL de acetato de etila em três porções e salmoura. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio. O produto foi purificado por coluna cromatográfica com fase estacionária de sílica gel na mistura de solvente destacada para o respectivo produto na Seção 4.4.3. Na Figura 3.4 observa-se o esquema de síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos sintetizados neste trabalho.

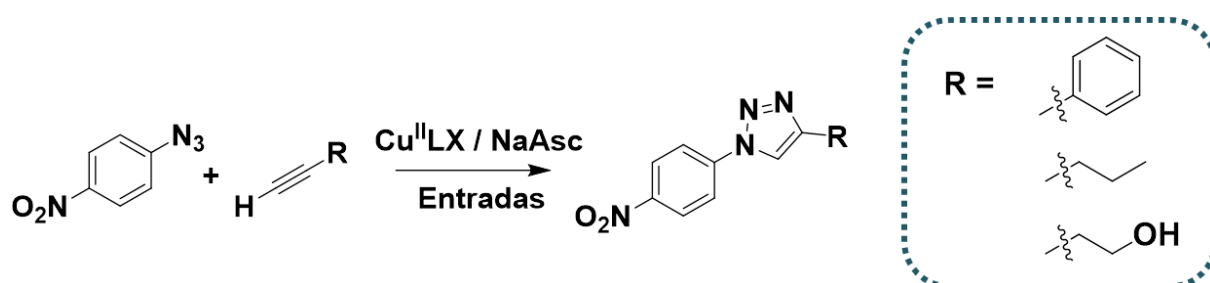


FIGURA 3.4. Esquema de síntese dos triazóis deste trabalho variando o grupo R do alcino terminal como fenil (fenilacetileno), propil (hex-1-ino) e propanol (pent-4-in-1-ol).

4 Resultados e discussão

4.1 Técnicas de caracterização para os ligantes

4.1.1 Difração por raio-X

Por meio dos procedimentos sintéticos descritos para os ligantes HL1 – 3 obtiveram-se os monocristais dessas moléculas na mistura diclorometano/metanol (1:1) após lenta evaporação em 24 horas, onde as estruturas podem ser observadas na Figura 4.1.

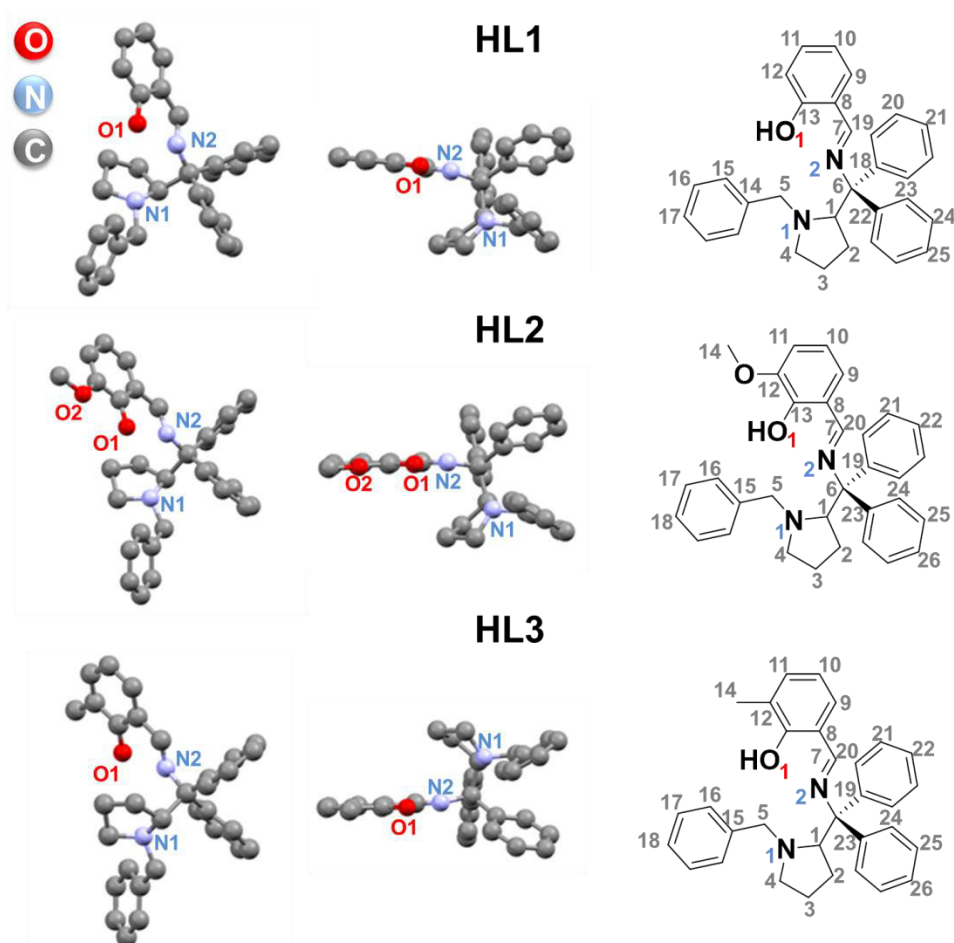


FIGURA 4.1. Estruturas cristalinas e atribuições das numerações para os átomos dos ligantes HL1, HL2 e HL3.

Percebe-se que os ligantes não possuem uma estrutura planar como é observado para a maioria das bases de Schiff relatadas na literatura baseadas em derivados do salicilaldeído. A razão disso é a presença da porção derivada do aminoácido L-prolina, dando uma característica assimétrica ao ligante e por

consequência tornando-o não planar. Com base nisso, espera-se que os ligantes deem um caráter distorcido aos respectivos complexos de Cu (II).

4.1.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

A ressonância magnética nuclear foi utilizada na caracterização estrutural dos ligantes finais em solução. Como mencionado anteriormente, os compostos 2 – 6 já são relatados pela literatura, por isso não será realizada discussão de suas caracterizações. Nesta seção, serão abordadas apenas as diferenças entre os espectros dos ligantes finais e discutida a presença de sinais que comprovem a estrutura proposta, principalmente os envolvidos nos pontos de coordenação.

A obtenção dos espectros dos compostos HL1 – 5 ocorreram em clorofórmio deuterado. Serão discutidos os espectros unidimensionais de ^1H e ^{13}C , os quais serão demonstrados nessa seção bem como as correlações. No entanto, deve-se mencionar que as atribuições foram possíveis analisando os espectros bidimensionais de COSY $^1\text{H} - ^1\text{H}$, HMBC e HSQC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$, os quais podem ser visualizados nos apêndices. Na Figura 4.2 encontra-se o espectro de ^1H para o ligante HL3, que será usado como base. Os demais espectros dos ligantes como apresentado na figura abaixo, encontram-se no apêndice.

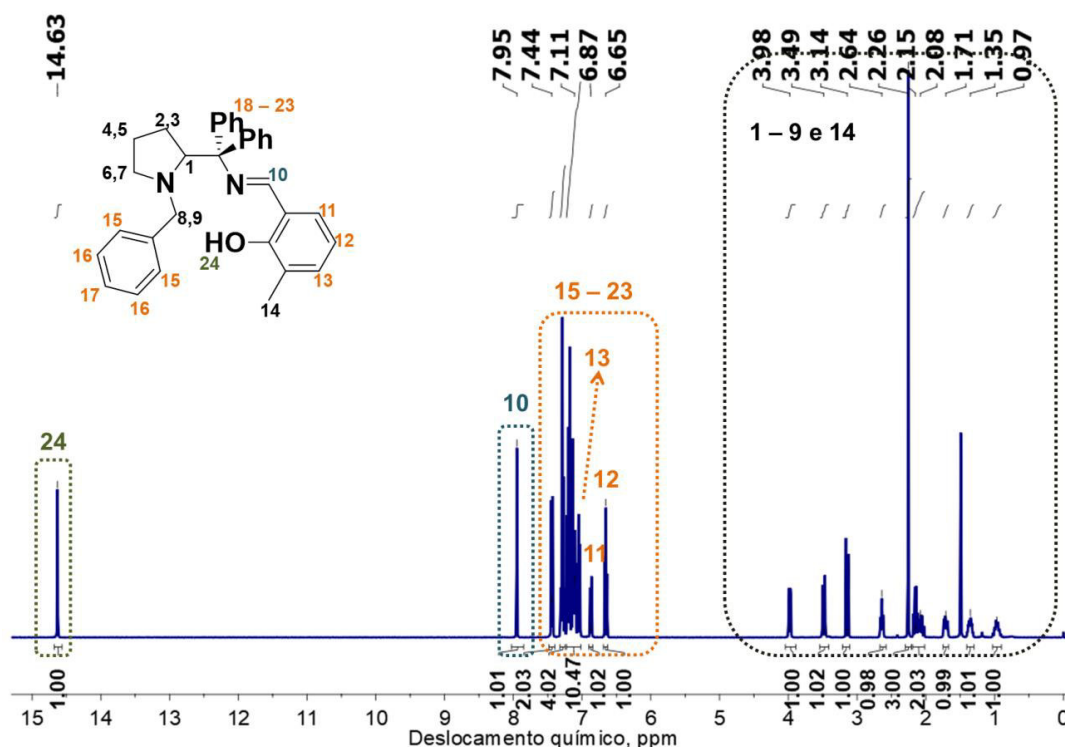


FIGURA 4.2. Espectro de RMN ^1H do ligante HL3 em clorofórmio deuterado.

Em destaque na Figura 4.2, o singlete no deslocamento químico em δ 2,26 ppm, que caracteriza o substituinte que o difere dos demais ligantes relativo ao grupo metil. O sinal dubleto de dubleto em δ 3,98 ppm é relativo ao próton quiral do anel pirrolidínico, o qual é observado para todos os compostos sintetizados. Tal sinal apenas para um hidrogênio possui esse desdobramento, pois acopla com dois prótons, 2 e 3, que são quimicamente diferentes. Tal afirmação é condizente com os sinais referentes a esses dois prótons, os quais se situam em deslocamentos químicos distintos, em δ 1,72 e 2,08 ppm respectivamente. Todos os sinais referentes aos hidrogênios do anel pirrolidínico possuem esse comportamento, dando uma totalidade de sete sinais de hidrogênios na região alifática. Os outros dois além do relativo ao grupo metil, em δ 3,15 e 3,49 ppm são atribuídos ao metileno do anel benzílico que protege o N1 pirrolidínico. Os dois sinais principais encontram-se em δ 7,95 e 14,63 ppm, que são relativos aos prótons do grupo azometina e fenólico, respectivamente. Tais sinais são condizentes com a estrutura proposta, pelo deslocamento eletrônico e multiplicidade, como já relatado pela literatura para o ligante HL1⁵⁷. Observa-se que quando se têm grupos amino, precursores de bases de Schiff, ligados a algum sistema aromático, percebe-se que

tal próton aparece mais desblindado na faixa acima de 8,0 ppm, indicando maior acidez como observado na literatura^{61; 62}. Deste modo, espera-se que o grupo imino dos ligantes aqui sintetizados seja mais básico e dessa forma, avaliando a eventual coordenação desse grupo, que deve ser facilitado por esse caráter. Tabela 4.1 resume com as atribuições os sinais observados para os cinco ligantes sintetizados.

TABELA 4.1. Deslocamento químico, multiplicidade, quantidade de hidrogênio, constante de acoplamento J em Hz e atribuições dos hidrogênios para os ligantes finais HL1 – 5.

Ligantes	δ , ppm R ^a	δ , ppm Pirrolidina	δ , ppm CH ₂	δ , ppm Aromáticos	δ , ppm N=CH	δ , ppm OH
HL1	-	3,96 (dd, $J = 9,4, 3,0$ Hz, 1H), 2,75 – 2,63 (m, 1H), 2,18 – 2,02 (m, 2H), 1,72 – 1,62 (m, 1H), 1,43 – 1,32 (m, 1H), 0,84 – 0,72 (m, 1H)	3,34 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 3,10 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H)	7,42 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,33 – 7,20 (m, 7H), 7,18 – 7,01 (m, 8H), 6,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,75 (td, $J = 10,8, 4,0$ Hz, 1H)	7,97 (s, 1H)	14,71 (s, 1H)
HL2	3,86 (s, 3H)	3,96 (dd, $J = 9,2, 2,7$ Hz, 1H), 2,76 – 2,69 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 2H), 1,72 – 1,63 (m, 1H), 1,39 (dd, 1H), 1,09 (dd, 1H)	3,31 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,08 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H)	7,44 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,33 – 7,20 (m, 7H), 7,18 – 7,01 (m, 8H), 6,83 (d, 1H), 6,63 (dd, $J = 7,4, 6,0$ Hz, 2H)	7,91 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H)	15,21 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H)
HL3	2,26 (s, 3H)	3,98 (dd, $J = 6,90$ Hz, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,72 (m, 1H),	3,49 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 3,15 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H)	7,44 (dt, $J = 8,6, 1,9$ Hz, 2H), 7,32 – 7,02 (m, 14H), 6,87 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,65 (t, $J = 7,4$	7,95 (s, 1H)	14,63 (s, 1H)

		1,35 (m, 1H), 0,97 (m, 1H)		Hz, 1H)		
HL4	1,39 (s, 9H)	3,96 (dd, 1H), 2,65 (ddd, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 2H), 1,75 – 1,66 (m, 1H), 0,92 – 0,85 (m, 2H)	3,49 (d, 1H), 3,16 (d, 1H)	7,43 (dd, 2H), 7,35 – 7,06 (m, 14H), 6,88 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H)	7,96 (s, 1H)	15,13 (s, 1H)
HL5	4,08 (q, 2H), 1,45 (t, 3H)	3,99 (dd, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,03 (m, 1H)	3,42 (d, 1H), 3,12 (d, 1H)	7,44 (dd, 2H), 7,32 – 7,05 (m, 13H), 7,01 (dd, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,63 (d, 2H)	7,93 (s, 1H)	14,92 (s, 1H),

ppm;

^agrupo substituintes R que difere os ligantes H (HL1), OCH₃ (HL2), CH₃ (HL3), C(CH₃)₃ (HL4) e OCH₂CH₃ (HL5).

Ao comparar os resultados de deslocamento químicos para os ligantes finais demonstrados na tabela, destacam-se os sinais referentes aos grupos R que caracterizam cada ligante, dispostos na primeira coluna da Tabela 4.1. Como com exceção desses grupos, o restante das moléculas é igual, não há diferenças tão significativas. A Figura 4.3 abaixo evidencia a comparação dos espectros de ^1H dos ligantes comparando a região alifática, a qual os sinais respectivos aos substituintes são observados. Como mencionado, são esses sinais que diferem ligantes sintetizados neste trabalho.

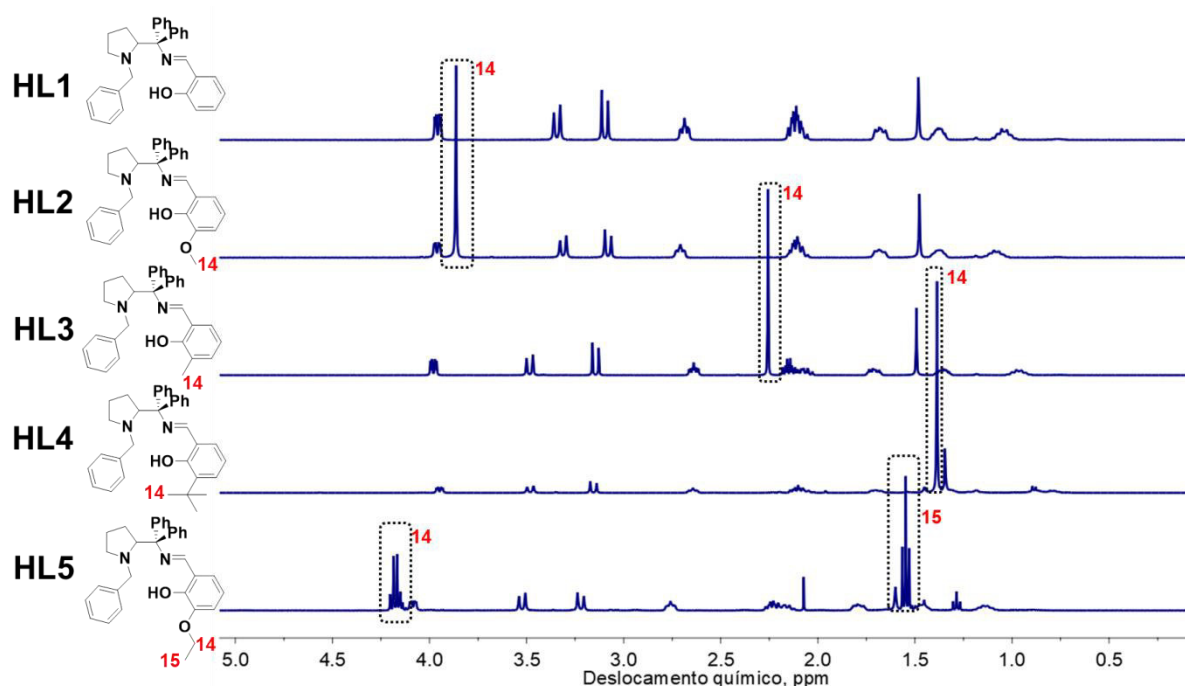


FIGURA 4.3. Região destacada dos espectros de RMN ^1H dos ligantes deste trabalho evidenciando os sinais referentes ao grupo R substituinte que foi derivado do salicilaldeído da síntese.

Os espectros de RMN ^{13}C dos ligantes também foram característicos e semelhantes, como observados para os espectros de RMN ^1H . A Figura 4.4 destaca os sinais referentes aos carbonos do ligante HL3, com a devida atribuição. As atribuições para os carbonos de todos os ligantes sintetizados estão mostradas na Tabela 4.2, enquanto que os espectros de RMN ^{13}C encontram-se no apêndice.

TABELA 4.2. Deslocamentos químicos e atribuições dos carbonos para os ligantes finais HL1 – 5.

Ligantes	δ , ppm R ^a	δ , ppm Pirrolidina	δ , ppm Quaternário	δ , ppm CH ₂	δ , ppm Aromáticos	δ , ppm N=CH	δ , ppm OH
HL1	-	71,96, 55,10, 30,72, 24,00	77,76	62,03	144,55, 142,85, 140,44, 132,60, 132,09, 130,19, 129,10, 128,48, 128,12, 127,98, 127,83, 127,18, 126,86, 126,44, 118,87, 118,22, 117,51	164,55	162,06
HL2	55,90	71,75 55,06, 30,70, 24,03	77,22,	62,00	149,95, 144,01, 142,30, 139,91, 130,05, 128,87, 128,58, 128,30, 128,00, 127,95, 127,43, 127,00, 126,53, 123,74, 117,63, 116,63, 113,61	164,31	155,95
HL3	15,66	72,13, 54,98, 30,61, 23,89	77,64	62,08,	144,30, 143,29, 140,51, 133,45, 130,11, 129,78, 129,38, 128,57, 128,01, 127,93, 127,73, 127,05, 126,79, 126,41, 126,28, 118,16, 117,74	165,42	160,18,
HL4	34,93, 29,33	72,23, 54,97, 30,64 23,81	77,66	62,04	144,44, 143,08, 140,63, 137,75, 130,28, 130,23, 129,40, 128,47, 127,89, 127,77, 126,99, 126,81, 126,33, 118,80, 117,30	165,45	161,15
HL5	64,38,	71,86,	77,50	62,06	148,19, 144,16, 143,05, 140,33, 132,44,	165,11	154,02

14,88	54,99,	130,08, 130,00, 129,19, 128,59, 128,29,
	30,63,	128,15, 127,96, 127,79, 127,18, 126,85,
	23,95	126,45, 123,76, 118,48, 117,15, 115,08

^agrupo substituintes R que difere os ligantes H (HL1), OCH₃ (HL2), CH₃ (HL3), C(CH₃)₃ (HL4) e OCH₂CH₃ (HL5).

As atribuições da Tabela 4.2 foram possíveis através da correlação entre o espectro de ^{13}C e os espectros bidimensionais de HMBC e HSQC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$. Tais espectros para o ligante HL3 também estão dispostos nas Figuras 4.5 e 4.6 para fins de demonstração de como as atribuições foram realizadas.

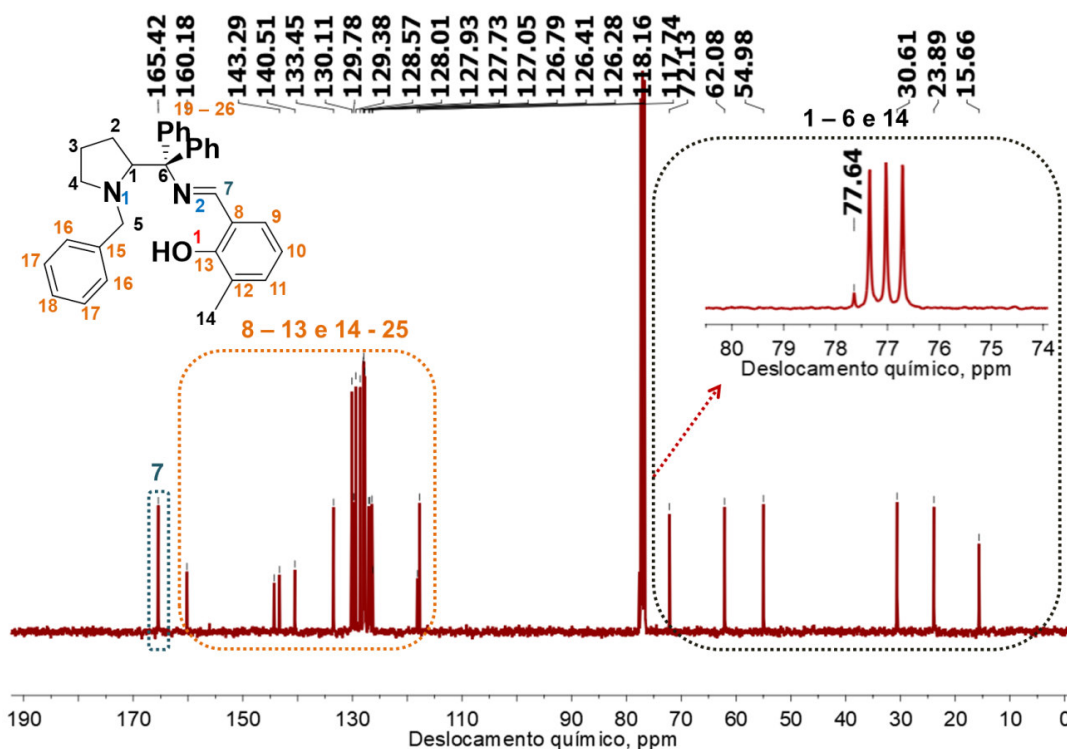


FIGURA 4.4. Espectro de RMN ^{13}C do ligante HL3 em clorofórmio deuterado.

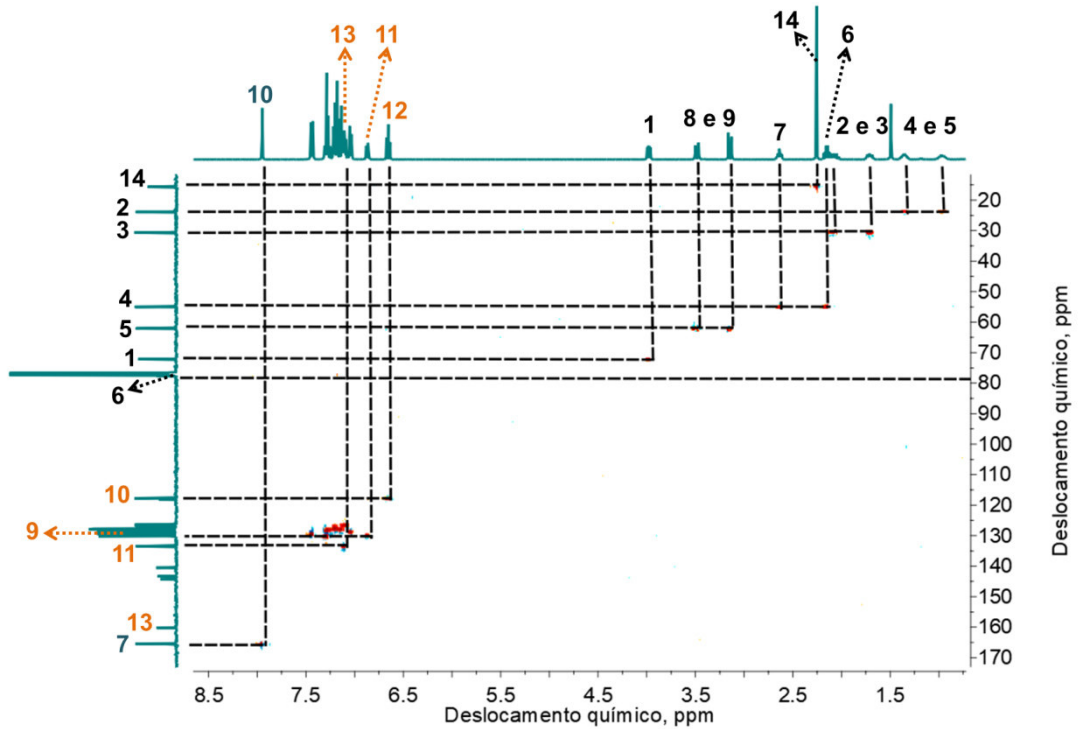


FIGURA 4.5. Espectro de HSQC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ do ligantes HL3 em clorofórmio deuterado com as respectivas correlações entre os sinais de ^1H e ^{13}C .

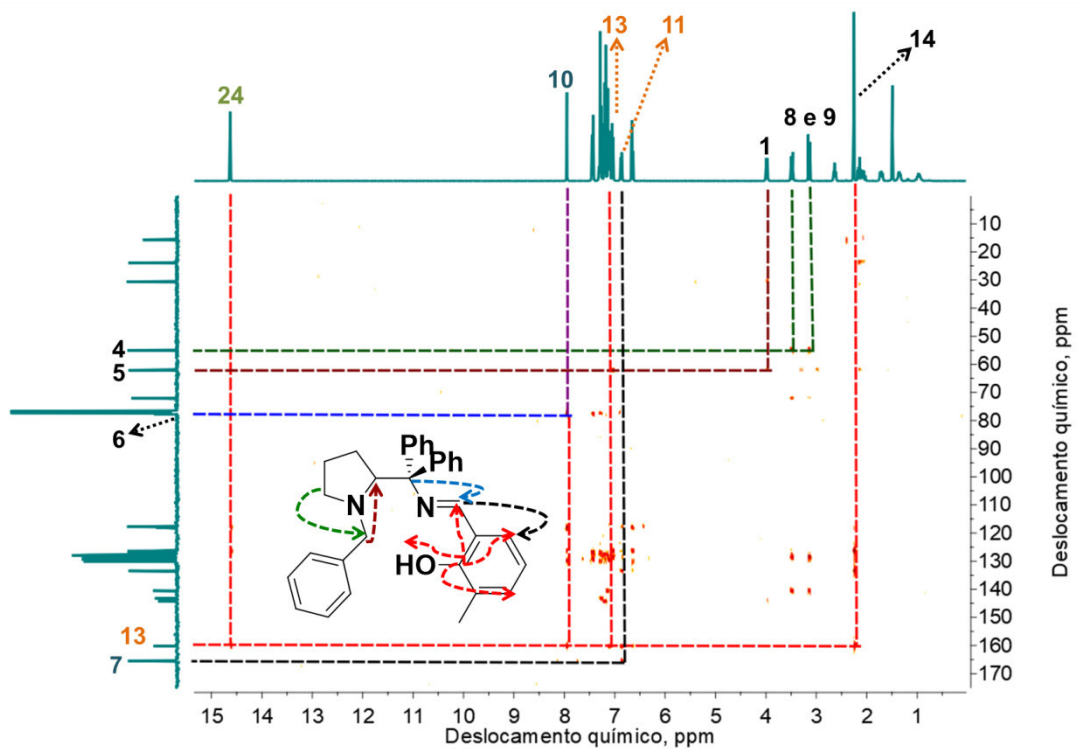


FIGURA 4.6. Espectro de HMBC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ do ligante HL3 em clorofórmio deuterado com as respectivas correlações entre os sinais de ^1H e ^{13}C .

As Figuras 4.5 e 4.6 mostram os espectros bidimensionais essenciais para a realização das atribuições, tanto do ^1H quanto do ^{13}C . A caracterização estrutural completa dos ligantes é importante no sentido de saber a manutenção estrutural após a série de etapas sintéticas que foram realizadas. A atribuição do H10 que consiste no hidrogênio do grupo imino $\text{N}=\text{CH}$, foi consistente com o observado nos sinais da Figura 4.6, pois o C6 que é quaternário alifático acopla com o H1 que consiste no hidrogênio quiral como também com o hidrogênio imínico, dessa forma sendo a única disposição. Com base na Figura 4.5, onde se observa que o C7 acopla com esse mesmo hidrogênio, como consiste na técnica de HSQC em que o núcleo de ^{13}C acopla com o ^1H geminal, esse mesmo C7 acopla com o H11 de acordo com a Figura 4.6, que se trata da técnica de HMBC onde o núcleo de ^{13}C acopla com o ^1H do átomo vicinal e/ou conseqüente ao vicinal. Tal informação é consistente com a estrutura proposta, já que o anel derivado do salicilaldeído é trissubstituído nas posições 1,2,3, especificamente nas posições do C8, C12 e C13. Além disso, a técnica de HMBC da Figura 4.6 mostrou que o C13 corresponde ao carbono ligado ao grupo fenol, pois ele acopla com os H10, H11, H13, H14 e H24. Esses acoplamentos indicam que a estrutura principal do ligante está de acordo com o esperado. Os resultados estão condizentes com a estrutura do ligante HL1, o qual já possui sua caracterização relatada na literatura⁵⁷.

4.2 Caracterização dos complexos

4.2.1 Análise elementar e condutividade molar

A condutividade dos complexos de Cu (II) sintetizados foi realizada com intuito de verificar a possibilidade de existência de íons em solução, que consiste na premissa dessa técnica. As medidas foram realizadas em diclorometano seco com a finalidade de evitar reações de troca de ligantes e por conseqüência manter a estrutura intacta em solução. Isso é possível para solventes não coordenantes como é o caso do diclorometano. A seguir, encontram-se os dados observados para os cinco complexos de Cu (II) em solução $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$, a qual consiste na concentração padrão aos valores tabelados pela literatura.

TABELA 4.3. Valores de análise elementar e condutividade para os complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L1} - \text{L5}$ 1,0 mmol L^{-1} em diclorometano e metanol secos.

Compostos	C%/ _{EXP} H%/ _{EXP} N		Λ_m , $\mu\text{S cm}^{-1}$	
	% _{EXP}	% _{TEO}	Diclorometano	Metanol
$\text{C}_{31,5}\text{H}_{30,2}\text{Cl}_{1,4}\text{C}$ $\text{uN}_2\text{O}_{1,4}$	65,95/5,23/4,95	65,89/5,35/4,93	$2,27 \pm 0,10$	-
$\text{C}_{32,5}\text{H}_{32,8}\text{Cl}_2\text{Cu}$ $\text{N}_2\text{O}_{2,4}$	62,14/4,82/4,71	62,53/5,30/4,49	$5,81 \pm 0,20$	$48,4 \pm 0,3$
$\text{C}_{32,5}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{Cu}$ $\text{N}_2\text{O}_{1,5}$	64,00/5,78/4,48	63,98/5,45/4,59	$2,96 \pm 0,09$	$45,7 \pm 0,6$
$\text{C}_{35,6}\text{H}_{38,6}\text{Cl}_{2,2}\text{C}$ $\text{uN}_2\text{O}_{1,2}$	64,84/5,97/4,71	65,26/5,94/4,28	$3,05 \pm 0,07$	$35,0 \pm 0,7$
$\text{C}_{33,8}\text{H}_{35}\text{Cl}_{2,6}\text{Cu}$ $\text{N}_2\text{O}_{2,2}$	61,64/4,87/4,44	61,49/5,34/4,24	$4,91 \pm 0,30$	-

$\Lambda_m = 0,03 \pm 0,01 \mu\text{S cm}^{-1}$ e $2,09 \pm 0,26$ para o diclorometano e metano secos respectivamente, cujo consiste no branco.

De acordo com a literatura^{63; 64}, que relata a faixa de $12 - 77 \mu\text{S cm}^{-1}$ e $62 - 123$ para eletrólito 1:1 em diclorometano e metanol respectivamente, os complexos encontram-se neutros nesses solventes. No solvente prótico observa-se que os valores de condutividade são altos, apenas de estarem contidos dentro da faixa de não eletrólito. Esse comportamento é atribuído a certa labilização do íon cloreto coordenado, que não deve ser significativa ao ponto de produzir íons complexos eletrólitos do tipo 1:1 na mesma concentração inicial de $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$. Aliado com os resultados de análise elementar que foi considerado apenas com um íon cloreto coordenado ao centro metálico, espera-se que o ligante esteja coordenado na forma de fenolato, contribuindo com uma carga negativa. Dessa maneira, o composto é neutro como o resultado de condutividade demonstrou.

Como os compostos serão utilizados em acetonitrila para as aplicações propostas, decidiu-se também avaliar a condutividade neste solvente. Por se tratar de um solvente coordenante, a justificativa para as medidas foi a verificação da possível labilização do íon cloreto coordenado. A saída do íon cloreto da esfera de

coordenação é importante de ser notada, pois tal possibilidade é interessante do ponto de vista das aplicações em catálise. Abaixo é ilustrado o experimento em acetonitrila seca com os complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$, $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L3}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ (Figura 4.7) de acordo com o tempo bem como a Tabela 4.4 que lista os valores de condutividade no início e final do experimento.

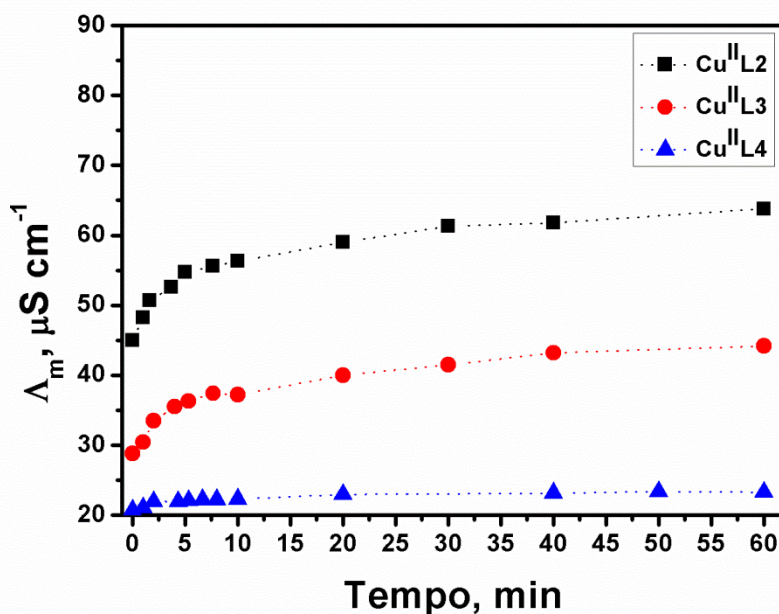


FIGURA 4.7. Variação da condutividade molar vs tempo para os complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ – L3 – L4 $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ em acetonitrila seca.

TABELA 4.4. Valores de condutividade para os complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$, $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L3}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ em acetonitrila seca no tempo inicial e final com base no experimento da Figura 4.7.

Compostos	$\Lambda_m, \mu\text{S cm}^{-1}$	
	t = 0	t = 60 min
$\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$	45,0	63,8
$\text{Cu}^{\text{II}}\text{L3}$	28,8	44,2
$\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$	20,7	23,4

$\Lambda_m = 1,54 \pm 0,05 \mu\text{S cm}^{-1}$ para a acetonitrila seca.

A faixa de eletrólito 1:1 para acetonitrila ocorre de $55 - 205 \mu\text{S cm}^{-1}$ ⁶⁴. Portanto, com os resultados obtidos, percebe-se que os complexos com o decorrer do tempo tendem a formar eletrólito 1:1 em acetonitrila. Esse comportamento é mais perceptível para o composto $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ devido ao menor efeito estérico atribuído a esse grupo funcional, ao passo que o oposto é observado para o complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$. Além disso, pode-se expandir a explicação em termos do tipo de interação intermolecular, pois a presença do oxigênio como heteroátomo no grupo metoxi possibilita interação mais efetivas que devem auxiliar na velocidade dessa labilização.

Com base nestes resultados, propõe-se uma estrutura de complexos como a mostrada na Figura 4.8.

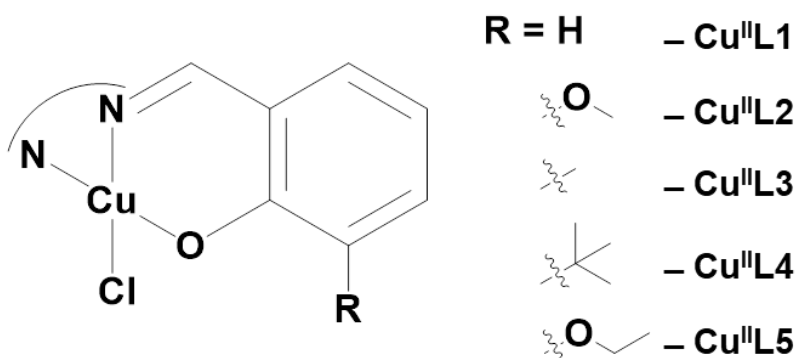


FIGURA 4.8. Estrutura proposta para os complexos sintetizados neste trabalho.

4.2.2 Ressonância Paramagnética Eletrônica

Os resultados apresentados nesta seção consistem em estudos preliminares dos complexos sintetizados. A Figura 4.9 ilustra os espectros de EPR às temperaturas ambiente e 77 K para os cinco complexos.

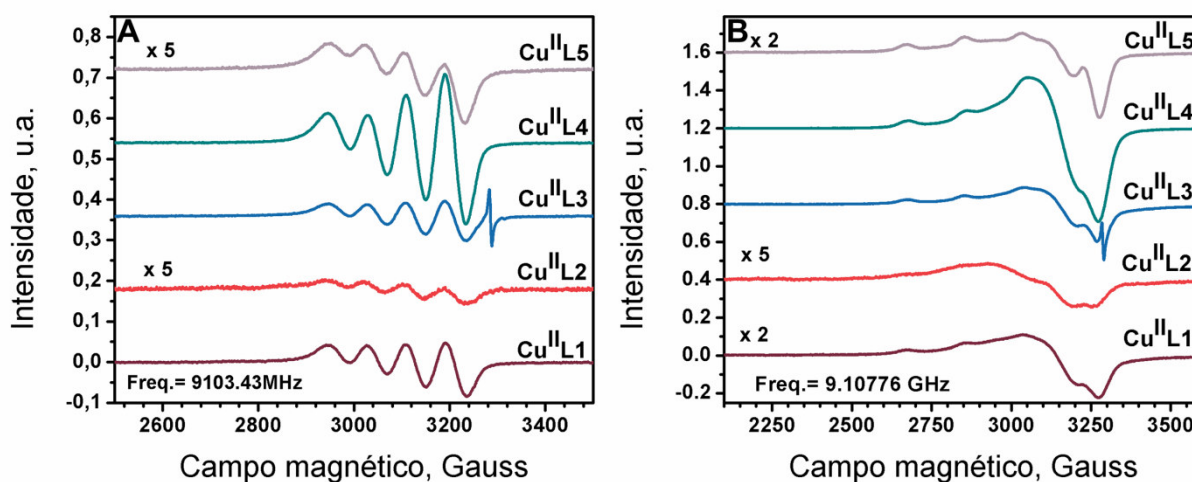


FIGURA 4.9. Espectros de EPR dos cinco complexos de Cu (II) em diclorometano a ambiente 298 K (A) e temperatura de N₂ líquido 77 K (B).

Diante da Figura 4.9, observa-se que os complexos apresentam comportamentos diferentes, pois quando congelados em diclorometano há o alargamento das linhas espectrais. Este comportamento indica mudança na disposição dos compostos no solvente após o processo de congelamento. Além disso, estes resultados indicam que os complexos apresentam tempo de correlação rotacional rápido, que foi obtido a partir de simulação utilizando o programa EasySpin para determinação dos parâmetros espectrais (Figura 4.10). A Tabela 4.5 lista os parâmetros de ajustes feitos provenientes da simulação. Observa-se que todos os complexos possuem g_z maior que g_x e g_y , indicando a presença de quatro ligantes em uma geometria planar que está de acordo com a proposta de estrutura para os complexos deste trabalho. No entanto, percebem-se diferenças entre os valores de g_x e g_y , as quais tem maior magnitude dependendo do complexo analisado. Este resultado indica que os complexos possuem distorção no plano com

tendência para geometria tetraédrica, que faz sentido quando se analisa a Figura 4.8.

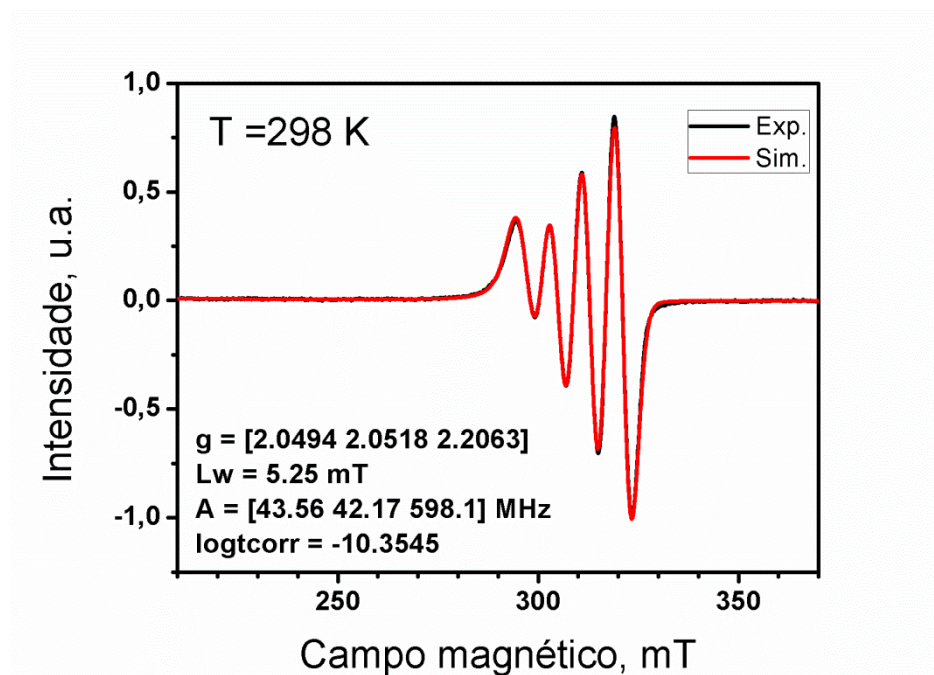


FIGURA 4.10. Simulação espectral para o complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ à temperatura ambiente. A simulação pode ser observada nos apêndices para os demais compostos.

TABELA 4.5. Parâmetros espectrais para os complexos de Cu (II) deste trabalho em diclorometano a 298 K.

Compostos	g			t_{corr} , ps	A, MHz			Lw, mT
	g_x	g_y	g_z		A_x	A_y	A_z	
$\text{Cu}^{\text{II}}\text{L1}$	2,0501	2,0932	2,1626	71,9	43,56	34,51	600,3	5,64
$\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$	2,0584	2,0932	2,1626	114,5	35,64	34,51	595,8	6,41
$\text{Cu}^{\text{II}}\text{L3}$	2,0515	2,0932	2,1626	75,3	35,64	34,51	602,5	5,45
$\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$	2,0494	2,0518	2,2063	44,2	43,56	42,17	598,1	5,25
$\text{Cu}^{\text{II}}\text{L5}$	2,0504	2,0932	2,1626	116,7	35,64	34,51	565,5	6,41

t_{corr} : tempo de correlação ; g: fator g; A: constante de interação hiperfina; Lw: largura de linha.

A diferença dos pontos de coordenação por tratar-se de quatro ligantes diferentes N1, N2, O1, Cl (Seção 4.1) sustenta o resultado obtido. Portanto, os

complexos de Cu (II) sintetizados neste trabalho devem possuir uma geometria quadrado planar com distorção tetraédrica.

Os movimentos de rotação são visualizados na ordem de tempos mais curtos para tempos mais longos da sequência $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4} > \text{Cu}^{\text{II}}\text{L1} > \text{Cu}^{\text{II}}\text{L3} > \text{Cu}^{\text{II}}\text{L2} > \text{Cu}^{\text{II}}\text{L5}$, de acordo com os valores de tempos de correlação rotacional obtidos nas simulações. Esse parâmetro relaciona-se o raio de giro da molécula em solução. Portanto, o menor t_{corr} indica que as moléculas giram com mais facilidade e relaciona-se com as possíveis interações que ela possui com as demais. Então, quanto maior o valor do parâmetro significa que a molécula gira mais lentamente em solução e deste modo deve possuir interações mais significativas com as demais. Isso indica que os complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L5}$ são mais lentos em solução. No entanto, do ponto de vista de tamanho molecular (Figura 2.1) não deveriam apresentar as diferenças acentuadas que mostraram, pois o t_{corr} relaciona-se com o tamanho ou raio molecular pela equação da Figura 4.11.

$$a = \left(\frac{\sqrt[3]{3t_{\text{corr}}K_bT}}{\sqrt[3]{4\pi\eta}} \right)$$

FIGURA 4.11. Cálculo do raio do agregado através do tempo de correlação. Adaptado

Onde, a é o raio do agregado em metros, t_{corr} é o tempo de correlação dado na Tabela 4.5, K_b é a constante de Boltzman, T a temperatura em K, η é a viscosidade do solvente em $\text{kg m}^{-1} \text{s}^{-1}$ a temperatura em K. Com base na Figura 4.11 percebe-se que a relação entre a e t_{corr} é diretamente proporcional. A diferença entre os tempos de correlação indicam que os compostos podem se agregar mesmo em solução. Quando as estruturas são comparadas do ponto de vista dos grupos funcionais distintos, observa-se que os complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L5}$ possuem os maiores agregados. Isso indica que a presença dos substituintes metoxi e etoxi, os quais são diferenciados pela presença do oxigênio como heteroátomo, possibilita interações mais efetivas para formação a agregação molecular.

O comportamento é condizente com o solvente utilizado para os experimentos em solução, pois de acordo com a condutividade não há a possibilidade de formação de eletrólito em diclorometano, que por consequência deve favorecer a presença de tais agregados. A partir da equação demonstrada, podem-se estimar os valores do tamanho dos agregados formados (Tabela 4.6), os quais são menores para os complexos cujos não apresentam grupos que possibilitam interação efetiva ($\text{Cu}^{\text{II}}\text{L1}$, $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L3}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$). O resultado para o complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ é um forte indício de que o sistema forma agregados em solução, pois o substituinte *tert*-butil gera maior distorção na esfera de coordenação e por conseguinte dificultar a interação entre os compostos para formação dos agregados.

A Figura 4.12 consiste em um esquema representativo da hipótese dos agregados formados em diclorometano pelos complexos. Essa suposição foi realizada devido ao fato de que todos os complexos apresentaram formação de agregados em diclorometano, porém com diferença no tamanho, que deve ser influência da proximidade aos grupos substituintes.

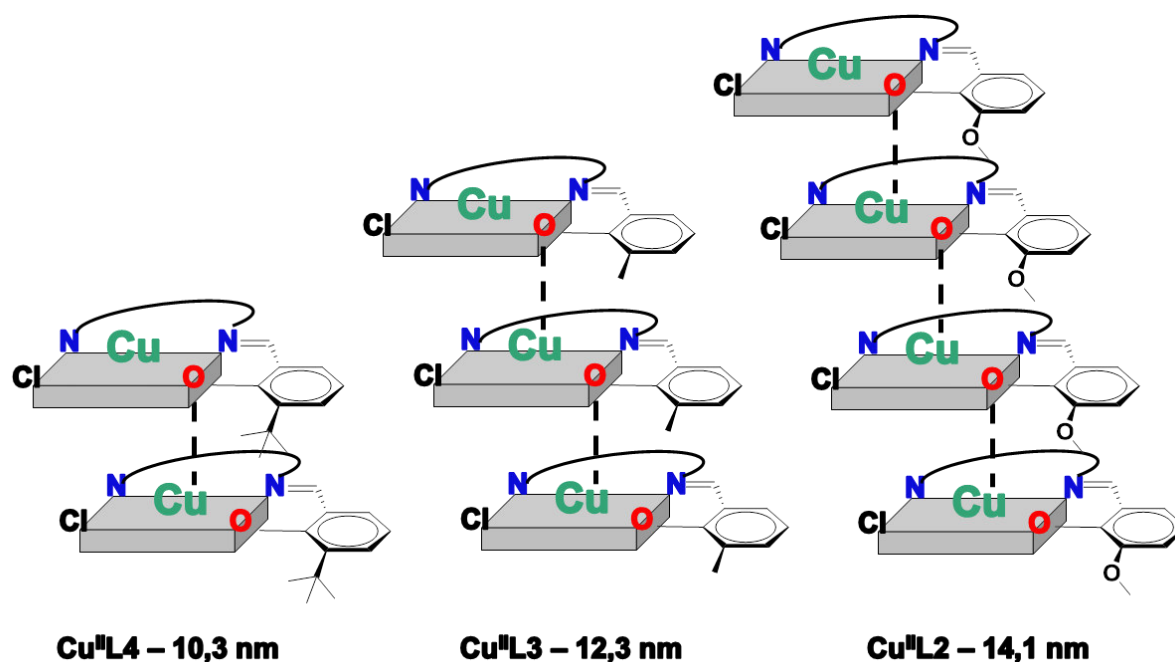


FIGURA 4.12. Esquema representativo da proposta de estruturação dos agregados moleculares formados pelos compostos de Cu (II) deste trabalho.

TABELA 4.6. Relação entre os tempos de correlação e os valores estimados de tamanho molecular dos complexos de Cu (II) deste trabalho em solução de diclorometano a temperatura de 298 K.

Compostos	t_{corr} , ps	a, nm
Cu ^{II} L1	71,9	12,1
Cu ^{II} L2	114,5	14,1
Cu ^{II} L3	75,3	12,3
Cu ^{II} L4	44,2	10,3
Cu ^{II} L5	116,7	14,2

Ao congelar as soluções dos complexos em diclorometano em banho de N₂ líquido, as estruturas param de rotacionar e devem ser observados espectros relativos às moléculas rígidas diluídas entre as moléculas de solvente. Os espectros para esse experimento (Figura 4.9 B) são compatíveis com o esperado, porém as diferenças espectrais sugerem que um processo de agregação molecular também parece ocorrer. As simulações espectrais mostram duas componentes, uma para moléculas isoladas magneticamente e outra para agregados com interação magnética, para todas as amostras congeladas. A Figura 4.12 ilustra a simulação para os complexo Cu^{II}L3, onde percebe-se a necessidade de uma componente para os espectros de espécies agregadas. As simulações para os demais complexos encontram-se nos apêndices assim como a Tabela AP.1 que lista os parâmetros de melhor ajuste para todos os complexos a 77 K.

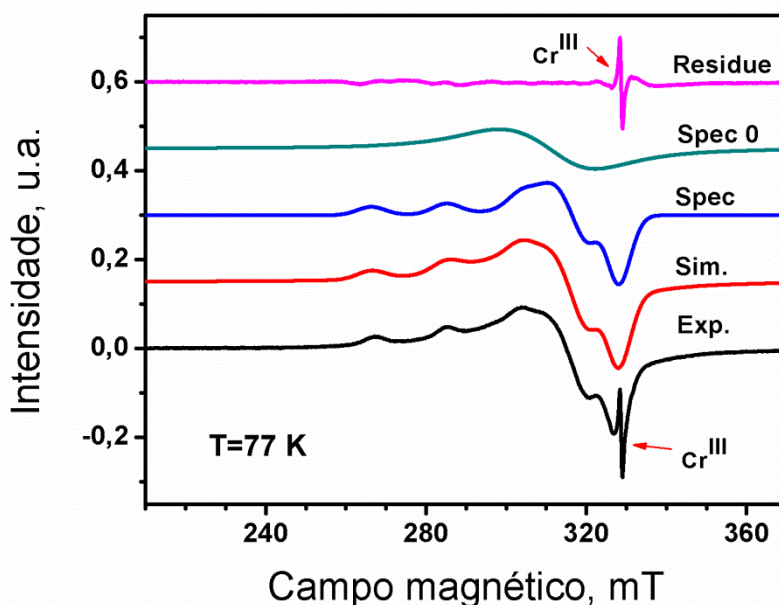


FIGURA 4.13. Simulação espectral do complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L3}$ a temperatura de 77 K, onde “Spec” é o espectro de estrutura monomérica e “Spec 0” dos agregados simulados.

4.2.3. Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Os resultados de espectrometria de massas obtidos neste trabalho foram importantes para efetiva caracterização dos compostos de coordenação. Foram obtidos os íons moleculares correspondentes ao ligante coordenado tridentado na forma fenolato ao íon $\text{Cu}(\text{II})$ para os complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L3}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ com erros de -6,89 e -4,96 ppm, respectivamente. Para os demais complexos foram obtidas fragmentações com erros acima de ± 10 ppm que corresponde a terceira casa decimal. A Tabela 4.7 destaca os valores calculados e encontrados com a devida atribuição e as Figuras 4.14 a 4.17 consistem nos espectros de massas de alta resolução com a ilustração dos respectivos íons moleculares atribuídos.

TABELA 4.7. Valores dos íons $[M+H]^+$ obtidos por espectrometria de massas de alta resolução com as devidas considerações e os respectivos erros em partes por milhão.

Composto	Calculado, m/z	Experimental, m/z	Erro, ppm	Atribuição
$Cu^{II}L1$	-	-	-	-
$Cu^{II}L2$	508,1570	508,1415	-30,50	$[M - CH_3OH - HCl]^+$
$Cu^{II}L3$	522,1727	522,1691	-6,89	$[M - HCl]^+$
$Cu^{II}L4$	564,2196	564,2168	-4,96	$[M - HCl]^+$
$Cu^{II}L5$	552,1833	552,1784	-8,87	$[M - HCl]^+$
	536,1519	536,1691	32,08	$[M - CH_4 - HCl]^+$

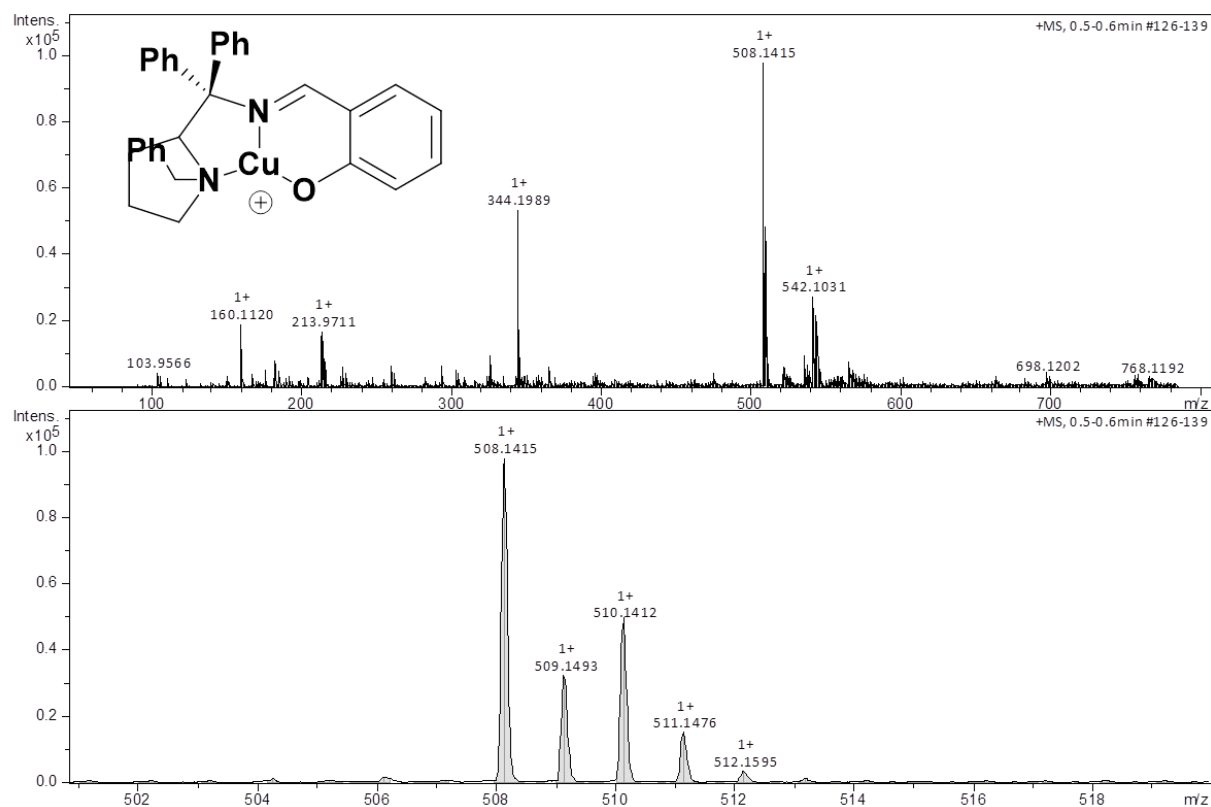


FIGURA 4.14. Espectro de massas de alta resolução e padrão isotópico do pico do íon molecular atribuído à estrutura ilustrada de m/z 508,1570 $[M - CH_3OH - HCl]^+$ calculada para o complexo $Cu^{II}L2$. “M” representa a massa da estrutura proposta para o complexo igual a $574,6080 \text{ g mol}^{-1}$.

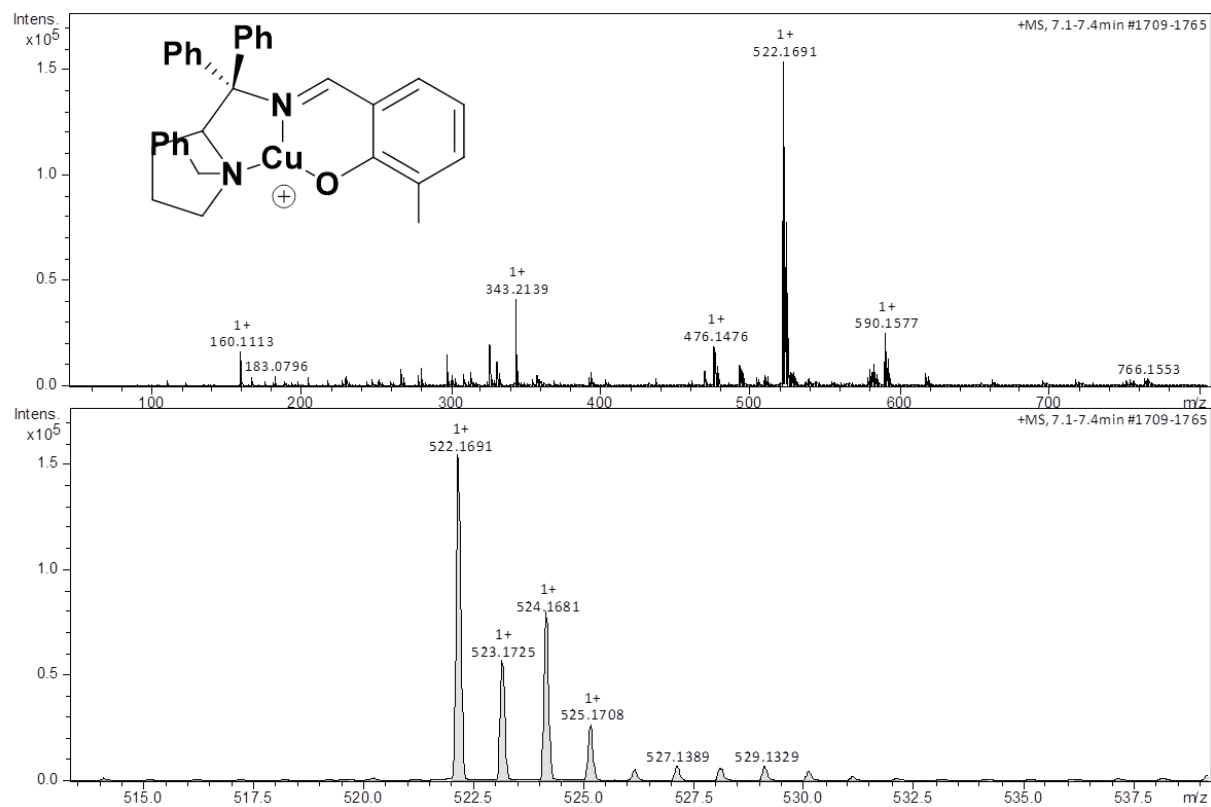


FIGURA 4.15. Espectro de massas de alta resolução e padrão isotópico do pico do íon molecular atribuído à estrutura ilustrada de m/z 522,1727 $[M - HCl]^+$ calculada para o complexo $Cu^{II}L3$. “M” representa a massa da estrutura proposta para o complexo igual a $558,6090 \text{ g mol}^{-1}$.

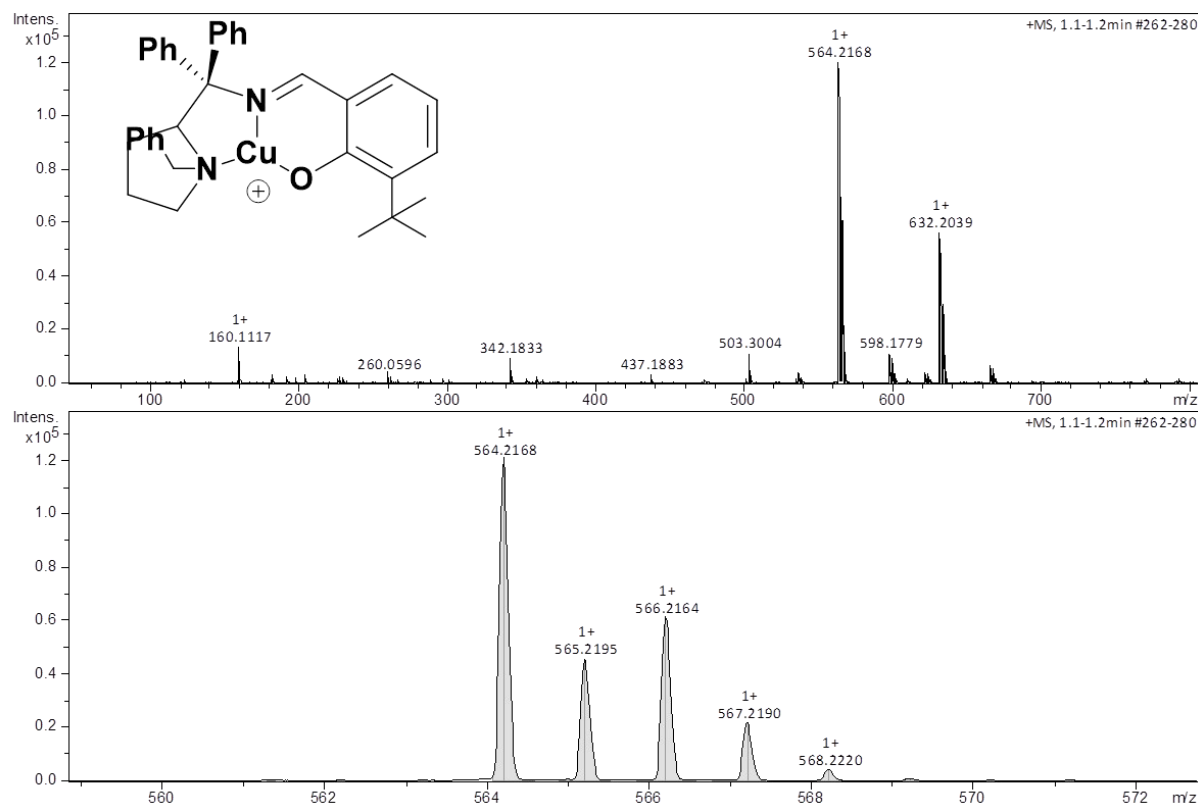


FIGURA 4.16. Espectro de massas de alta resolução e padrão isotópico do pico do íon molecular atribuído à estrutura ilustrada de m/z 564,2196 $[M - HCl]^+$ calculada para o complexo $Cu^{II}L4$. “M” representa a massa da estrutura proposta para o complexo igual a $600,6900 \text{ g mol}^{-1}$.

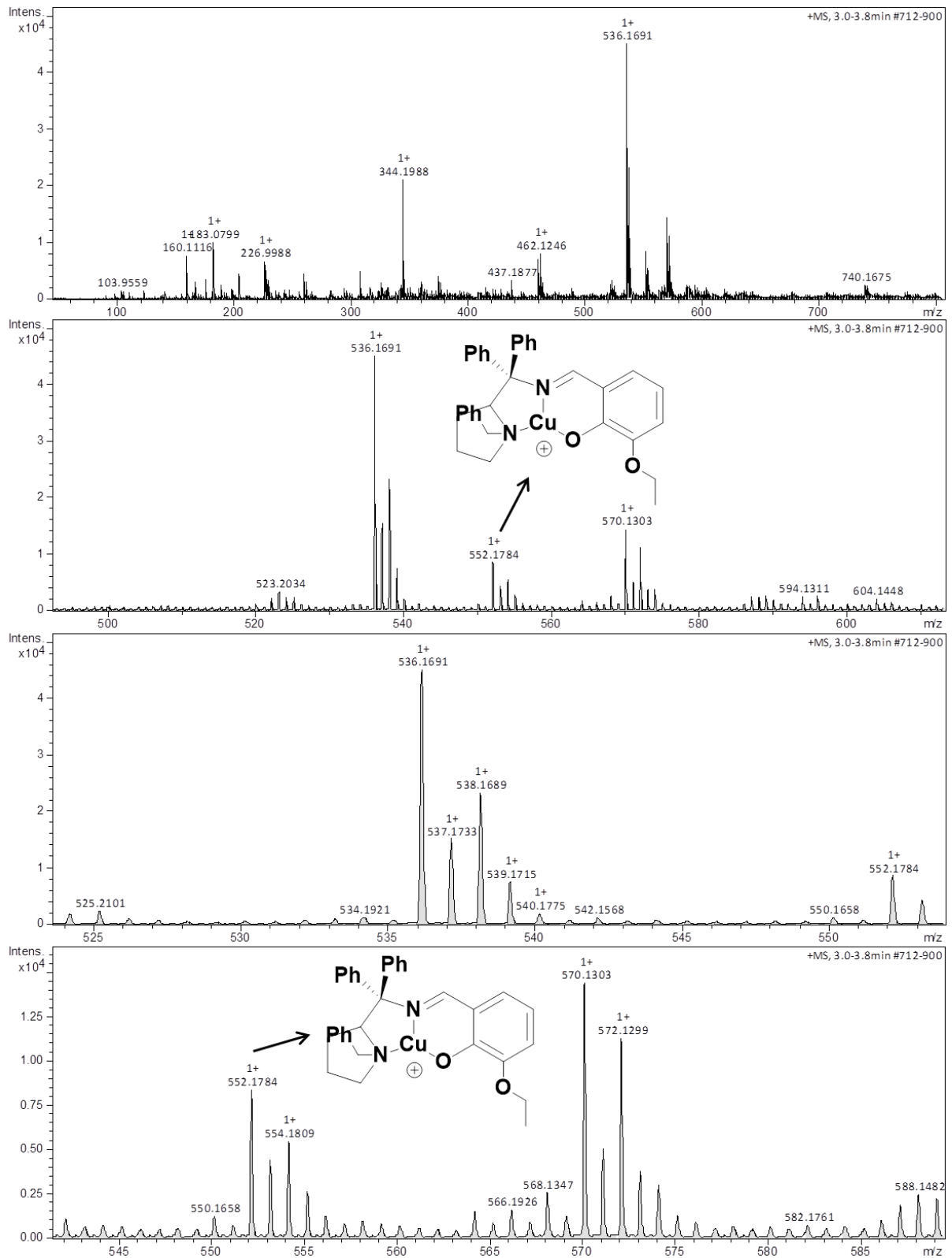


FIGURA 4.17. Espectro de massas de alta resolução e padrão isotópico do pico do íon molecular atribuído de m/z 536,1691 $[M - HCl]^+$ calculada para o complexo $Cu^{II}L5$ através da perda de uma molécula de CH_4 proveniente da estrutura ilustrada de m/z 552,1833 $[M - CH_4 - HCl]^+$. "M" representa a massa da estrutura proposta para o complexo igual a 588,6350 $g\ mol^{-1}$.

Não foi obtido a estrutura do íon molecular para o complexo Cu^{II}L1 do ligante coordenado ao centro metálico de Cu (II) resultado da perda de uma molécula de HCl, assim como para os outros complexos. No entanto, os íon moleculares obtidos para os demais confirmam a estrutura proposta pela perda de HCl, evidenciado um íon cloreto coordenado na esfera. Além disso, os valores de razão *m/z* são condizentes com o ligante coordenado pelo modo fenolato.

Os complexos Cu^{II}L2 e Cu^{II}L5 sofreram modificações além da perda de HCl, porém condizentes com o grupo substituinte, onde para o composto com grupo substituinte metoxi, observou-se o íon molecular corresponde a perda de uma molécula de metanol e com o grupo substituinte etoxi, observou-se o íon molecular atribuído a perda de uma molécula de metano. Os valores de erro suportaram a atribuição realizada.

4.3 Caracterização comparativa entre os ligantes e respectivos complexos

4.3.1 Espectroscopia na Região do Infravermelho

É de suma importância discutir as vibrações referentes às ligações que os átomos doadores participam nos complexos formados. Deste modo, o foco será na discussão das bandas de ν O – H, ν C = N, ν C – N, ν C – O. A fim de melhorar a visualização desses modos vibracionais, escolheu-se um ligante para demonstrá-las, já que o perfil foi similar para todos os ligantes sintetizados. A Figura 4.18 consiste no espectro do ligante HL3, com destaque para as bandas mencionadas. Os espectros de infravermelho para os demais ligantes encontram-se no apêndice.

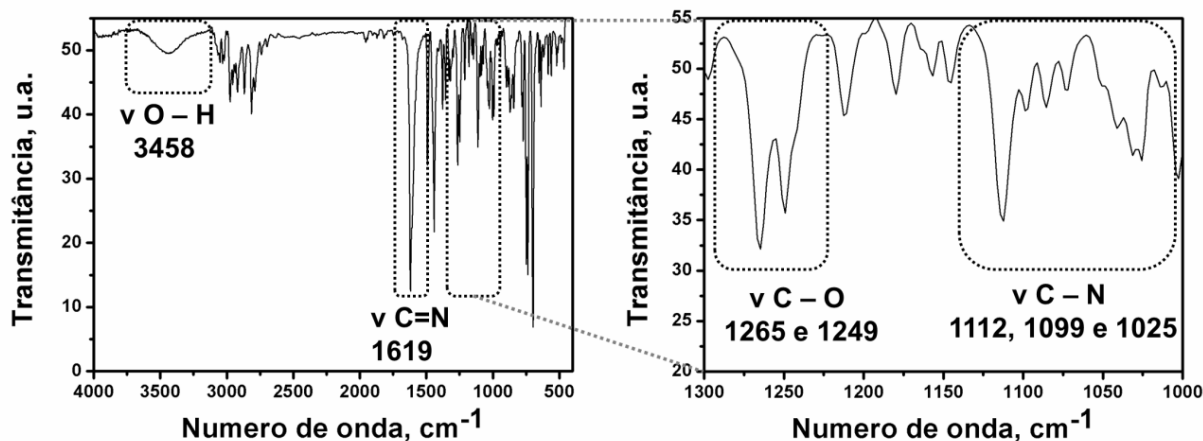


FIGURA 4.18. Espectro de infravermelho do ligante HL3 obtido por dispersão em KBr com destaque para das bandas de ν O – H, ν C – O e ν C – N.

Como pode ser observado na Figura 4.18, a banda de mais alta energia em 3458 cm^{-1} é associada ao modo ν O – H, a qual tem a característica de ser alargada. Tal banda é relatada para ligantes bases de Schiff que possuem o grupo fenólico derivado do saliciladeído. Esse perfil é condizente com interação por ligação de hidrogênio possivelmente com N do grupo imino. Essa proposição é corroborada quando se analisa as estruturas cristalinas da Figura 4.1, as quais demonstram que o N imínico está no plano ao grupo hidroxil do anel aromático para os três ligantes indicando que deve haver tal interação.

As bases de Schiff possuem como principal banda característica respectiva à ligação insaturada – C=N. Tal grupo funcional exibe estiramento em torno de 1600 cm^{-1} de caráter forte⁶⁵. Por conseguinte, o aparecimento de tal banda é um forte indício da formação do ligante base de Schiff. Para o ligante HL3, tal banda encontra-se em 1619 cm^{-1} que está de acordo com o esperado.

Bandas de ν C– N pirrolidínico são aparentes na região de $1000 - 1250\text{ cm}^{-1}$. Essas bandas aparecem em frequências parecidas porque a diferença entre os grupos R na posição meta à azometina, que é o diferencial entre ligantes, não afeta esse grupo funcional.

O estiramento referente ao grupo fenólico, um dos pontos de coordenação importantes de ser analisado, encontra-se na forma de duas bandas

em 1265 e 1249 cm^{-1} . Tal comportamento duplicado não ocorre para os ligantes que não possuem outro grupo funcional que possa aumentar o número de modos vibracionais nessa região, como é o caso dos ligantes HL2 e HL5 que possuem os grupos metoxil e etoxil, respectivamente. Tais grupos são caracterizados pelos modos $\nu \text{C}_{\text{sp}2} - \text{O} - \text{C}_{\text{sp}3}$ simétrico e assimétrico na região 1250 – 1220 cm^{-1} e simétrico próximo a 1000 cm^{-1} . Geralmente, o estiramento assimétrico é visualizado de forma mais efetiva devido ao caráter mais forte em relação ao simétrico⁶⁶. Esta comparação é mais bem visualizada na Figura 4.19.

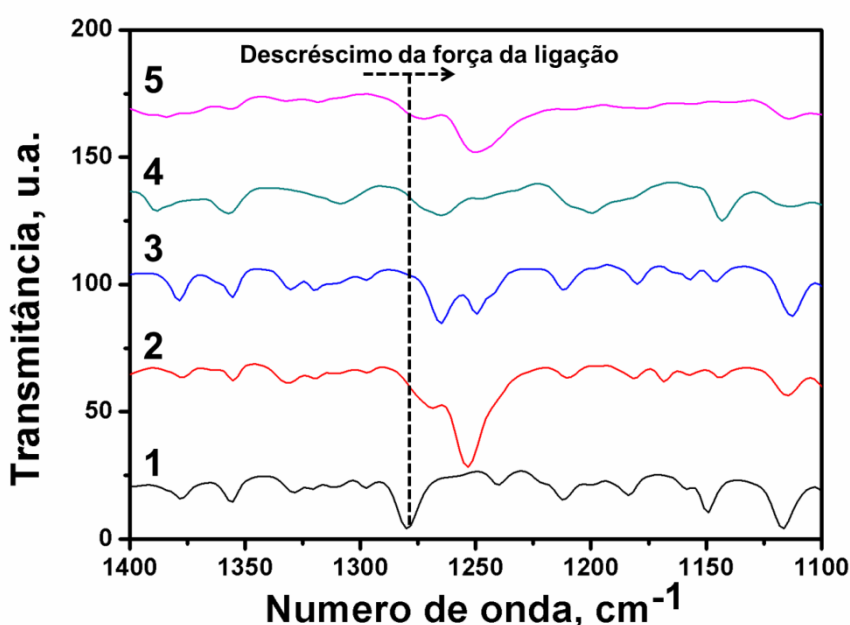


FIGURA 4.19. Comparação da banda relativa ao $\nu \text{C} - \text{O}$ especificada pela linha pontilhada do ligante HL1 (1) com os demais HL2 (2), HL3 (3), HL4 (4) e HL5 (5).

O posicionamento da banda está relacionado com a acidez do grupo fenólico e conseqüentemente com a capacidade de coordenação. Tomando-se como base o ligante HL1, que possui $\nu \text{C} - \text{O}$ em 1280 cm^{-1} destacado pela linha pontilhada na Figura 4.19, para todos os outros há redução da frequência de estiramento dessa ligação e por conseqüência da força. Esse comportamento está de acordo com os tipos de substituinte e substituição, os quais são tidos como doadores de densidade eletrônica por efeito indutivo, no caso dos ligantes HL3 e HL4, e de ressonância, HL2 e HL5, na posição *orto* ao grupo fenol. Isso indica que

os substituintes na posição *orto* ao fenol podem afetar o modo de coordenação fenolato.

Há também a presença de bandas na região 1480 – 1420 cm^{-1} , que são atribuídas às δ $\text{C}_{\text{sp}3} - \text{H}$ em comum para todos os ligantes pela presença da porção benzílica ligada ao anel pirrolidínico. Com exceção do ligante HL1, os demais possuem grupos alquílicos na posição *meta* do anel trissubstituído que acrescentam mais vibrações nessa faixa⁶⁷.

Normalmente, as bandas de γ $\text{C}_{\text{sp}2} - \text{H}$ de aromáticos não são tão relevantes, porém tratando-se dos ligantes sintetizados baseados nos derivados no 3-R-salicilaldeídos, faz-se necessário listar tais modos vibracionais. Todos eles apresentam no mínimo duas bandas, uma centrada entre 800 e 700 cm^{-1} e outra em torno de 700 cm^{-1} . Esse padrão é característico de anéis benzênicos mono e 1,2,3-substituídos, corroborando as estruturas sintetizadas. O resumo das vibrações discutidas encontra-se na Tabela 4.8.

TABELA 4.8. Tentativa de atribuição para as bandas observadas no espectro na região do infravermelho para os ligantes sintetizados neste trabalho com base na literatura^{65; 66}

HL1, cm ⁻¹	HL2, cm ⁻¹	HL3, cm ⁻¹	HL4, cm ⁻¹	HL5, cm ⁻¹	Tentativas de atribuição
3410	3458, 3410	3458	3458, 3410	3421	v O – H
3057, 3032	3053	3051, 3032	3084, 3055	3084, 3055	v C _{arom} ^a – H
3021	3024	3019	3025	3024	v NC _{im} ^b – H
	2969, 2872	2976, 2919, 2868	2957, 2868,	2965, 2922, 2870	v C _{sp3} – H
1623	1623	1619	1617	1621	v C=N
1603, 1576, 1494	1602, 1580, 1492	1609, 1583, 1492	1602, 1492	1579, 1492	v C=C
1443	1467, 1442	1452, 1442	1436	1463, 1446	δ CH ₂
1280	1269	1265	1264	1272	v C _{arom} – O
-	1253	-	-	1249	v C _{arom} O C _{sp3} (ass)
1116, 1097	1114, 1097	1112, 1099, 1025	1143, 1114, 1028	1114, 1015	v C _{sp3} – N
-	1082	-	-	1075	v C _{arom} O C _{sp3} (sim)
752 ^d , 738 ^c , 698 ^c	779 ^e , 749 ^e , 734 ^a , 700 ^{c,e}	773 ^e , 748 ^e , 736 ^e , 698 ^{c,e}	751 ^{c,e} , 700 ^{b,e}	781 ^c , 750 ^e , 738 ^e , 700 ^{c,e}	γ C _{arom} – H

^acarbono aromático; ^bcarbono imínico; ^cmono; ^dorto-substituído; ^e1,2,3-substituído.

Após a reação dos ligantes com o CuCl_2 anidro, pôde-se perceber algumas alterações interessantes nos espectros de infravermelho que evidenciam a efetiva coordenação dessas moléculas ao centro metálico de Cu (II) e que dão informações sobre o modo de coordenação. Dessa forma, os espectros do complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ serão comparados com seu respectivo ligante HL2. Todas as observações serão relacionadas com os demais complexos, os quais seus espectros de infravermelho encontram-se no apêndice.

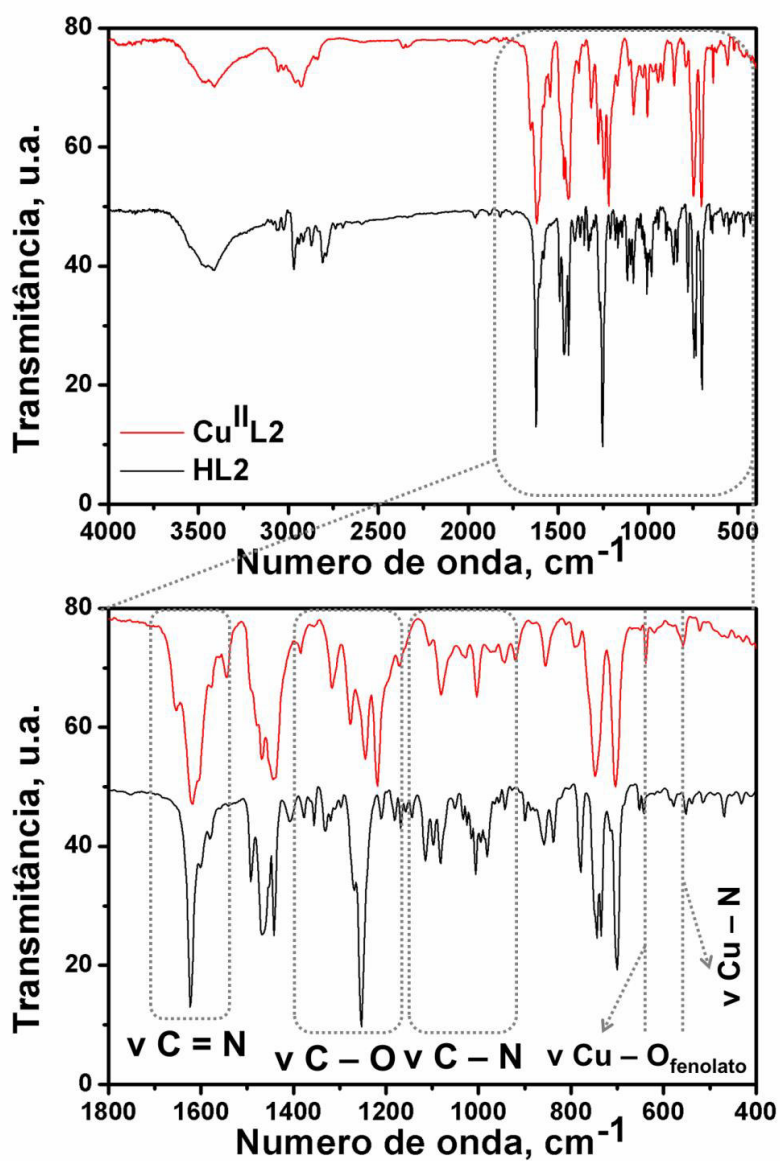


FIGURA 4.20. Espectros de infravermelho do complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ (1) e HL2 (2) com destaque para as bandas referentes aos pontos de coordenação com o objetivo de observar as mudanças após a complexação.

A região de estiramento ν O – H pode dar informações sobre a presença de moléculas de solvente como metanol e água coordenados ou presentes no retículo. Como observado na Figura 4.20, essa região foi mantida como uma banda alargada. No ligante, essa banda é advinda do grupo fenólico, que como foi discutido anteriormente, interage com o N7 imínico por meio de ligação de hidrogênio, gerando esse perfil de banda. Os resultados de condutividade dos complexos demonstraram que o ligante deve estar coordenado na forma de fenolato, desta forma a presença de tal banda alargada no complexo é atribuída a moléculas de solvente como água/e ou metanol que podem estar coordenadas ou somente presentes no retículo interagindo com a estrutura do ligante.

A análise dos espectros (Figura 4.20) sugere que existem moléculas de água no retículo pelo aparecimento de bandas definidas em $3546, 3472, 3412 \text{ cm}^{-1}$ – $3549, 3450, 3410 \text{ cm}^{-1}$ – e $3545, 3472, 3412 \text{ cm}^{-1}$ para os complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L1}$, $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L3}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$, respectivamente, os quais possuem diferentes grupos substituintes alquílicos que não realizam interação por ligação de hidrogênio, com exceção do $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L1}$ o qual não possui substituinte. No contrário, os demais complexos que possuem os grupos substituintes com oxigênio como heteroátomo, a banda tem perfil arredondado com caráter de ligação de hidrogênio, justificando a presença do solvente.

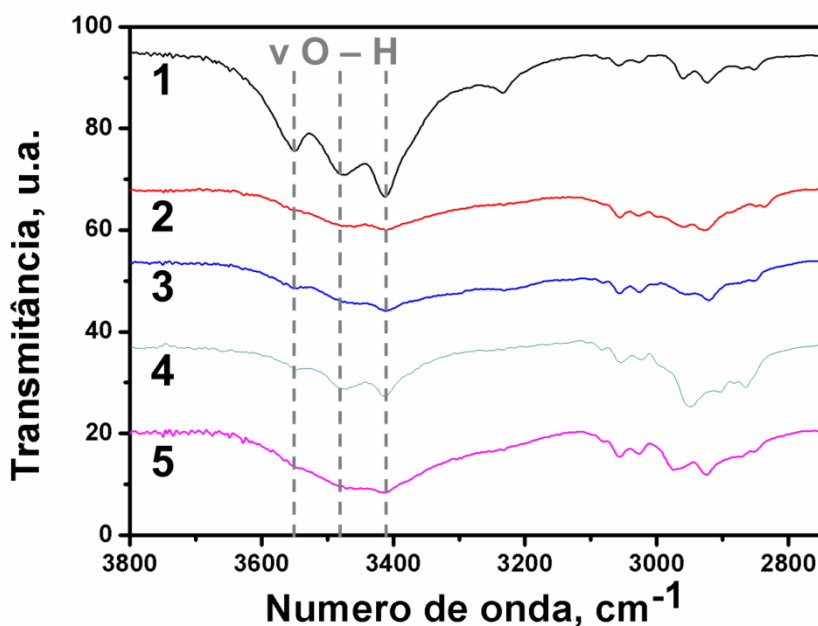


FIGURA 4.21. Região do ν O – H dos espectros de infravermelho dos complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ (1), $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ (2), $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L3}$ (3), $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ (4) e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L5}$ (5).

Nota-se um pequeno descréscimo do ν C=N após a coordenação em 4 cm^{-1} , e que variou entre $4 - 7 \text{ cm}^{-1}$ para os demais complexos (Figura 4.20). Tal redução não é tão significativa quando se compara com alguns dados da literatura, onde a coordenação de bases de Schiff ocasiona intensa redução da energia dessa ligação, essencialmente porque tal grupo coordenante pode agir como π – acceptor de densidade eletrônica. Esse comportamento induz a formação de π – *backbonding* com o centro metálico. No entanto, isso não foi observado para os complexos aqui sintetizados, onde essa redução foi mínima, mas que indica coordenação através do grupo imino. Tal comportamento também foi observado para um complexo similar de Cu (II) com o ligante HL1 coordenado além de um íon acetato coordenado⁵⁷, pois partiu-se do $\text{Cu}(\text{AcO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Foi relatado um pequeno deslocamento de 1621 para 1610 cm^{-1} após a coordenação. A comparação com os complexos sintetizados neste trabalho corroboram a estrutura proposta, com o íon cloreto na posição *trans* ao grupo imino, pois indica a diferença de força π -doadora entre os ligantes cloreto e acetato que afetam a ordem de ligação do grupo imino. Como o íon cloreto possui maior caráter π -doador, a frequência da ligação desse grupo funcional não é diminuída na mesma proporção.

O conjunto de bandas atribuídas ao ν C – N do ligante em 1114, 1096 e 1081 cm^{-1} também apresentou deslocamentos com separação entre as bandas e decréscimo de energia para 1081 e 1004 cm^{-1} . Esse comportamento também foi observado para os demais complexos e reflete a coordenação através do N1 pirrolidínico, ou seja, enfraquecimento das ligações C – N após efetiva coordenação.

Grandes mudanças puderam ser observadas após a coordenação na região de aparecimento dos ν C – O. O desaparecimento da banda referente ao grupo fenol livre em 1269 cm^{-1} e o surgimento de uma banda em 1316 cm^{-1} sugere o modo de coordenação anteriormente mencionado na forma de fenolato. Tal fato foi também observado para os demais complexos. O aparecimento das novas bandas em 1276, 1245 e 1218 cm^{-1} reflete a influência mútua do grupo substituinte pela proximidade ao centro metálico Cu (II).

Para compostos com bases de Schiff relatados na literatura de Cu (II), os ν Cu – N e ν Cu – O aparecem na região de 600 – 400 cm^{-1} . Apesar de serem de difícil atribuição devido à baixa intensidade e região a qual se encontra, espera-se que a ligação M – O seja a de maior frequência por se tratar de um átomo coordenante mais eletronegativo. Deste modo, a banda em 638 cm^{-1} foi assinalada como o ν Cu – O_{fenolato} de acordo com dados da literatura. As demais bandas de menores energias foram atribuídas às bandas de ν Cu – N, que no caso do complexo Cu^{II}L2 da Figura 4.15 ocorreu em 557 cm^{-1} .

As observações realizadas são condizentes com o modo de coordenação na forma tridentada, efeitos da reatividade destes compostos, pois no procedimento sintético foi mencionado que a adição do ligante a mistura reacional promove imediata mudança de coloração. Na Tabela 4.9 estão resumidas as bandas observadas para cada complexo.

TABELA 4.9. Tentativa de atribuição para as bandas observadas no espectro na região dos complexos de Cu (II) sintetizados neste trabalho com base na literatura^{57; 62; 68; 69}.

Cu ^{II} L1, cm ⁻¹	Cu ^{II} L2, cm ⁻¹	Cu ^{II} L3, cm ⁻¹	Cu ^{II} L4, cm ⁻¹	Cu ^{II} L5, cm ⁻¹	Tentativas de atribuição
3546, 3472, 3412	3458, 3410*	3549, 3450, 3410*	3545, 3472, 3412	3458, 3414	v O – H
3080, 3057	3055	3082, 3057	3084, 3054	3080, 3057	v C _{arom} – H
3026	3026	3026	3025	3026	v NC _{im} – H
2959, 2922, 2851	2959, 2926	2949, 2920	2947, 2903, 2865	2974, 2924, 2853	v C _{sp3} – H
1654, 1637, 1617	1619	1654, 1615	1611	1654, 1615	v C=N
1598, 1580	1577, 1544	1600, 1577, 1544, 1494	1596, 1534, 1492	1602, 1577, 1560, 1542	v C=C
1455, 1445	1469, 1444	1467, 1446, 1421	1465, 1443, 1415	1465, 1448	δ CH ₂
1317, 1276, 1261	1316, 1276	1317, 1276	1336, 1326	1317, 1278	v C _{arom} – O
-	1245, 1218	-	-	1245, 1216	v C _{arom} O C _{sp3} (ass)
1089, 1074, 1028	1081, 1004	1087, 1028	1143, 1085	1073, 1028	v C _{sp3} – N
-	-	-	-	1028	v C _{arom} O C _{sp3} (sim)
760, 704	748, 704	748, 704	748, 702	763, 740, 704	γ C _{arom} – H
638	638	638	-	638	v Cu – O _{fenolato}
474	557	567	567	-	v Cu – N

* v O – H alargado para os complexos Cu^{II}L2 e Cu^{II}L5; ^acarbono aromático; ^bcarbono imínico.

4.3.2 Espectroscopia na Região do Ultravioleta e Visível

Os ligantes bases de Schiff do tipo N, N, O apresentaram perfis semelhantes nos espectros eletrônicos. Geralmente, essas moléculas apresentam bandas referentes às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$ que estão associadas à presença de sistemas insaturados^{66; 70}. Após a coordenação, espera-se um deslocamento dessas bandas que confirme a efetiva ligação coordenada ao centro metálico de Cu (II), além do aparecimento de bandas relativas ao metal, como as transições d-d. Dessa forma, nessa seção serão avaliadas primeiramente as transições características dos ligantes e por consequência as mudanças observadas após a coordenação que comprovem a formação dos complexos de Cu (II).

Frequentemente atribuições às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ em bases de Schiff pelo grupo imino na faixa de 315 – 410 nm, quando há essa conjugação a sistemas aromáticos⁷¹. A presença de um par de elétrons não ligantes no átomo de nitrogênio desse grupo funcional possibilita a existência da transição $n \rightarrow \pi^*$, que em compostos similares ocorrem na região a partir de 400 nm. Devido à presença dessa transição, as bases de Schiff apresentam colorações intensas variando de amarelo a vermelho. Como as transições $\pi \rightarrow \pi^*$ são mais energéticas que as transições $n \rightarrow \pi^*$, elas aparecem em comprimentos de onda menores^{71; 72}. Na Figura 4.22 os espectros dos ligantes HL2 e HL4 estão evidenciados auxiliando na observação dessas bandas. Ressalta-se que os espectros dos demais ligantes encontram-se no apêndice.

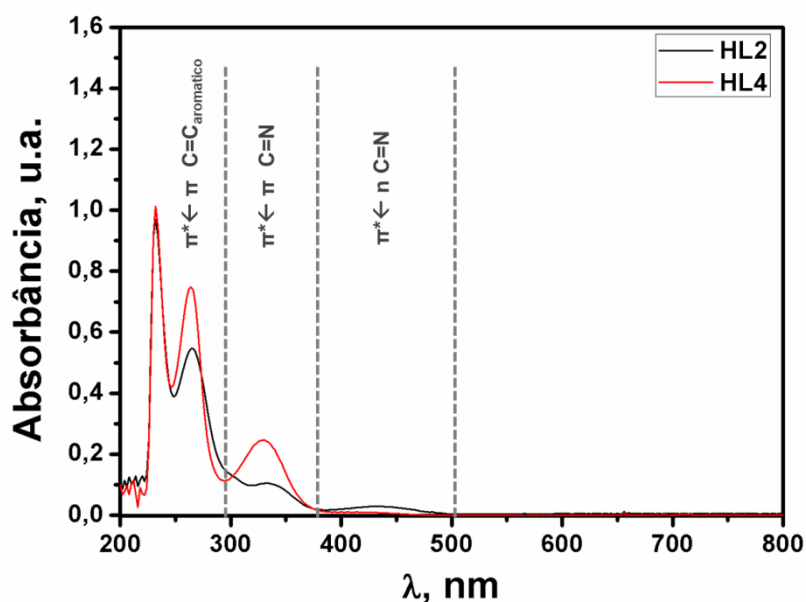


FIGURA 4.22. Espectros de UV-Vis dos ligantes HL2 e HL4 mensurados em diclorometano seco com destaque para as bandas atribuídas.

Decidiu-se destacar os dois ligantes acima na Figura 4.22, pois se percebeu que há uma correlação do perfil do espectro com o grupo R que caracteriza a molécula. Os ligantes que têm grupos com o oxigênio como heteroátomo, metoxi e etoxi, possuem a banda referente à transição $\pi \rightarrow \pi^*_{C=N}$ menos intensa quando se compara aos demais com os grupos substituintes sem heteroátomo. Além disso, os ligantes HL2 e HL5 possuem a transição $n \rightarrow \pi^*_{C=N}$ de caráter mais intenso que a mesma banda atribuída para os demais ligantes. Provavelmente, existe um efeito eletrônico exercido pelos pares de elétrons não ligantes do átomo de oxigênio que diminui a energia da transição $n \rightarrow \pi^*_{C=N}$. Essa redução é observada pelo deslocamento batocrômico que existe, quando se compara o valor da mesma transição para o ligante HL1, sem substituinte, que de 410 nm para tal ligante, desloca para 432 e 430 nm para os ligantes HL2 e HL5, respectivamente. Para melhor entender tal comparação, a Tabela 4.10 obtém os valores dos comprimentos de onda das transições para cada ligante com a respectiva atribuição e valor de ϵ_{max} , a absorvidade molar máxima.

TABELA 4.10. Tentativa de atribuição das bandas observadas nos espectros eletrônicos dos ligantes obtidos em diclorometano.

Ligantes	$\pi \rightarrow \pi^*_{C=C}$ λ nm (ϵ_{\max} $\text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1} \text{L}$)	$\pi \rightarrow \pi^*_{C=C}$ λ nm (ϵ_{\max} $\text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1} \text{L}$)	$\pi \rightarrow \pi^*_{C=N}$ λ nm (ϵ_{\max} $\text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1} \text{L}$)	$n \rightarrow \pi^*_{C=N}$ λ nm (ϵ_{\max} mol^{-1} $\text{cm}^{-1} \text{L}$)
HL1	240 (8104)	260 (9513)	320 (3729)	414 (540)
HL2	232 (27271)	266 (15775)	324 (3046)	432 (871)
HL3	232 (24009)	262 (18426)	326 (5085)	420 (358)
HL4	232 (22025)	264 (16192)	330 (5320)	400 (269)
HL5	232 (15984)	264 (9288)	332 (2716)	430 (622)

O aparecimento de bandas na região entre 200 – 300 nm é condizente com a presença de anéis benzênicos nas estruturas dos ligantes. Por isso, essas bandas foram atribuídas às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ do sistema conjugado do anel, as quais são transições bastante energéticas. A visualização dessas bandas ocorre porque há a presença de grupos que aumentam a extensão do sistema conjugado, como é o caso dos grupos hidroxil em comum aos ligantes, metoxil, metil, *tert*-butil e etoxil de cada ligante, e o próprio grupo imino. Esse prolongamento ocasiona deslocamento batocrômico das bandas primárias e secundárias do anel benzênico, que sem substituição ocorrem na região entre 180 – 250 nm.

Considerando-se o ligante HL1 como padrão, já que em termos eletrônicos o átomo de hidrogênio como substituinte R na posição *meta* não exerce nenhum efeito, percebem-se algumas influências dos demais grupos no espectro eletrônico, principalmente nas transições que dizem respeito ao grupo imino na região entre 320 – 440 nm. Em relação à transição $\pi \rightarrow \pi^*_{C=N}$, houve redução do valor de ϵ_{\max} quando o substituinte possui heteroátomo. Isso significa que o substituinte pode estar agindo de forma a reduzir a absorvidade da banda. Provavelmente pelo fato de que a presença de pares de elétrons não ligantes aumenta a permissividade da transição $n \rightarrow \pi^*_{C=N}$. Esse efeito é observado pelo aumento do ϵ_{\max} para essas bandas, quando compara-se os valores dos ligantes HL2 e HL5 com os demais. Esses substituintes têm maior efeito de doação de densidade eletrônica para o sistema aromático comparado aos demais, dessa forma explicando o comportamento observado. Os pares de elétrons não ligantes do átomo

de oxigênio do substituinte fazem parte do sistema conjugado, favorecendo o acontecimento da transição, fato que não ocorre para os substituintes alquílicos, como os grupos metil e *tert*-butil.

Após a análise dos espectros de UV-Vis dos ligantes, foram avaliados os compostos de coordenação sintetizados em diclorometano seco. As bases de Schiff geralmente agem como ligante σ -doadores e π -aceptores, principalmente quando conjugadas a sistemas aromáticos. Tal característica é condizente com o aparecimento de bandas do tipo TCML (Transição de Carga Metal-Ligante) para compostos de coordenação desses ligantes.

Compostos de coordenação de Cu (II) apresentam uma banda de pequena intensidade e baixa energia geralmente como um ombro entre 600 – 800 nm atribuída à transição d-d. Dessa forma é caracterizada a configuração d^9 , pois há apenas uma transição permitida por spin independente da geometria. Após a coordenação dos ligantes bases de Schiff, espera-se o desaparecimento da transição $n \rightarrow \pi^*_{C=N}$, deslocamento da transição $\pi \rightarrow \pi^*_{C=N}$ e a manutenção ou deslocamentos das transições $\pi \rightarrow \pi^*_{C=Caromático}$. Dessa forma, ao comparar o espectro UV-Vis do complexo $Cu^{II}L2$ e seu ligante (Figura 4.19), percebem-se algumas mudanças após a coordenação. A principal delas foi o desaparecimento da banda em 432 nm atribuída à transição $n \rightarrow \pi^*_{C=N}$, fato que está de acordo com a efetiva coordenação pelo nitrogênio imínico⁵⁷. O par de elétrons que era usado para realização da transição no ligante livre, após a coordenação faz parte da ligação coordenada de caráter σ . Os espectros dos demais complexos podem ser visualizados no apêndice.

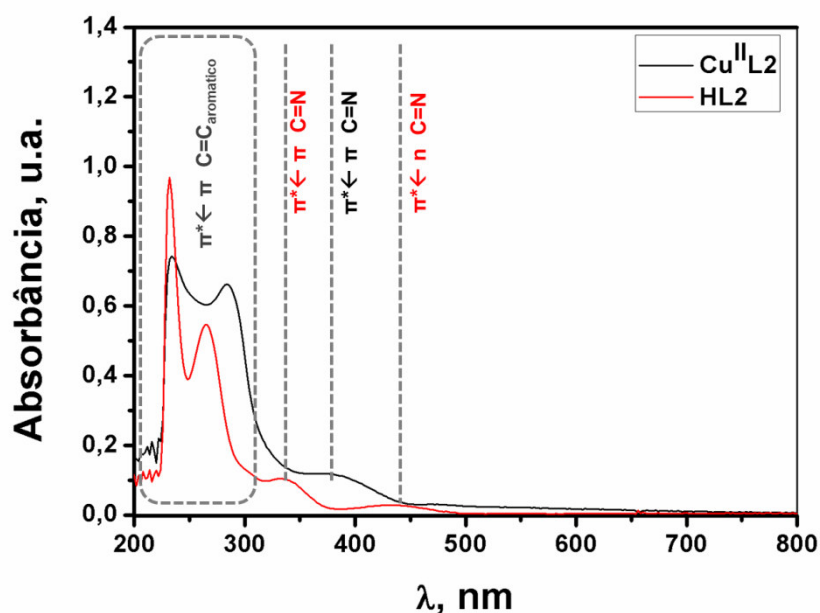


FIGURA 4.23. Espectros de UV-Vis do complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ e seu ligante com as respectivas atribuições de bandas.

Houve também um deslocamento batocrômico da banda em 324 nm do ligante livre para 362 nm após coordenação. Essa redução da energia da transição é outro indício da coordenação da base de Schiff ao centro metálico. Alguns trabalhos têm relatado esse deslocamento batocrômico proveniente de transições do tipo TCML e/ou TCLM^{69; 73; 74}. Há a possibilidade de ocorrer dois tipos de transição, pois o grupo fenolato pode transferir densidade eletrônica ao centro de Cu (II) devido ao caráter π -doador de tal grupo coordenante, bem como o grupo imino pode atuar recebendo densidade eletrônica do centro metálico devido ao caráter π -acceptor da base de Schiff. A participação de densidade eletrônica de orbitais d do metal reduz a energia da transição pela redução da barreira energética entre os orbitais HOMO e LUMO. No entanto, neste trabalho não foi possível a realização de cálculos de *Density Functional Theory* – DFT que consiste em uma ferramenta à base de cálculos quânticos capazes de definir as energias dos orbitais de fronteira de moléculas com base na estrutura pré-definida, como é visto na literatura³². Então, tal banda foi atribuída como uma transição $\pi \rightarrow \pi^*_{\text{C=N}}$ a qual reduz a energia com a ligação ao centro metálico de Cu (II).

Para o complexo demonstrado acima, foi difícil avaliar o real posicionamento da banda referente à transição d-d que caracterizaria a formação do composto de Cu (II), pois há a presença de ombros. No entanto observa-se que tal banda deve estar na faixa de 500 – 600 nm (Figura 4.24). Esse mesmo comportamento foi observado para os complexos Cu^{II}L3 e Cu^{II}L5. O complexo Cu^{II}L3 deve possuir essa transição na faixa de 600 – 700 nm, como pode ser observado por essa região alargada. No entanto, para os compostos Cu^{II}L1 e Cu^{II}L4, essa transição foi facilmente observada em 636 e 650 nm, respectivamente. Para melhor visualização, na Figura 4.19 tem-se os espectros de todos os complexos de forma comparativa da região dessa transição e a Tabela 4.10 com os valores de comprimento de onda das transições obtidos em diclorometano bem como as tentativas de atribuição.

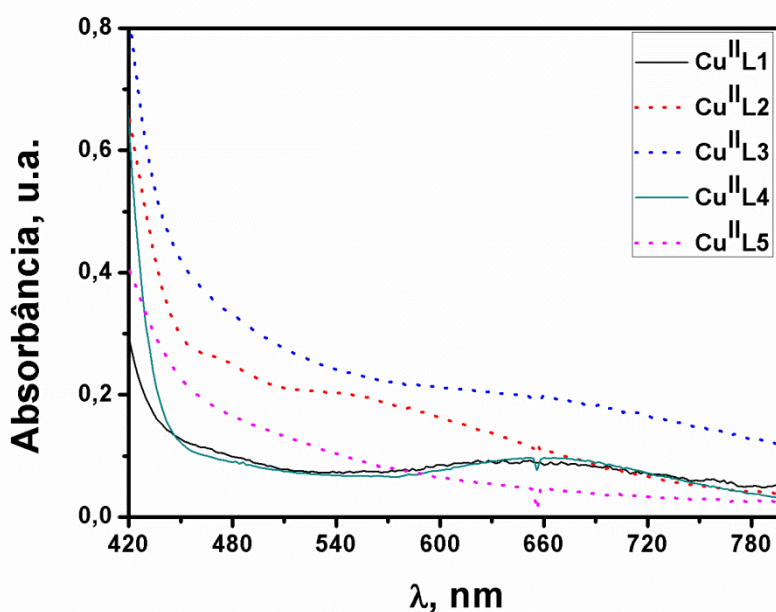


FIGURA 4.24. Região de transição d-d destacada dos espectros de UV-Vis dos complexos sintetizados na concentração de 1,0 mmol L⁻¹ em diclorometano, onde em pontilhado são os espectros os quais tais bandas não foram bem assinaladas.

TABELA 4.11. Tentativa de atribuição das transições observada em diclorometano para os complexos sintetizados neste trabalho.

Compostos	$\pi \pi^*_{C=C}$	$\pi \rightarrow \pi^*_{C=C}$	$\pi \rightarrow \pi^*_{C=N}$	d-d Cu^{II}
	λ nm (ϵ_{max} mol ⁻¹ cm ⁻¹ L)	λ nm (ϵ_{max} mol ⁻¹ cm ⁻¹ L)	λ nm (ϵ_{max} mol ⁻¹ cm ⁻¹ L)	λ nm (ϵ_{max} mol ⁻¹ cm ⁻¹ L)
Cu^{II} -L1	248 (18246)	276 (16002)	380 (4383)	636 (265)
Cu^{II} -L2	234 (15660)	284 (13953)	362 (2479)	600<
Cu^{II} -L3	252 (19765)	280 (12308)	378 (3053)	600 - 700
Cu^{II} -L4	250 (18922)	278 (12694)	332 (3959) e 388 (4499)	650 (294)
Cu^{II} -L5	236 (10803)	252 (15770)	356 (2348)	600<

Analisando os dados da Tabela 4.11 tendo como referência o complexo Cu^{II} L1, percebe-se uma tendência geral de deslocamento batocrômico para as bandas de Cu^{II} L4, fato que não ocorre para os demais. Esse efeito é atribuído à diferença dos grupos substituintes, onde o grupo *tert*-butil age com maior efeito estérico, próximo ao centro metálico, aumentando a distorção para uma geometria tetraédrica. Contudo, os demais grupos devem conferir um aumento da planaridade do sistema, já que há decréscimo das energias das bandas. Tem sido relatado que o aumento da deformação tetraédrica da geometria planar que tende a ocorrer para complexos de Cu (II) ocasiona redução energética das transições de um modo geral⁷⁵. Para afirmar com certeza a natureza dos orbitais envolvidos nesse decréscimo, cálculos teóricos devem ser realizados. Contudo, as considerações podem ser realizadas com base nos valores experimentais obtidos.

Para melhorar a atribuição das bandas dos espectros dos complexos, foram comparados os espectros eletrônicos em solventes de polaridades diferentes, pois solventes polares deslocam as bandas de transição $n \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$ para maior energia e $\pi \rightarrow \pi^*$ para menor energia^{66, 70}. Com base nos dados listados pela Tabela 4.12, onde se comparam os comprimentos de onda dos espectros obtidos em diclorometano e acetonitrila.

TABELA 4.12. Comparação entre as transições dos complexos em diclorometano e acetonitrila.

Compostos	$\pi \rightarrow \pi^*_{C=N}$	d-d Cu^{II}	$\pi \rightarrow \pi^*_{C=N}$	d-d Cu^{II}
	λ nm	λ nm	λ nm	λ nm
	Diclorometano		Acetonitrila	
Cu^{II} -L1	380	636	328 e 380	658
Cu^{II} -L2	362	-	340 e 388	-
Cu^{II} -L3	378	-	338 e 388	654
Cu^{II} -L4	332 e 394	650	336 e 388	656
Cu^{II} -L5	356	-	344 e 388	-

Em acetonitrila, observou-se deslocamento batocrômico das bandas de transferência de carga metal-ligante e aparecimento de outra banda na região de 330 – 345 nm. Além disso, observa-se deslocamento batocrômico das bandas de transição d – d, bem como o surgimento de tal banda para o complexo Cu^{II} L3, o qual não apresentou essa transição no espectro em diclorometano, possivelmente por estar encoberta. Esse acontecimento pode ser atribuído à coordenação do solvente ao Cu (II), já que pelo ensaio de condutividade em acetonitrila, Seção 4.2.1, o íon cloreto pode ser labilizado para eventual coordenação deste solvente. Esse resultado é condizente com a formação de outra espécie em solução, que é resultando dessa labilização.

4.3.4 Voltamétricas Cíclica e de Pulso Diferencial

Há poucos estudos na literatura que abordam o comportamento eletroquímico de bases de Schiff. No entanto, faz-se importante discutir tais caracterizações bem como dos respectivos complexos de Cu (II) devido às aplicações que tais moléculas podem possuir onde o conhecimento do comportamento redox é indispensável. De modo geral, os ligantes bases de Schiff com derivações de fenol na estrutura apresentam um processo redox relativo ao par fenol/quinona e um processo de redução em potencial bastante negativo relativo ao

grupo imino. A Figura 4.25 ilustra os voltamogramas cíclicos dos ligantes HL1 e HL5 e os demais se encontram no apêndice.

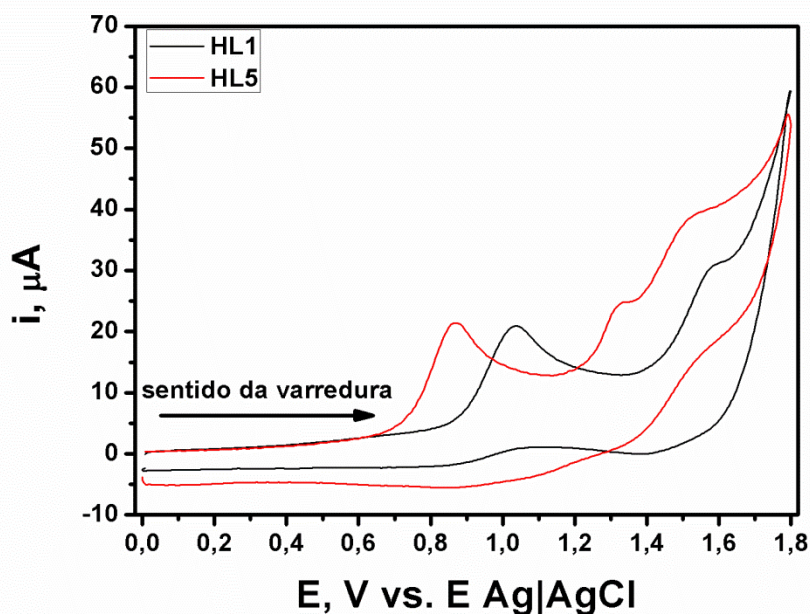


FIGURA 4.25. Voltamogramas cíclicos dos ligantes HL1 e HL5 em PTBA $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, diclorometano seco a 50 mV s^{-1} utilizando eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho em concentrações de $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ dos ligantes.

Como pode ser observado na Figura 4.25, há no mínimo dois processos irreversíveis no sentido anódico possivelmente um deles referente à oxidação do fenol, semelhante ao observado na literatura. Os demais processos são desenvolvidos pelo sistema aromático di- e trissubstituídos. Para os ligantes que possuem os substituintes alquílicos grupo metil – HL3 e grupo *tert*-butil – HL4, os perfis foram semelhantes ao ligante HL1, onde se verificam dois processos. O ligante HL2 possui o mesmo perfil voltamétrico observado para o HL5, visto a semelhança entre os dois.

É de conhecimento da literatura que a oxidação do fenol envolve a perda de dois elétrons. Além disso, compostos aromáticos com mais de uma substituição com grupos que possam interferir na densidade eletrônica apresentam processos derivados da formação de cátions radicais que envolvem a perda de um elétron^{76; 77}. Para melhor atribuição dos processos referentes a cada tipo de

oxidação, foram procedidas as voltametrias de pulso diferencial a fim de calcular o número de elétrons envolvidos em cada processo de acordo com o método já descrito⁷⁸, através da meia altura do processo usando a técnica de voltametria de pulso diferencial. É válido ressaltar que poucos trabalhos da literatura estudam o número de elétrons envolvidos nos processos de bases de Schiff e seus respectivos complexos. A Figura 4.26 ilustra os voltamogramas de pulso diferencial para os ligantes HL1 e HL5, com as respectivas atribuições de reações de eletrodo para os processos observados.

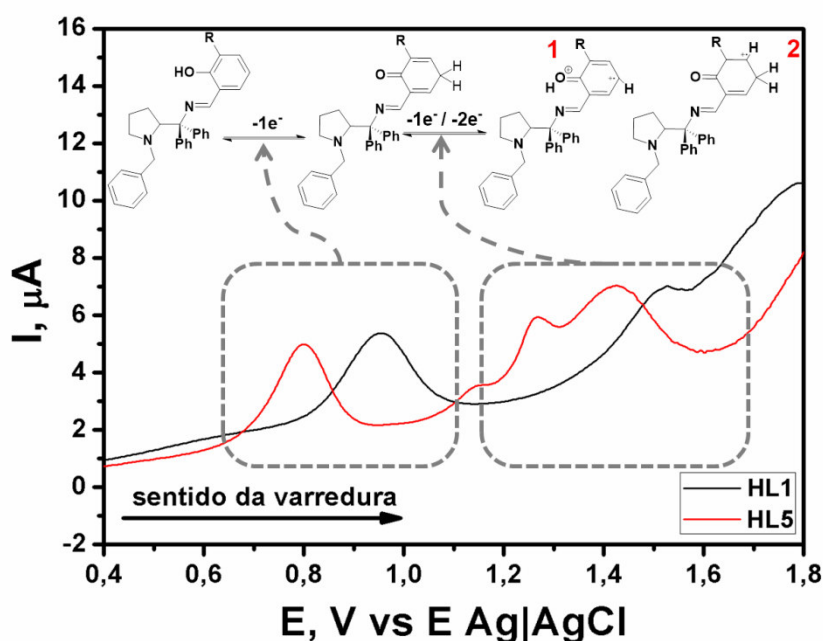


FIGURA 4.26. Voltamogramas de pulso diferencial no sentido anódico dos ligantes HL1 e HL5 em PTBA 0,1 mol L⁻¹, diclorometano seco nas mesmas condições da voltametria cíclica. **1** é atribuído aos ligantes HL1, HL4 e HL3 e **2** aos HL2 e HL5.

De acordo com o método de cálculo utilizado, o primeiro processo consiste em uma oxidação de dois elétrons aproximadamente e os demais processos com um elétron aproximadamente cada. Dessa forma, o primeiro processo, em 0,992 e 0,800 V para HL1 e HL5 respectivamente, é atribuído à formação da quinona pela oxidação do fenol e os demais são atribuídos à formação de cátion radical. A diferença em mais um processo para os ligantes HL2 e HL5 é conferida

pelos diferentes substituintes, metoxil e etoxil, respectivamente. Como são grupos doadores de densidade eletrônica, possivelmente ativam os carbonos nas posições *orto-para* podendo promover a formação de mais radicais. Dessa forma, dão caráter mais redutivo para o anel aromático. Tal explicação é confirmada quando se compara os valores do processo de oxidação do fenol à quinona entre os ligantes, onde a presença dos grupos metoxil e etoxil reduz o potencial de oxidação, fato que significa maior facilidade de oxidação. A Tabela 4.13 resume os potenciais observados dos processos e os respectivos números de elétrons para cada ligante.

TABELA 4.13. Valores de potenciais dos processos anódicos e números de elétrons envolvidos com base na voltametria de pulso diferencial para os ligantes sintetizados.

Ligantes	E_{pa1}^a V (nº de e ⁻)	E_{pa2}^b V (nº de e ⁻)	E_{pa3}^b V (nº de e ⁻)
HL1	0,992 (2)	1,531 (1)	-
HL2	0,816 (2)	1,284 (1)	1,492 (1)
HL3	0,928 (2)	1,424 (1)	-
HL4	0,930 (2)	1,410 (1)	-
HL5	0,800 (2)	1,260 (1)	1,426 (1)

^apotencial de pico anódico até 1,0 V; ^bpotencial de pico anódico a partir de 1,0 V.

Após a coordenação dos ligantes ao centro metálico de Cu (II), devem-se observar deslocamentos nos potenciais referentes ao ligante que indiquem a coordenação. De acordo com relatos da literatura⁷⁹, a coordenação de bases de Schiff a centros metálicos resulta em decréscimo dos potenciais de oxidação referentes ao ligante, além do aparecimento de processos atribuídos ao centro metálico, dependendo da faixa analisada. A Figura 4.27 ilustra os voltamogramas cíclico e de pulso diferencial do complexo Cu^{II}L1 e o respectivo ligante em comparação. Os voltamogramas dos demais complexos encontram-se no apêndice.

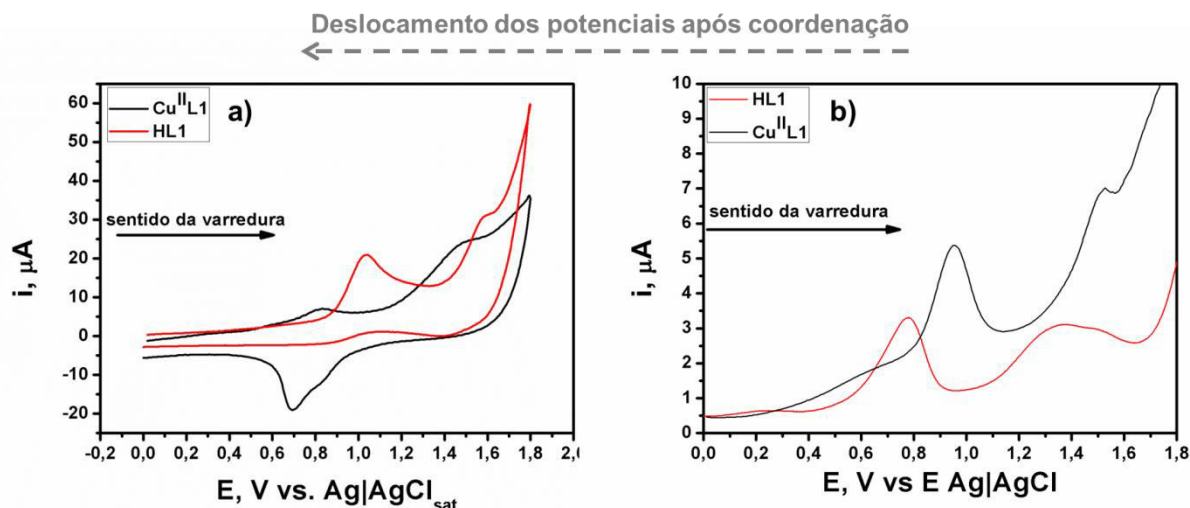


FIGURA 4.27. Voltamogramas comparativos entre HL1 e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L1}$ a) cíclico e b) de pulso diferencial no sentido anódico. O complexo foi medido em PTBA $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ em diclorometano seco utilizando o eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho em concentração de $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ do composto.

Analisando-se a Figura 4.27, observou-se decréscimo dos potenciais dos processos de oxidação ao comparar ligantes e seus respectivos complexos. Esse comportamento é indica a efetiva coordenação dos ligantes ao centro de $\text{Cu}(\text{II})$ para formação dos complexos.

Utilizando o mesmo método anterior para os ligantes, foi realizado o cálculo para o número de elétrons do primeiro processo de oxidação. Interessantemente, tal processo foi atribuído à perda de dois elétrons, semelhante ao ocorrido para o ligante. No entanto, quando se analisa com cautela os voltamogramas de pulso diferencial, percebe-se que o primeiro processo apresenta um ombro. Deste modo, supõe-se que os elétrons não são provenientes apenas de um sítio redox, como observado nos ligantes. Essa distinção entre os perfis voltamétricos é mais evidente no voltamograma de pulso diferencial para o complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$, o qual é ilustrado de forma comparativa ao voltamograma do complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L3}$ abaixo (Figura 4.28). Em seguida, a Tabela 4.14 abaixo lista os valores de potenciais observados nos voltamogramas dos complexos.

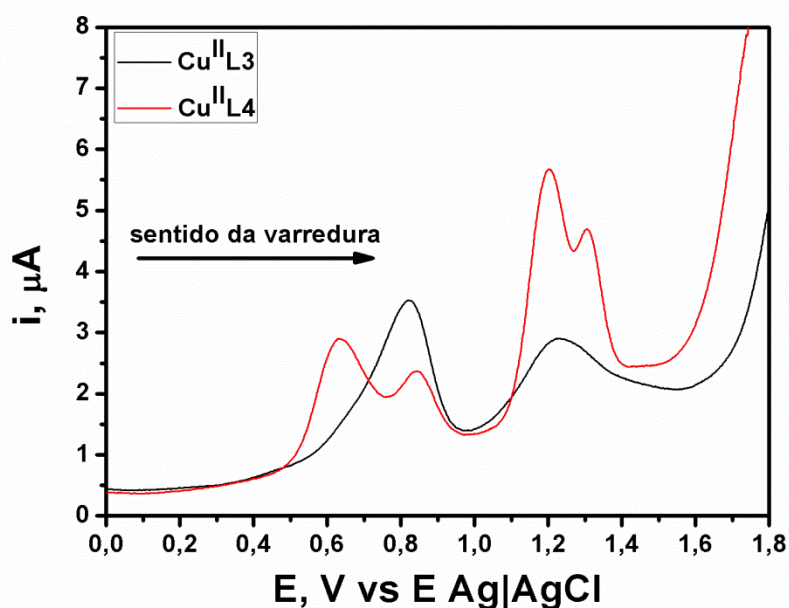


FIGURA 4.28. Voltamogramas de pulso diferencial no sentido anódico dos complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L3}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ em PTBA $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, diclorometano seco a 10 mV s^{-1} . As demais condições foram as mesmas da voltametria cíclica.

TABELA 4.14. Valores de potenciais dos processos anódicos e catódicos com base na voltametria de pulso diferencial para os ligantes.

Composto	E^* , V		
	$E_{\text{pa}1^{\text{a}}}$, V	$E_{\text{pa}2^{\text{b}}}$, V	$E_{\text{pc}1}$, V
$\text{Cu}^{\text{II}}\text{L1}$	0,776	1,375	0,723
$\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$	0,781	1,285	0,842
$\text{Cu}^{\text{II}}\text{L3}$	0,821	1,220	0,814
$\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$	0,633 e 0,844	1,201 e 1,306	-**

^apotencial de pico anódico até 1,0 V; ^bpotencial de pico anódico a partir de 1,0 V.

*valores com base na voltametria de pulso diferencial;**diversos processos de redução.

Compostos de Cu (II) relatados na literatura com ligantes do tipo salen com substituintes volumosos apresentam essa característica observada acima para o complexo Cu^{II}L4, onde atribui-se a oxidação do fenolato coordenado a radical fenoxil, Cu^{II} – [•]OPh/Cu^{II} – [•]OPh. Essa atribuição é fortalecida pela espectroeletróquímica desses complexos, onde a aplicação do potencial de formação desse radical possibilita o aparecimento de bandas intensas na faixa de 400 – 500 nm^{79; 80}. Complexos de Cu (II) e Ni (II) com ligantes do tipo salen e o substituinte *tert*-butil na mesma posição observada para o Cu^{II}L4 apresentam dois processos de oxidação que são atribuídos um centrado no ligante e o outro no centro metálico M (II) / M (III)⁸¹.

Correlacionando-se com os complexos sintetizados neste trabalho, apenas um dos processos de um elétron deve ser atribuído a formação de Cu^{II} – [•]OPh, pois há a presença de apenas um grupo fenolato coordenado. No entanto, estudos por meio da técnica de EPR devem ser realizados com a finalidade de observar a formação desse radical. Ainda assim, o segundo processo atribuído ao outro elétron deve ser proveniente do par redox Cu (II) / Cu (III).

4.4 Aplicações dos complexos sintetizados

4.4.1 Potencial inibitório frente à urease de *Canavalia ensiformis*

Após a síntese e caracterização dos compostos de coordenação deste trabalho baseados no centro metálico de Cu (II) prosseguiu-se para a aplicação destes como inibidores de urease e como catalisadores. De acordo como mencionado na revisão da literatura, estudos indicam que complexos de Cu (II) possuem vantagem em relação a compostos de outros metais, como Ni (II) e Zn (II), quando se avalia a inibição da atividade urease. Diante disso, utilizando-se o método de Bertelhot para quantificação de amônia, foram realizados ensaios da hidrólise da ureia pela urease de *Canavalia ensiformis* com adição do complexo Cu^{II}L2. Tal complexo foi escolhido para os ensaios, pois possui o grupo substituinte metoxila

que é passível de realização de ligação de hidrogênio com a estrutura quaternária da metaloenzima.

Primeiramente foi realizada a reação de hidrólise somente com a metaloenzima gerando a curva de referência para os demais ensaios de inibição (Figura 4.29, linha preta) com a utilização da enzima na concentração de $0,1 \mu\text{mol L}^{-1}$ ($1,6 \text{ kU L}^{-1}$). O perfil gráfico está de acordo com o esperado, pois a urease de *Canavalia ensiformis* trata-se uma enzima que possui comportamento cinético de Michaelis-Menten (anexos).

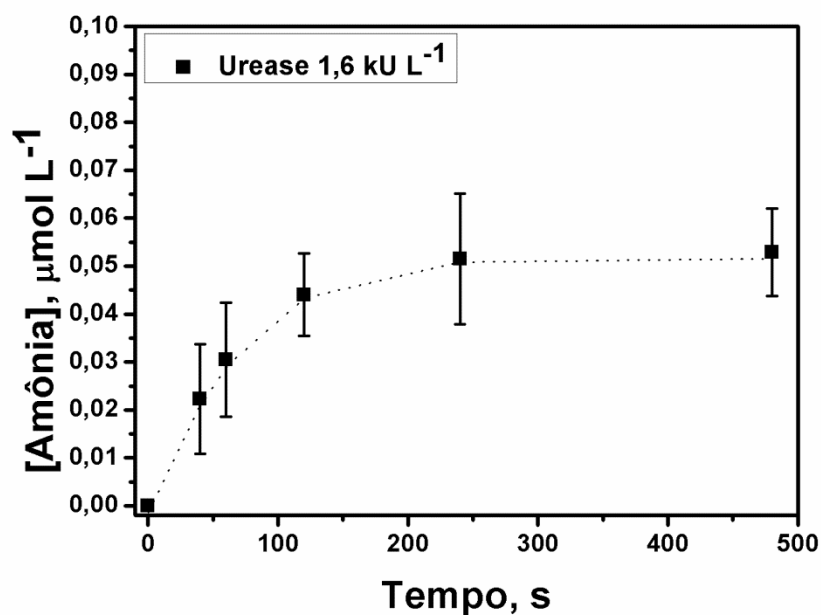


FIGURA 4.29. Quantidade de amônia formada a partir da hidrólise de uma solução de ureia $10,4 \text{ mmol L}^{-1}$ pela urease de *Canavalia ensiformis* na concentração de $1,6 \text{ kU L}^{-1}$ equivalente a $0,1 \mu\text{mol L}^{-1}$ em tampão fosfato $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ pH = 6,7.

Por conseguinte, foram realizados dois ensaios com 0,5 e 1,0 eq do complexo adicionado no meio reacional. A representação gráfica desses ensaios em comparação com a urease livre pode ser observada na Figura 4.30.

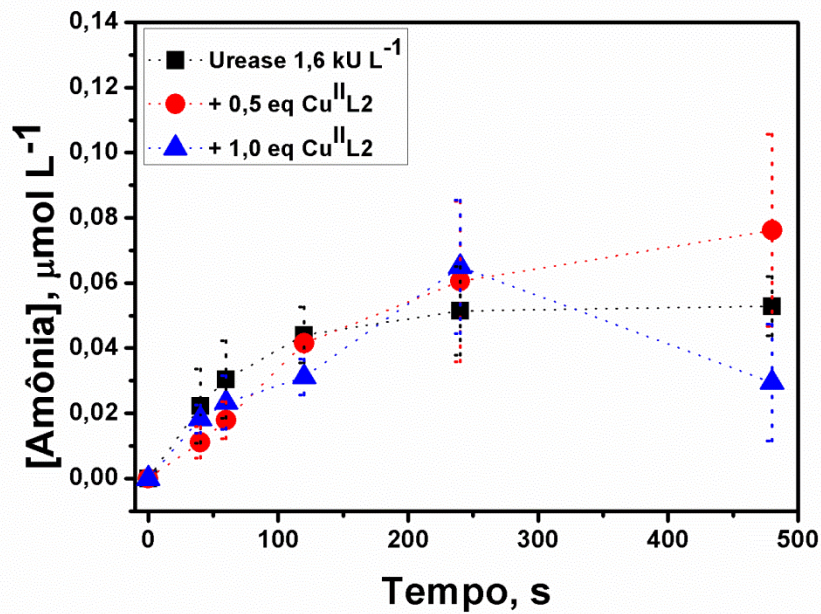


FIGURA 4.30. Comparação dos perfis a partir da hidrólise de uma solução de ureia $10,4 \text{ mmol L}^{-1}$ a partir da urease de *Canavalia ensiformis* com adição de $0,05$ e $0,1 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ de $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L}_2$ com a gráfico da Figura 4.25.

Levando-se em consideração os erros envolvidos nas medidas, observa-se pouca alteração da velocidade inicial da urease. Entretanto, há uma maior variação na concentração final de amônia, pois a adição de apenas $0,5$ equivalentes do complexo permite maior produção de amônia a partir de 120 s com patamar de saturação posterior a 480 s . De forma contrária, ao utilizar $1,0$ equivalente do complexo, há uma tendência de redução da quantidade de amônia formada com o passar do tempo. Tal resultado induz o surgimento da indagação de que o complexo além de estar interagindo com a estrutura da metaloenzima, pode estar auxiliando na produção de amônia. Dessa forma, foram realizados mais dois ensaios com adição do complexo em questão, porém em excesso de 10 e 820 eq relacionado à urease. O resultado pode ser observado na Figura 4.31, que da mesma forma do gráfico anterior foi construído em comparação a enzima livre.

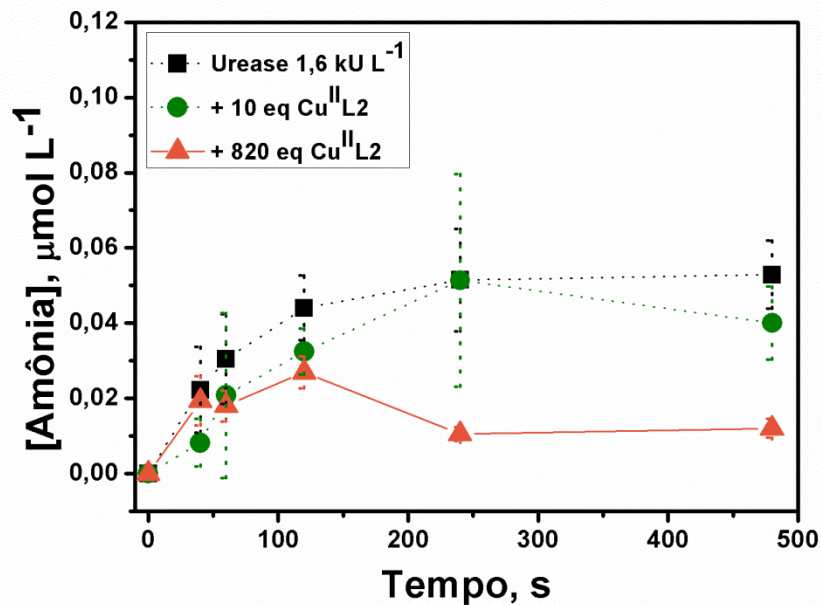


FIGURA 4.31. Comparação dos perfis de hidrólise a partir de solução de ureia $10,4 \text{ mmol L}^{-1}$ a partir da urease de *Canavalia ensiformis* com adição de $1,0 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ e $82,0 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ de $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L}_2$ com o gráfico da Figura 4.25.

De forma comparativa aos demais resultados, quando há um excesso de 10 vezes do complexo que é o caso da curva em verde, há uma tendência similar a enzimática. Tal observação contradiz os resultados anteriores, onde na proporção equimolar inibidor:enzima há uma tendência de redução de amônia formada. Portanto, surgiram as hipóteses de que o complexo pode estar atuando de alguma forma na facilitação da hidrólise pela reação com os produtos formados, como amônia ou gás carbônico, e/ou realizando juntamente com a enzima a própria reação de hidrólise. A primeira hipótese é suportada pelo resultado com 0,5 eq do complexo, onde se percebeu que há maior produção de amônia em relação ao uso da urease livre. Um largo excesso do complexo (820 eq) promove redução drástica da quantidade de amônia formada a partir de 120 s, tal resultado é condizente com o que se relata na literatura, onde a faixa de concentração dos compostos de Cu (II) capazes de inibir a urease ocorre abaixo de 100 mmol L^{-1} .

Considerando que os complexos não atuaram como bons inibidores de urease e que poderiam estar atuando de alguma forma na hidrólise da ureia,

iniciaram-se os estudos de atividade catalítica dos complexos de Cu (II) sintetizados frente o substrato (ureia).

4.4.2 Potencial de ação mimético reacional como a urease de *Canavalia ensiformis*

A partir dos resultados observados para a inibição da atividade da metaloenzima do trabalho ocasionada pelo complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L}_2$, que em diferentes proporções em relação a enzima demonstrou alteração no perfil de produção de amônia, decidiu-se avaliar a potencial ação mimética dos complexos sintetizados frente ao substrato ureia. Destaca-se que o íon cloreto coordenado pode atuar como ponto lábil, o qual seria fundamental para ação catalítica do sistema. Grande parte das metaloenzimas baseia-se em ligantes lábeis coordenados ao centro metálico como ponto de troca com o substrato, na maioria das vezes associado à molécula de água.

Inicialmente, o ensaio mimético foi realizado para os cinco compostos obtidos nas concentrações $79,0 - 86,0 \mu\text{mol L}^{-1}$. Foram avaliadas três concentrações distintas do substrato de $5,2$ (85% acetoneitrila), $10,4$ (75% acetoneitrila) e $15,6$ (65% acetoneitrila) mmol L^{-1} . Para todos os complexos e concentrações testadas, o comportamento cinético foi o mesmo, como observado na Figura 4.32 para o complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L}_2$. Para os demais complexos, os gráficos de quantidade de amônia formada pelo tempo encontram-se no apêndice.

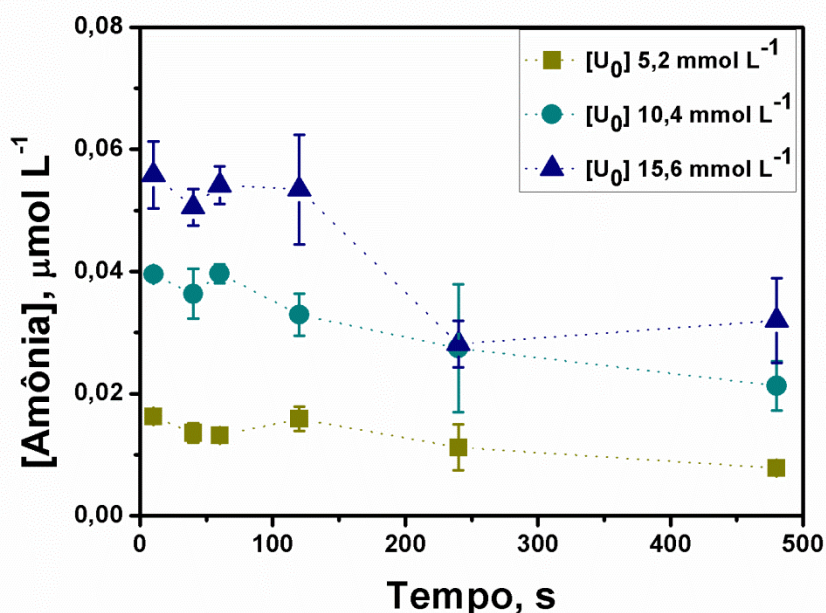


FIGURA 4.32. Variação da quantidade de amônia formada com o tempo de reação pelo complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ para o método 1 em acetonitrila.

Como pode ser observado, no meio acetonitrila/água há redução da quantidade de amônia formada com o decorrer do tempo, observando-se distintos valores de amônia formada para os diferentes complexos (Tabela 4.15).

Algumas hipóteses foram traçadas a partir desse resultado no intuito de desvendar o porquê desse comportamento, que é distinto do comportamento enzimático. Quando se compara o perfil da curva de quantidade de amônia formada pelo tempo para esses três complexos (Figura 4.33) com o experimento de condutividade em acetonitrila da Seção 4.2.1, percebe-se que para o complexo com íon cloreto mais lábil, $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$, há maior redução da concentração de amônia. Em contrapartida, para o complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$, o qual há pouca variação da condutividade molar, a curva de produção de amônia permanece praticamente estável considerando o erro da medida. Dessa forma, pode-se dizer que o ponto de coordenação e por consequência a labilização do íon cloreto coordenado tem significância na atividade dos complexos.

TABELA 4.15. Quantidade máxima de amônia formada com o tempo pelos complexos sintetizados neste trabalho de acordo com a concentração inicial de ureia utilizada para o método em acetonitrila.

Compostos	*5,2 mmol L ⁻¹	*10,4 mmol L ⁻¹	*15,6 mmol L ⁻¹
	[Amônia] _{máx} μmol L ⁻¹		
Cu ^{II} L1	0,0168 ± 0,0036	0,0361 ± 0,0006	-
Cu ^{II} L2	0,0163 ± 0,0009	0,0398 ± 0,0039	0,0574 ± 0,0024
Cu ^{II} L3	0,0170 ± 0,0020	0,0358 ± 0,0005	0,0752 ± 0,0047
Cu ^{II} L4	0,0165 ± 0,0027	0,0353 ± 0,0014	-
Cu ^{II} L5	0,0150 ± 0,0011	0,0324 ± 0,0028	-

*Concentração de ureia utilizada.

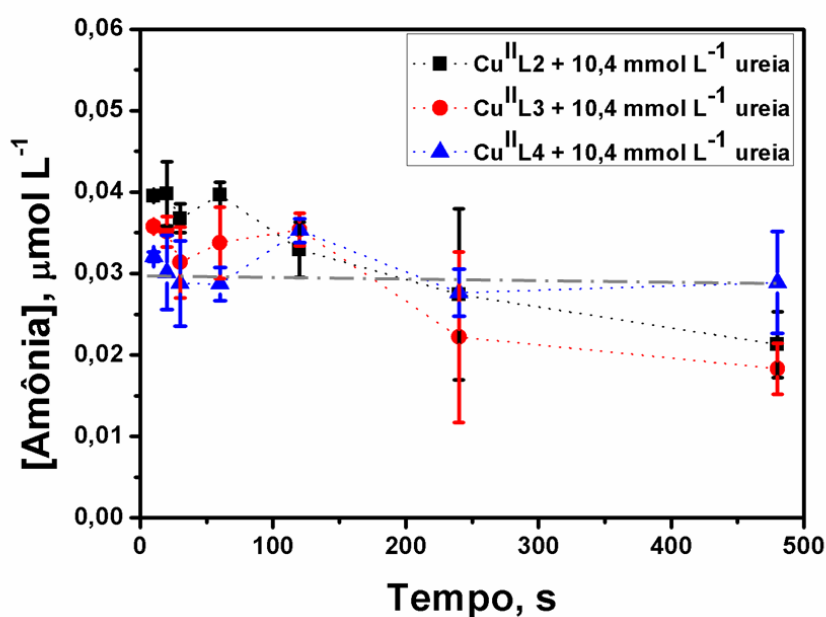


FIGURA 4.33. Comparação do perfil de quantidade de amônia formada pelo tempo para os complexos Cu^{II}L2 – L3 – L4 na concentração de ureia de 10,4 mmol L⁻¹.

Decidiu-se, portanto, realizar o experimento de condutividade em acetonitrila, porém com adição de água com o objetivo de mimetizar o ambiente reacional da catálise. Interessantemente, foi observado que logo após a adição de água (concentração final de 20%) todos os complexos passaram para eletrólito 1:1 de forma imediata (Figura 4.34).

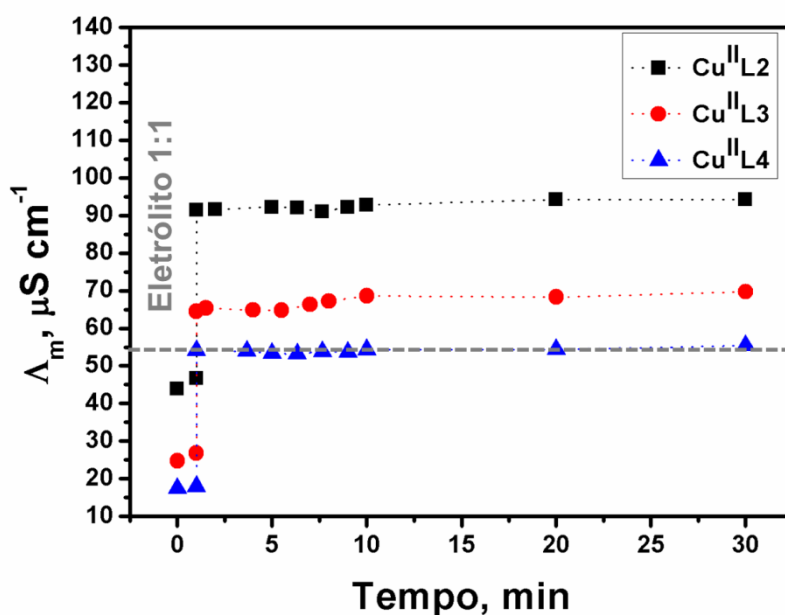


FIGURA 4.34. Condutividade em acetoneitrila / água (20%) dos complexos Cu^{II}L2, Cu^{II}L3 e Cu^{II}L4.

Tal resultado está de acordo com experimentos de cinética de substituição discutidos pela literatura, onde a adição de água favorece a labilização de ligantes pela formação de um complexo aquo^{82; 83}. Essa labilização ocorre pela polarização do cloreto coordenado por meio de ligações de hidrogênio com a molécula de água resultando em um mesmo composto intermediário para os três complexos distintos. A saída do cloreto da esfera de coordenação foi comprovada pelo teste de íon cloreto com uma solução de nitrato de prata, onde ao adicioná-la observou-se turvação e formação de um precipitado branco. Provavelmente, por isso os perfis cinéticos para os complexos do trabalho são similares, porém com algumas diferenças na intensidade de redução de amônia formada, que pode ser fruto dos diferentes grupos R. Como discutido anteriormente, tais grupos podem agir por meio de interações intermoleculares que devem auxiliar nas reações de substituição que envolve a troca de ligantes.

Mesmo sabendo que os compostos sintetizados não se tratam de miméticos da urease, indagamos a possibilidade de coordenação do substrato ao centro metálico como acontece na reação com a enzima nativa^{1; 4}. Para tal confirmação, foi realizada uma reação entre os complexos e a ureia na proporção

1:1 em acetonitrila anidra, para evitar a formação de amônia e interferir na resposta. A reação foi evaporada até a secura para obtenção do sólido, o qual foi em seguida analisado por infravermelho, como pode ser observado pelo espectro da Figura 4.35.

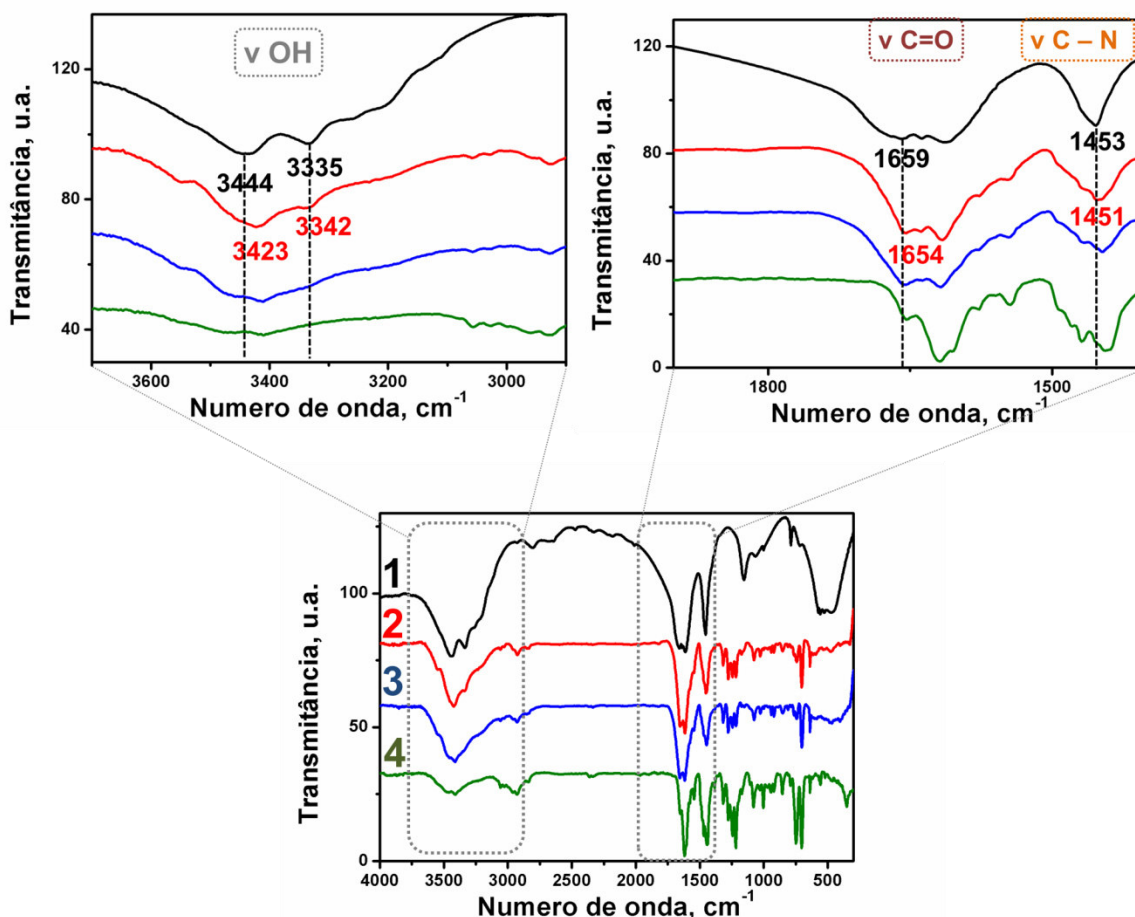


FIGURA 4.35. Espectro de infravermelho do substrato ureia (1), reação complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ e ureia em 600 s (2), em 30 s (3) e complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ livre (4).

Observando-se atentamente aos modos de coordenação relacionados com os pontos de coordenação do substrato, para a ureia livre em 3444 e 3335 cm^{-1} relativos ao modo ν N – H, 1659 cm^{-1} relativo ao modo ν C=O e 1453 cm^{-1} referente ao modo ν C – N, percebe-se que há uma alteração mínima após a reação com o complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$, com exceção do primeiro estiramento mencionado que decresce exatos 21 cm^{-1} resultando em 3423 cm^{-1} . Esse comportamento poderia indicar coordenação através do grupo amido da ureia. No entanto, não há alteração significativa no modo vibracional da ligação C – N, o qual deve ser influenciada após

eventual coordenação a partir do grupo amido. Portanto, supõe-se que o deslocamento do modo ν N – H deve estar relacionado com interações intermoleculares do substrato com o complexo. O mesmo comportamento foi observado nos dois tempos reacionais de 600 e 30 s, como também para os demais complexos. Os espectros de infravermelho para esse experimento encontram-se no apêndice.

Buscando um comportamento diferente para os complexos sintetizados que fossem semelhantes ao observado pela enzima, através do modelo de Michaelis-Menten (anexos), onde a velocidade inicial atinge um patamar estável com o aumento da concentração do substrato originando uma hipérbole retangular, decidiu-se usar o solvente metanol como majoritário da reação em vez da acetonitrila. Foram usadas as mesmas concentrações do método 1 em acetonitrila com acréscimo da concentração de ureia em $20,8 \text{ mmol L}^{-1}$ (55% metanol). Interessantemente, como pode ser observado na Figura 4.36, o perfil gráfico da quantidade de amônia formada pelo tempo decorrido foi invertido em relação ao método anterior.

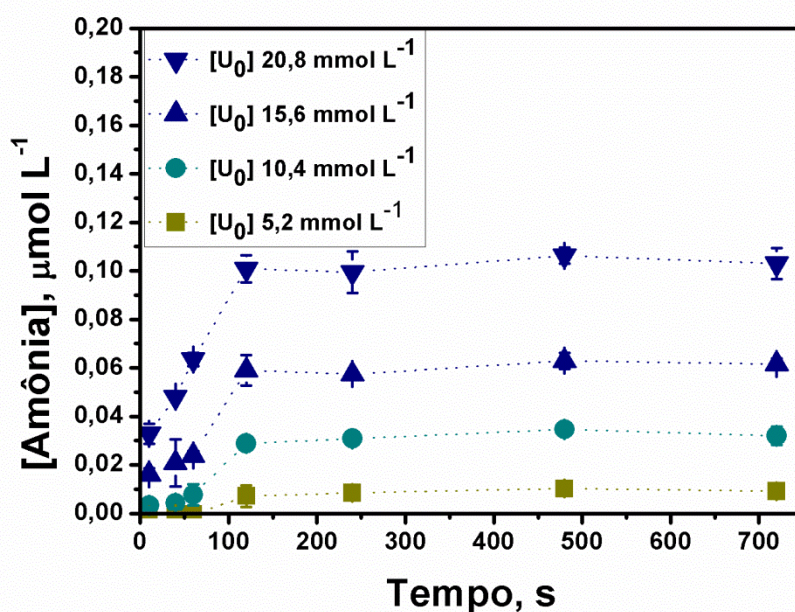


FIGURA 4.36. Variação da quantidade de amônia formada com o tempo de reação pelo complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ para o método 2 em metanol.

Como podem ser observadas na Figura 4.36, em metanol, as curvas de produção de amônia atingem um patamar estável após 100 s para as concentrações utilizadas. A quantidade de amônia máxima formada é proporcional ao aumento da concentração inicial do substrato. O mesmo comportamento foi observado para o composto Cu^{II}L4. Os demais compostos não foram testados para essa metodologia. Tais valores de quantidade máxima de amônia formada podem ser avaliados na Tabela 4.16, onde os valores foram adquiridos no tempo de 480 s.

TABELA 4.16. Quantidade máxima de amônia formada com o tempo pelos complexos sintetizados neste trabalho de acordo com a concentração final de ureia utilizada para o método em metanol.

Compostos	5,2 mmol L ⁻¹	10,4 mmol L ⁻¹	15,6 mmol L ⁻¹	20,8 mmol L ⁻¹
	[Amônia] _{máx} μmol L ⁻¹			
Cu ^{II} L2	0,0121	± 0,0243	± 0,0296	± 0,0434
	0,0010	0,0019	0,0024	0,0033
Cu ^{II} L4	0,0100	± 0,0248	± 0,0298	± 0,0453
	0,0039	0,0019	0,0016	0,0038

A partir dessa observação, foram calculados os valores de velocidades iniciais para cada condição, que consistem nas diferentes concentrações do substrato. Esses valores são obtidos pela inclinação da reta inicial nas curvas de [Amônia] por tempo da Figura 4.36 na forma $y = b + a.x$, onde a é a velocidade inicial do processo. Dessa forma, obtiveram-se as velocidades iniciais para cada concentração de substrato, os quais os valores são listados na Tabela 4.17.

TABELA 4.17. Valores de velocidades iniciais por cada concentração de ureia para os complexos Cu^{II}L2 e Cu^{II}L4.

Compostos	V ₀ (μmol L ⁻¹ s)			
	5,20 mmol L ⁻¹	10,40 mmol L ⁻¹	15,60 mmol L ⁻¹	20,80 mmol L ⁻¹
Cu ^{II} L2	4,05x10 ⁻⁵ ±	1,65x10 ⁻⁴ ±	1,60x10 ⁻⁴ ±	1,90x10 ⁻⁴ ±
	1,03x10 ⁻⁵	0,16x10 ⁻⁴	0,60x10 ⁻⁵	0,63x10 ⁻⁵
Cu ^{II} L4	3,79x10 ⁻⁵ ±	1,97x10 ⁻⁴ ±	2,01x10 ⁻⁴ ±	2,48x10 ⁻⁴ ±
	0,74x10 ⁻⁵	0,17x10 ⁻⁴	0,26x10 ⁻⁴	0,48x10 ⁻⁵

Analisando o perfil do gráfico da Figura 4.36, percebe-se que há semelhança com a proposição de Michaelis-Menten que é respeitada pela urease de *Canavalia ensiformis* (Figura 4.25). No entanto, para essa verificação, deve-se construir um gráfico de V₀ por concentração de substrato no intuito de avaliar o perfil de saturação. O modelo de Michaelis-Menten é baseado em enzimas que atingem o patamar de saturação e obedece a equação abaixo:

$$V_0 = \frac{V_{\max} [S]}{K_m + [S]}$$

FIGURA 4.37. Equação do modelo de Michaelis-Menten.

A equação é construída através do gráfico mencionado, onde se obtém os valores de K_M e V_{max} da reação. O K_M, constante de Michaelis-Menten, consiste na concentração de substrato a metade da velocidade máxima, dando informações sobre a afinidade entre catalisador e substrato, nesse caso complexo de Cu (II) sintetizado e ureia. Existe a possibilidade dos complexos apresentarem um perfil alostérico. Tal comportamento ocorre para sistemas com mais de um sítio ativo, onde moléculas ligam-se a estrutura do catalisador proporcionando alterações conformacionais que determinam o comportamento catalítico. Por isso, foram

construídos os gráficos de V_0 por concentração de ureia para os complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ comparando-se os dois modelos cinéticos observados em enzimas com a finalidade de observar qual deles melhor descrever o comportamento desse novo sistema (Figura 4.37). O embasamento teórico sobre comportamento cinético enzimático encontra-se nos anexos deste trabalho.

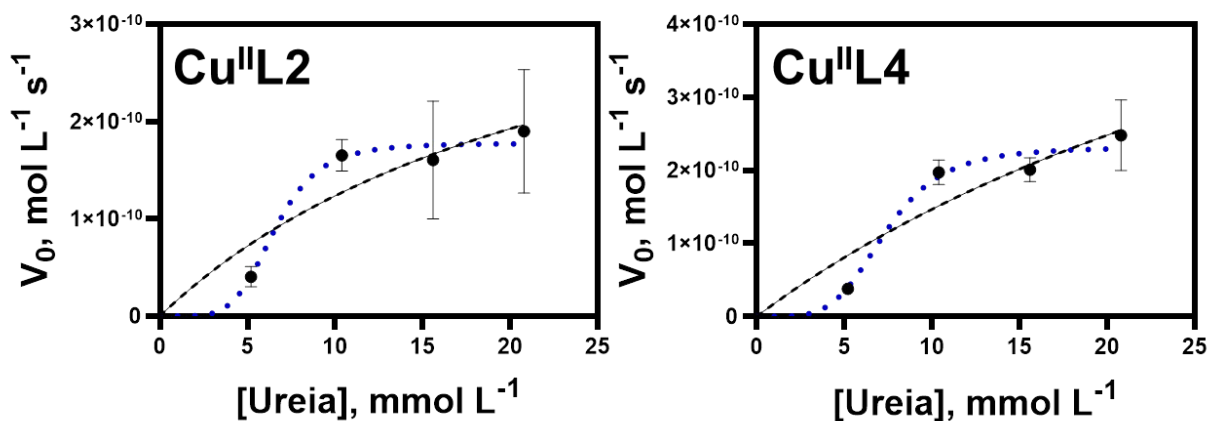


FIGURA 4.38. Plots pelo GradPrism 8.0.2 dos valores de V_0 por [Ureia] para os complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ seguindo os modelos de Michaelis-Menten (em preto) e sigmoidal alostérica (em azul).

Os dados provenientes da Figura 4.34 foram obtidos a partir do programa GradPrism 8.0.2, os quais possuem nível de confiança de 95%. Visualmente, pode-se perceber que os dois complexos testados por esse método, mistura metanol/água, são melhores representados por um comportamento alostérico do que por Michaelis-Menten, pois os valores de R^2 foram de 0,80 e 0,97 ($\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$), 0,83 e 0,97 ($\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$), respectivamente em relação aos comportamentos. Com base nisso, foram obtidos os valores de V_{max} , $K_{1/2}$ e h para os complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ listados na Tabela 4.18 apenas da curva em azul (Figura 4.39). Também são listados os valores de k_{cat} que indicam o *turnover* na reação e podem ser obtidos pela relação entre a velocidade máxima e a concentração inicial do catalisador.

TABELA 4.18. Valores obtidos com base no comportamento alostérico observado na Figura 4.28 para os complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$.

Compostos	V_{max} , $\text{mol L}^{-1} \text{s}^{-1}$	$K_{0,5}$, mmol L^{-1}	h	k_{cat} , s^{-1}
$\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$	$1,78 \times 10^{-10}$	6,60	5,20	$2,23 \times 10^{-6}$
$\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$	$2,32 \times 10^{-10}$	7,37	4,52	$2,92 \times 10^{-6}$

De acordo com os valores da Tabela 4.18, os complexos apresentaram $h > 1$, que indica cooperatividade positiva do sistema. O complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ demonstrou menor comportamento cooperativo o que implica diretamente no valor de $K_{0,5}$, que por semelhança a K_M , indica a afinidade entre o catalisador e o substrato. Dessa maneira, o complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ deve possuir mais afinidade com a ureia. Tal afinidade reflete no valor de V_{max} , a qual é superior para este complexo. Diante disso, avaliou-se o comportamento cinético do $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ mantendo-se a quantidade de água constante variando a concentração de ureia em 10,4, 20,8 e 25,6 mmol L^{-1} (Figura 4.35) com a finalidade de verificar a influência do aumento da concentração do substrato.

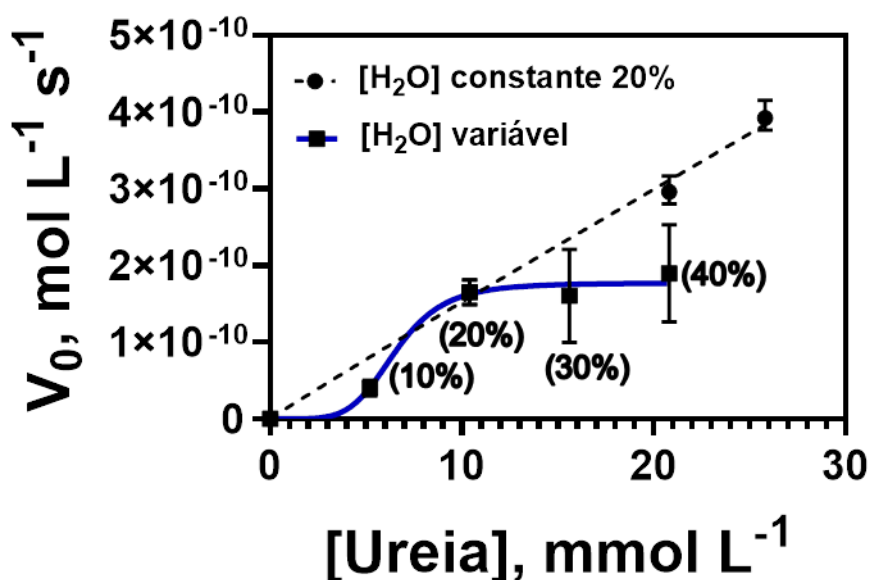


FIGURA 4.39. Comparação entre os plots de V_0 por [Ureia] para os métodos com quantidade de água constante (pontilhado preto) e variável (pontilhado azul).

Diante da Figura 4.39, observa-se que para a mesma concentração de ureia de $20,80 \text{ mmol L}^{-1}$ o aumento da quantidade de água no meio de 20% (pontilhado preto) para 40%, que corresponde a essa concentração de substrato para o método anterior (pontilhado azul), há redução da velocidade inicial do complexo. Esse resultado indica que a água estaria atuando como um inibidor alostérico. Dessa forma, pode-se dizer que os complexos apresentam um mecanismo diferente do que ocorre para a enzima, que seria o caminho de hidrólise, já que a presença de água reduz a atividade. Avaliando os resultados de EPR, condutividade e cinética de decomposição da ureia, observa-se que o $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ atua como uma enzima alostérica, com os aglomerados formados em solução atuando de forma sinérgica atingindo um patamar de saturação em relação ao aumento da concentração de ureia.

Diante do comportamento cinético observado no sistema metanol/água, decidiu-se avaliar a possibilidade de labilização do ligante cloreto coordenado. Da mesma forma para o método 1, foram realizados experimentos de condutividade em metanol e na mistura metanol/água (80:20). Interessantemente, em nenhum dos dois experimentos foi observado passagem dos complexos de não eletrólito para eletrólito 1:1 como ocorreu no método 1 com acetonitrila. Isso significa que em metanol e/ou mistura metanol/água o ligante cloreto não é labilizado e o complexo permanece possivelmente com sua estrutura original na solução reacional da catálise, mantendo as formas agregadas em solução. A formação de eletrólito promove a repulsão entre as espécies em solução, por consequência desfavorecendo a agregação. Para confirmação da não labilização de tal ligante, realizou-se o mesmo teste para o método anterior da presença de cloreto com solução de nitrato de prata. O teste não apresentou o precipitado cloreto de prata e dessa forma foi negativo, indicando que realmente o íon cloreto permanece na esfera de coordenação. A Figura 4.40 evidencia o gráfico de condutividade molar vs tempo em metanol e mistura metanol/água apenas para o complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$, ressaltando-se que o mesmo comportamento foi observado para os demais testados, $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L3}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$, e os gráficos encontram-se no apêndice.

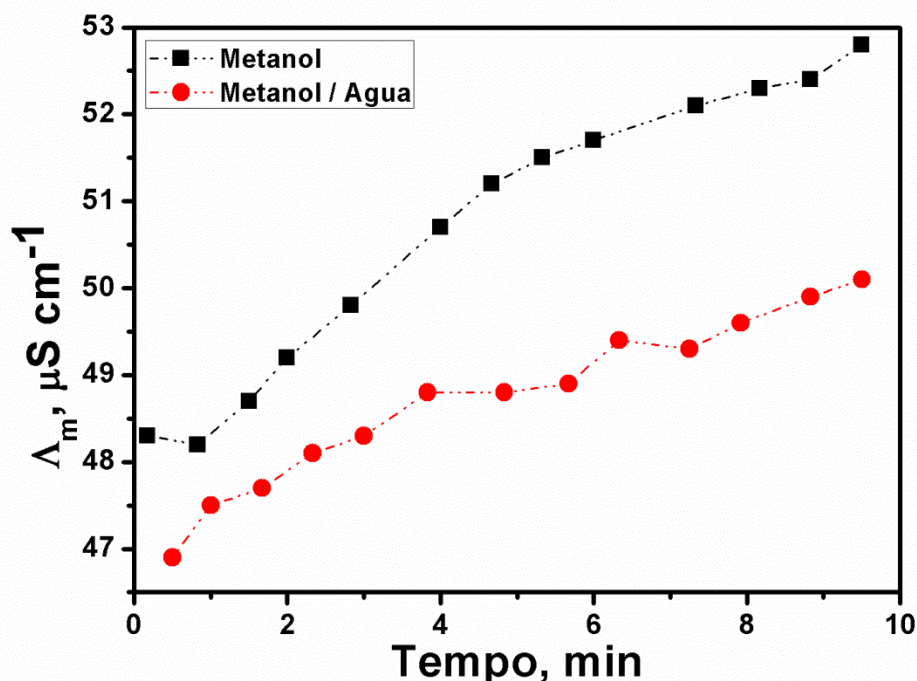


FIGURA 4.40.6 Variação da condutividade molar por tempo para o complexo Cu^{II}L2 1,0 mmol L⁻¹ em metanol (curva em preto) e na mistura metanol / água (curva em vermelho).

Para descartar a possibilidade de que os complexos em metanol/água possuam mecanismo similar ao da urease, foi realizada a reação entre os complexos e o substrato ureia na proporção 1:1 em metanol para verificar a possibilidade de coordenação do substrato. Similar ao ocorrido anteriormente, as mudanças dos modos vibracionais da ureia após a reação com os complexos em metanol foram insignificantes. Portanto, possivelmente não há coordenação da ureia ao centro metálico de Cu (II) dos compostos sintetizados em nenhum dos dois métodos testados neste trabalho. A comparação entre os espectros da ureia livre e após a reação com o complexo Cu^{II}L2 encontra-se no apêndice.

Apesar da semelhança entre o fato da não coordenação do substrato nos dois métodos avaliados, observou-se claramente que há diferenças entre os dois sistemas que permite a diferenciação na curva de produção de amônia. Como foi discutido, o ambiente reacional do método 1 promove a labilização do ligante cloreto coordenado. Em contrapartida, o meio reacional do método 2, que consiste

na mistura metanol/água, não promove essa labilização. Portanto, diante dos resultados até então obtidos, pode-se dizer que a formação de eletrólitos através da dissolução dos complexos na mistura acetonitrila/água reduz a quantidade de amônia formada com o tempo.

O experimento por RMN ^{15}N com ureia marcada foi realizado com a finalidade de observar alguma alteração do sinal referente à ureia livre. Em metanol/água, o resultado corrobora o indicativo que há saturação do sistema com quantidade de água acima de 20%. A Figura 4.41 ilustra os espectros apenas da ureia em solução 30% água em metanol e após 240 s da adição do complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$. Observa-se que não há diferença entre os sinais, demonstrando que a quantidade de amônia formada pelo sistema é insignificante, condizente com os resultados da Tabela 4.15 e que nesse patamar há equilíbrio entre o substrato e o produto formado. É válido ressaltar que mudanças expressivas visualmente são observadas pelo método de Berthelot, pois se trata de um método colorimétrico sensível às baixas concentrações de amônia formada.

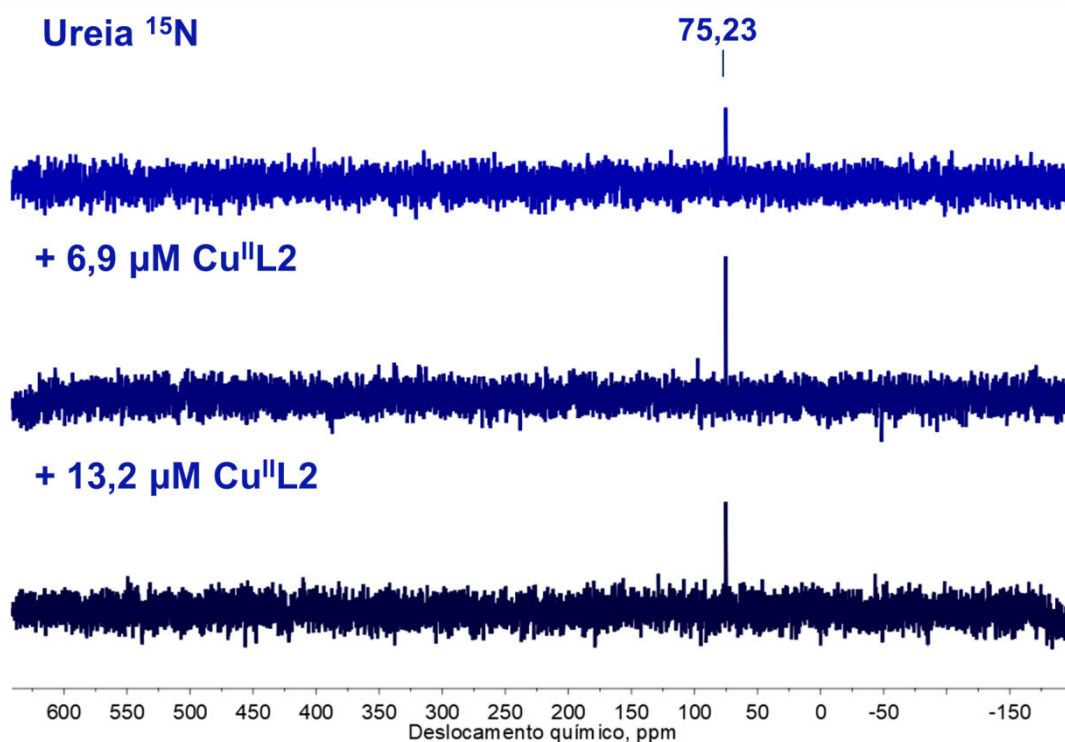


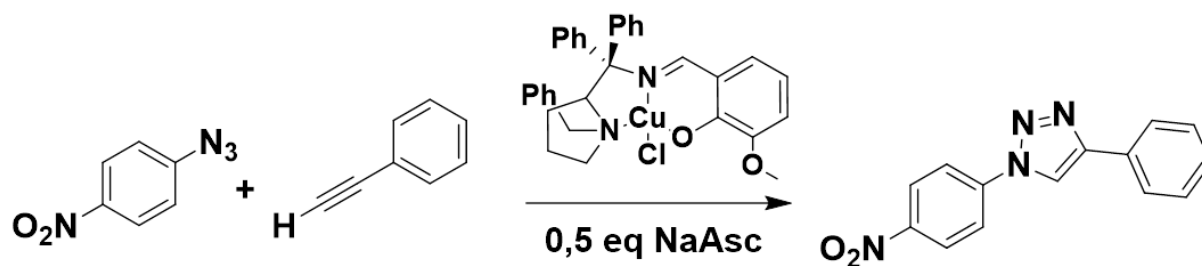
FIGURA 4.41. RMN ^{15}N da reação de ureia marcada com adição do complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ nas respectivas concentrações.

4.4.3 Potencial de ação na reação CuAAC para formação de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos

Percebeu-se que o sistema sintetizado neste trabalho poderia ser usado na catálise para formação de triazóis. De acordo com estudos sobre as propostas de mecanismo de reação para a formação de triazóis, sabe-se que nucleofilicidade do N1 do grupo azido é importante na etapa de coordenação ao centro metálico de Cu (I) e/ou Cu (II), dependendo do tempo necessário para a redução *in situ* do metal. Por isso, decidiu-se utilizar o precursor 1-azido-4-nitrobenzeno, o qual possui o grupo nitro que é considerado um substituinte desativante agindo de forma a retirar densidade eletrônica do anel aromático e por consequência reduzindo a nucleofilicidade do N1 do grupo azido.

Os primeiros experimentos foram realizados com o fenilacetileno, reconhecidamente padrão na escolha do melhor procedimento para reações CuAAC, pois trata-se de um alcino terminal com baixo valor de pKa. Como explicado anteriormente na parte introdutória do trabalho, a acidez do grupo alcino terminal é importante, pois a desprotonação e coordenação do acetileno ao Cu (I) é uma etapa lenta. Foram realizadas as entradas de 1 – 6, com os parâmetros especificados na Seção 3.9, e abaixo segue a Tabela 4.19 com os respectivos rendimentos para cada metodologia. É válido ressaltar que esses primeiros experimentos foram realizados apenas com o complexo Cu^{II}L2.

TABELA 4.19. Metodologias testes para a síntese do 1-(4-nitrofenil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol através da CuAAC com o complexo Cu^{II}L2.

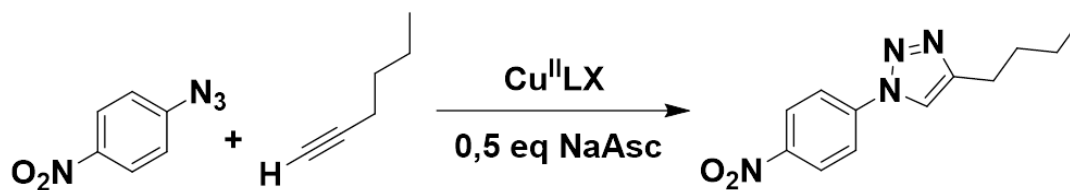


Entrada	Solvente	Catalisador, % mol	Tempo , h	Temperatura, °C	Rendimento , % ^a
1	Etanol / Água (1:1)	1	2	Ambiente	4,0
2	Etanol / Água (1:1)	0,5	2	Ambiente	5,0
3	Etanol / Água (1:1)	1	2	40	7,0
4	Etanol / Água (1:1)	1	18	Ambiente	8,0
5	Acetonitrila / Água (1:1)	1	18	Ambiente	5,0
6	Acetonitrila / Água (1:1)	1	18	40	5,0

^aDe acordo com as integrais do espectro de RMN ¹H. Considerado traço.

Os rendimentos foram calculados de acordo com as integrais do composto formado em relação ao restante do precursor azida não reagido, pois a quantidade foi bastante baixa. Ainda assim, para facilitação da comparação com os resultados observados na Seção 8.2 anterior, os estudos com os demais compostos e substratos foram realizados na mistura acetonitrila / água, por se de um ambiente reacional que favorece a labilização do ligante cloro coordenado. Com os dados da Tabela 4.18, decidiu-se realizar as sínteses com 1 mol% do complexo catalisador em 18 horas de reação. No entanto, com o intuito de aumentar o rendimento, as reações foram realizadas a 80 °C. A forma de demonstrar os resultados gira em torno de comparar os diferentes complexos em relação à eficácia na reação CuAAC. A Tabela 4.20 inclui os resultados para a síntese do 4-butil-1-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol, partindo do hex-1-ino.

TABELA 4.20. Metodologias para a síntese do 4-butil-1-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol através da CuAAC com os complexos sintetizados.



Entrada	Catalisador	Tempo, h	Temperatura, °C	Rendimento, % ^a
7	Cu ^{II} L1	18	80	70,0
8	Cu ^{II} L2	18	40	13,0
9	Cu ^{II} L2	18	80	39,2
10	Cu ^{II} L5	18	80	57,4

^aO produto puro foi obtido após coluna cromatográfica em sílica gel utilizando a mistura 15% acetato de etila em hexano como eluente.

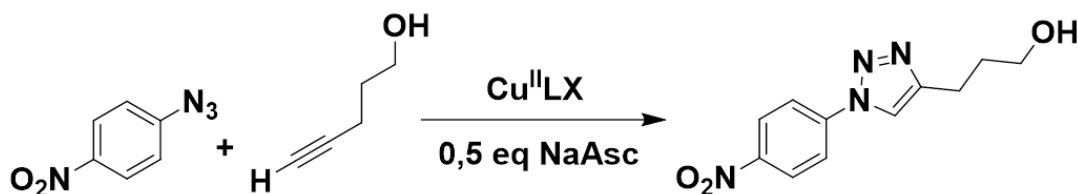
Observando os valores de rendimento da Tabela 4.20, percebe-se que o complexo Cu^{II}L1 foi superior aos demais, principalmente em relação ao complexo Cu^{II}L2. A justificativa de aumento da temperatura para melhoramento do rendimento foi corroborado pela comparação entre as entradas 8 e 9, onde a temperatura foi dobrada de 40 para 80 °C resultando na triplicação do rendimento.

Como foi visto na seção de caracterização dos complexos sintetizados, percebeu-se que os grupos metoxi e etoxi exibem influência eletrônica sobre o anel de seis membros gerado pela coordenado N,O – imina/fenolato. Esse efeito pode facilitar o requerimento de que o centro metálico de Cu (I) gerado *in situ* deve ter a possibilidade de interagir de forma σ , π – com o acetileno formado pela desprotonação do alcino terminal. Tal informação direciona para o mecanismo mais provável descrito pela literatura⁵¹, com a formação de espécies binucleares de Cu (I). Um dos centros metálicos coordenaria-se através de uma ligação σ e o outro por

uma π . Há uma proposição para as reações realizadas com pré-catalisadores de Cu (II) que se coordenam ao grupo azida antes de ser reduzido a Cu (I). Isso faz com que haja impedimento de formação de agregados de Cu (I) e com aumento da disponibilidade do catalisador ativo em solução. Os resultados de caracterização bem como o comportamento cinético dos complexos em solução com água demonstrou que há a presença de agregados que são inibidos pelo aumento da quantidade de água. Esse comportamento deve ser mais pronunciado nos complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L5}$, os quais possuem grupos substituintes que favorecem interações intermoleculares. Pelos resultados de EPR, o complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ deve ter uma maior capacidade de formação de estruturas agregadas e por isso apresenta menor rendimento comparado ao $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L5}$.

No intuito de verificar se uma alteração no substrato de forma a aumentar a possibilidade de interações intermoleculares com o complexo resultaria em melhoramento do rendimento, fez-se mais um conjunto de reações com o pent-4-in-1-ol, que possui grupo hidroxil na posição 1, único fator que difere do hex-1-ino. Abaixo se encontra a Tabela 4.21 com os resultados de rendimento para a síntese do 3-(1-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propano-1-ol.

TABELA 4.21. Metodologias para a síntese do 3-(1-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propano-1-ol através da CuAAC com os complexos sintetizados.



Entrada	Catalisador	Tempo, h	Temperatura, °C	Rendimento, % ^a
12	Cu ^{II} L1	18	80	72,7
13	Cu ^{II} L2	18	80	66,5
14	Cu ^{II} L3	18	80	66,9

^aO produto puro foi obtido após coluna cromatográfica em sílica gel utilizando as misturas 50% acetato de etila em hexano para retirada da primeira impureza e após 10% metanol em diclorometano como eluentes.

A síntese partindo do pent-4-in-1-ol foi buscada para avaliar a possibilidade de se uma alteração para um grupo, que pudesse fazer interações mais fortes com os substituintes metoxi e etoxi, ter algum efeito sobre o rendimento. Como foi observada, tal mudança obteve efeito quando se analisa, por exemplo, o resultado para o complexo Cu^{II}L2, onde o rendimento passou de 39,2 para 66,8 % apenas com a adição do grupo hidroxil no alcino terminal. Dessa forma, as interações intermoleculares dos substratos com a estrutura do catalisador também são importantes para a aproximação ao centro metálico e efetivação da reação. Apesar de diferenças dos rendimentos dependendo do grupo substituinte do complexo, pode-se dizer que todos apresentam boa capacidade em catalisar reações do tipo CuAAC. Então, o sistema de ligantes sintetizados possui a capacidade de estabilizar o metal na forma Cu (I), a qual é estritamente necessária para a ocorrência da reação.

5 Conclusões

Primeiramente na parte sintética do trabalho foi possível sintetizar cinco ligantes do tipo bases de Schiff derivadas do aminoácido *L*-prolina, onde quatro deles foram inéditos. Após a caracterização dessas moléculas, foi possível obter os cinco respectivos complexos de Cu (II) com rendimentos acima de 70%, os quais também são inéditos.

Mediante as técnicas de espectrometria de massas de alta resolução, análise elementar, condutividade, espectroscopias nas regiões do infravermelho, ultravioleta e visível e voltametrias cíclicas e de pulso diferencial caracterizou-se completamente os compostos fornecendo informações relevantes das suas composições químicas e estruturais.

Como a estrutura cristalina não foi obtida, as técnicas utilizadas foram relevantes e direcionaram-se para a estrutura proposta onde o ligante está coordenado na forma de fenolato e tridentado. Além disso, observou-se através da espectroscopia de ressonância paramagnética nuclear que os complexos possuem geometria quadrado planar com distorção tetraédrica e foram agregados moleculares em diclorometano onde foi proposta uma hipótese dessa estruturação com ocorrência pelo oxigênio do fenolato coordenado.

O complexo Cu^{II}L2 apresentou uma pequena tendência inibitória a urease de *Canavalia ensiformis*, resultado que abre a possibilidade de utilizar o sistema como inibidores de urease.

Os complexos mostraram-se capazes de decompor a ureia a amônia. A taxa de conversão foi dependente do solvente orgânico onde em acetonitrila houve redução da produção de amônia com o tempo ao passo que em metanol observou-se um comportamento alostérico. Conclui-se que a possibilidade de labilização do íon cloreto coordenado é um fator relevante para o comportamento catalítico.

Os complexos Cu^{II}L2 e Cu^{II}L4 apresentaram comportamento alostérico em metanol/água que foi correlacionado com a quantidade de água no sistema. O aumento da quantidade acima de 20% ocasionou a saturação do sistema para a concentração de substrato avaliada. Deste modo, a permanência do íon cloreto na esfera de coordenação

Os complexos mostraram-se capazes de sintetizar 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos de posse dos substratos 1-azido-4-nitrobenzeno e variando os alcinos terminais como fenilacetileno, hex-1-ino e pent-4-in-1-ol. Concluiu-se que os rendimentos estão relacionados com o impedimento estérico e os complexos que possuem a capacidade de formar os maiores agregados possuem rendimento reduzido. Dessa forma, a adição de substratos que possuem grupos que possam interagir de forma mais efetiva, como o pent-4-in-ol, melhoram o rendimento da reação.

6 Perspectivas

Melhoramento das caracterizações dos complexos sintetizados, por meio das técnicas de espectroscopia de ressonância paramagnética e eletroquímica com cálculo de elétrons dos processos e avaliação do potencial para par redox Cu(I)/Cu(II).

No caso de não obtenção de monocristais, realização de difração por raios X de pó e de cálculos computacionais de otimização geométrica.

Variação a concentração de ureia para os ensaios de inibição com o objetivo de construir diagramas de Lineweaver-Burk para determinação do tipo de inibição.

Síntese de novos compostos binucleares assimétricos derivados dos compostos mononucleares deste trabalho para avaliação da adição de outro metal, como efeito sinérgico, para as aplicações catalíticas.

7 Referências

- ¹ KRAJEWSKA, B. "Ureasas I. Functional, catalytic and kinect properties: A review". **J Mol Catalysis B: Enzymatic**, v. 59, n. 1-3, 2009.
- ² MARONEY, M. J. C., S. "Nonredox nickel enzymes". **Chem Rev**, v. 114, n. 8, Apr 23 2014.
- ³ CLARK, P. A. W., D. E. "Magnetic properties of the nickel enzymes urease, nickel-substituted carboxypeptidase A and nickel-substituted carbonic anydrase" **Inorg Chem**, v. 28, n. 7, 1989.
- ⁴ BERNINI, S. R., W. R.; WILSON, K. S.; MILETTI, S.; CIURLI, S.; MANGANI, S. . "A new proposal for urease mechanism based on the crystal structure of the native and inhibited enzyme from Bacillus pasteurii: Why urea hydrolysis costs two nickels". **Structure**, v. 7, n. 2, 1999.
- ⁵ DIXON, N. E. H., J. A.; FIELLY, A . K.; GAZZOLA, C.; WINZOR, D. J.; BLAKELEY, R. L.; ZERNER, B. "Jack bean urease (EC 3.5.1.5). IV. The molecular size and the mechanism of inhibition by hydroxamic acids. Spectrophotometric titration of enzymes with reversible inhibitors". **Can J Biochem**, v. 58, n. 12, 1980.
- ⁶ CALLAHAN, B. P. Y., Y.; WORLFENDEN, R. "The Burden Borne by urease". **J Am Chem Soc Commu**, v. 127, 2005.
- ⁷ GRAHAM, D. Y. M., M. "Helicobacter pylori urease for diagnosis of Helicobacter pylori infection: A mini review". **J Adv Res**, v. 13, 2018.
- ⁸ KISS, S. S., M. "**Improving efficiency of urea fertilizers by inhibition of soil urease activity**". The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2002.
- ⁹ SIGURDARSON, J. J. S., S.; KARRING, H. "The molecular processes of urea hydrolysis in relation to ammonia emissions from agriculture". **Reviews in Environmental Science and Bio/Technology**, v. 17, n. 2, 2018.
- ¹⁰ HABALA, L. D., F.; EGGER, A. E. "Review: metal complexes as urease inhibitors". **J of Coord Chem**, v. 71, n. 7, 2018.
- ¹¹ CIURLI, S. B., S.; RYPNIEWSKI, W. R.; WILSON, K. S.; MILETTI, S.; MANGANI, S. "Structural properties of the nickel ions in urease: novel insights into the catalytic and inhibition mechanisms". **Coord Chem Rev**, v. 190-192, 1999.
- ¹² YAMAGUCHI, K. S., C. PEARSON, M. A.; HAUSINGER, R. P.; COSPER, N. J.; SCOTT, R. A.; KARPLUS, P. A. "Characterization of metal-substituted Klebsiella aerogenes urease". **J Bio Inorg Chem**, v. 4, n. 4, 1999.
- ¹³ WANG, H. Z., X.; ZHAO, Y.; ZHANG, D.; JIN, F.; FAN, Y. "Three Co(II) complexes with a sexidentate N₂O₄ -donor bis-schiff base ligand: Synthesis, crystal structures, DFT studies, urease inhibition and molecular docking studies". **J Mol Struct**, v. 1148, 2017.

- ¹⁴ GOU, Y. Y., M.; LI, Y.; PENG, Y.; CHEN, W. "Synthesis, structures and urease inhibition studies of dimeric copper(II) complexes of schiff bases derived from glycine". **Inorg Chim Acta**, v. 404, 2013.
- ¹⁵ YOU, Z. L., M.; WANG, C.; SHENG, G.; ZHAO, X.; QU, D.; NIU, F. "Inhibition studies of Helicobacter pylori urease with schiff base copper(II) complexes". **RSC Adv**, v. 6, 2016.
- ¹⁶ CHUI, Y. D., X.; LI, Y.; LI, Z.; CHEN, W. "Synthesis, structures and urease inhibition studies of Schiff base metal complexes derived from 3,5-dibromosalicylaldehyde". **Eur J Med Chem**, v. 58, 2012.
- ¹⁷ DONG, X. L., Y.; LI, Z.; CUI, Y.; ZHU, H. "Synthesis, structures and urease inhibition studies of copper(II) and nickel(II) complexes with bidentate N,O-donor Schiff base ligands". **J Inorg Biochem**, v. 108, 2012.
- ¹⁸ ADMAN, E. T. "Copper protein molecules". **Ad. Prot. Chem.**, v. 42, 1991.
- ¹⁹ DOOLEY, D. M. S., R. A.; KNOWLES, P. F.; COLANGELO, C. M.; MCGUIRL, M. A.; BROWN, D. E. "Structures of the Cu (I) and Cu (II) forms of amine oxidases from x-ray absorption spectroscopy". **J. Am. Chem. Soc.**, v. 120, 1998.
- ²⁰ KOVAL, I. A. G., P.; BELLE, C.; SELMECZI, K.; REEDIJK, J. "Synthetic model of the active site of catechol oxidase: mechanistic studies". **Chem. Soc. Rev.**, v. 35, 2006.
- ²¹ MESSERSCHMIDT. "Copper metalloenzymes". **Comprehensive Natural Products II**, v. 8, 2010.
- ²² SOLOMON, E. I. S., M. U.; MACHONKIN, E. T. . "Multicopper oxidases and oxigenases". **Chem. Rev.**, v. 96, 1996.
- ²³ COLLMAN, J. P. B., R.; SUNDERLAND, C. J.; FU, L. "Functional analogues of cytochrome c oxidase, myoglobin and hemoglobin". **Chem. Rev.**, v. 104, n. 2, 2004.
- ²⁴ KIM, E. C., E. E.; KAMARAJ, K.; KARLIN, K. D. "Synthetic models for heme-copper oxidases". **Chem. Rev.**, v. 104, 2004.
- ²⁵ SCHIFF, H. "Mittheilungen aus dem Universitätslaboratorium is Pisa: 2. Eine neue Reihe organischer Basen". **Annalen der Chemie und Pharmacie**, v. 131, p. 118, 1864.
- ²⁶ CLARAMUNT, R. M. S., D.; PÉREZ-TORRALBA, M.; PINILLA, E.; TORRES, M. R.; ELGUERO, J. "Solid-state structure and tautomerism of 2-aminotropoimines studied by x-ray crystallography and multinuclear NMR spectroscopy". **Eur. J. Org. Chem.**, v. 21, 2004.
- ²⁷ LUO, W. S., T.; LIU, S.; ZUO, W.; LI, Z. "Well-designed unsymmetrical salphen-Al complexes: synthesis, characterization, and ring-opening polymerization catalysis". **Organometallics**, v. 36, n. 9, 2017.

- ²⁸ COZZI, P. G. "Metal salen Schiff base complexes in catalysis: practical aspects". **Chem. Soc. Rev.**, v. 33, 2004.
- ²⁹ KALITA, M. B., T.; GOGOI, P.; BARMAN, P.; KALITA, R. D.; SARMA, B.; KARMAKAR, S. "Synthesis, characterization, crystal structure and bioactivities of a new potential tridentate (ONS) schiff base ligante N-[2-(benzylthio)phenyl] salicylaldehyde and its Ni(II), Cu(II) and Co(II) complexes". **Polyhedron**, v. 60, 2013.
- ³⁰ ABDEL-RAHMAN, L. H. A.-D., A. M.; MOUSTAFA, H.; HAMDAN, S. K. "Ni(II) and Cu(II) complexes with ONNO asymmetric tetradentate schiff base ligand: Synthesis, spectroscopic characterization, theoretical calculations, DNA interaction and antimicrobial studies". **Applied Organometallic Chemistry**, v. 31, n. 2, 2017.
- ³¹ ADHIKARY, J. K., P.; DASGUPTA, S.; MUKHERJEE, S.; CHATTOPADHWAY, S.; AULLÓN, G.; DAS, D. "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**, v. 101, 2015.
- ³² BALAKRISHNAN, C. T., M.; KOWSALYA, P.; NATARAJAN, S.; NEELAKANTAN, M. A.; MARIAPPAN, S. S. "Biocatalysis, DNA-protein interactions, cytotoxicity and molecular docking of Cu(II), Ni(II), Zn(II) and V(IV) schiff base complexes". **App. Organomet. Chem.**, v. 31, n. 11, 2017.
- ³³ FARHID, S. A., M. M.; DUSEK, M.; KUCERAKOVA, M.; MAHMOUD, F. "A new nanohybrid material constructed from Keggin-type polyoxometalate and Cd(II) semicarbazone schiff base complex with excellent adsorption properties for the removal of cationic dye pollutants". **J. Molec. Struct.**, v. 1130, 2017.
- ³⁴ BHARTI, S. C., M.; MOHAN, B.; RAWAT, S. P.; SHARMA, S. R.; AHMAD, K. "Syntheses, spectroscopic characterization, SOD-like properties and antibacterial activities of dimer copper(II) and nickel(II) complexes based on imine ligands containing 2-aminothiophenol moiety: X-ray crystal structure determination of disulfide schiff bases". **J. Mol. Struct.**, v. 1164, n. 15, 2018.
- ³⁵ KAR, P. D., M. G. B.; GHOSH, A. "Synthesis, structure and catalase activity of three new manganese(III) complexes with a N,N,O donor schiff-base ligand". **Inorg. Chim. Acta**, v. 405, n. 24, 2013.
- ³⁶ DAS, M. K., B. K.; TIWARI, R.; MANDAL, P.; NAYAK, D.; GANGULY, R.; MUKHOPADHYAY, S. "Investigation on chemical protease, nuclease and catecholase activity of two copper complexes with flexidentate schiff base ligands". **Inorg. Chim. Acta**, v. 469, n. 1, 2018.
- ³⁷ GUI, Y. L., Y.; SUN, J.; ZHA, Z. WANG, Z. "Enantioselective michael addition of pyrroles with nitroalkenes in aqueous media catalyzed by a water-soluble catalyst". **J Org Chem**, v. 83, n. 14, 2018.
- ³⁸ SEMA, H. A. B., G.; KARMAKAR, S. "Asymmetric Henry reaction catalysed by L-proline derivatives in the presence of Cu(OAc)₂: Isolation and characterization of

anin situformed Cu(II) complex". **Applied Organometallic Chemistry**, v. 28, n. 4, 2014.

³⁹ BOOBALAN, R. L., G.; CHEN, C. "Copper complex of aminoisoborneol schiff base Cu₂(SBAIB-d)₂: An efficient catalyst for direct catalytic asymmetric nitroaldol (Henry) reaction". **Adv. Synth. Catal.**, v. 354, 2012.

⁴⁰ ZOUBI, W. A. K., Y. G. "Organometallic complexes schiff bases: Recent progress in oxidation catalysis" **J Org Chem**, v. 822, n. 1, 2016.

⁴¹ WANG, M. M., E. J.; CHENG, G.; SHI, Y.; VILLALTA, P. W.; HECHT, S. S. "A schiff base is a major DNA adduct of crotonaldehyde". **Chem Res Toxicol**, v. 14, n. 4, 2001.

⁴² WANG, M. Y., N.; CHEN, L.; VILLALTA, P. W.; HOCHALTER, J. B.; HECHT, S. S. "Identification of an acetaldehyde adduct in human liver DNA and quantitation as N²-ethyldeoxyguanosine". **Chem Res Toxicol**, v. 19, n. 2, 2006.

⁴³ KIM, H. B., S. A.; "Prebiotic stereoselective synthesis of purine and noncanonical pyrimidine nucleotide from nucleobases and phosphorylated carbohydrates". **PNAS**, v. 114, n. 43, 2017.

⁴⁴ MULLIN, R. "Fine chemicals: there are hard times at the chemical spectrum". **Enterp Chem Sci**, 2012.

⁴⁵ TORNOE, C. W. C., C.; MELDAL, M. "Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioselective copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides". **J Org Chem**, v. 67, p. 3057, 2002.

⁴⁶ ROSTOVTSEV, V. V. G., L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B. "A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes". **Angew Chem Int Ed Engl**, v. 41, n. 14, 2002.

⁴⁷ KUNTALA, N. T., J. R.; BANOTHU, V.; BABU, N. S.; SHREE, J.; PAL, A. S.; "Novel benzoxepine-1,2,3-triazole hybrids: Synthesis and pharmacological evaluation as potential antibacterial and anticancer agents". **Med Chem Comm**, n. 6, 2015.

⁴⁸ MOORHOUSE, A. D. S., A. M.; GUNARATNAM, M.; MOORE, M.; NEIDLE, S.; MOSES, J. E. "Stabilization of G-quadruplex DNA by highly selective ligands via click chemistry". **J Am Chem Soc Comm**, v. 128, 2006.

⁴⁹ SPEERS, A. E. A., G. C.; CRAVATT, B. F. "Activity-based protein profiling in vivo using a copper(I)-catalyzed azide-alkyne [3+2] cycloaddition". **J Am Chem Soc Comm**, v. 125, n. 16, 2003.

⁵⁰ BIHANI, M. P., B. G.; BORA, P. P.; BEZ, G.; L, R. A. "Copper(II) nitrate catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction: study the effect of counter ion, role of ligands and catalyst structure". **Catalysis Letters**, v. 148, n. 5, 2018.

- ⁵¹ LIANG, L. A., D. "The copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) "click" reaction and its applications. An overview". **Coord Chem Rev**, v. 255, n. 23-24, 2011.
- ⁵² KUMAR, P. J., C.; SRIVASTAVA, A. K.; GUPTA, P.; BOUKHERROUB, R.; JAIN, S. L. . "Visible light assisted photocatalytic [3+2] azide-alkyne "click" reaction for synthesis of 1,4-substituted 1,2,3-triazoles using a novel bimetallic Ru-Mn complex". **ACS Sust Chem & Eng**, v. 4, n. 1, 2016.
- ⁵³ REYES-RANGEL, G. V.-C., J.; JUARISTI, E. "In search of diamine analogs of the α,α -diphenyl prolinol privileged chiral organocatalyst. Synthesis of diamine derivatives of α,α -diphenyl-(S)-prolinol and their application as organocatalysts in the asymmetric Michael and Mannich reactions". **Tetrahedron**, v. 72, n. 3, 2016.
- ⁵⁴ WALLÉN, E. A. A. C., J. A. M.; FORSBERG, M. M.; VENÄLÄINEN, J. I.; MÄNINISTÖ, P. T.; GYNTHNER, J. "Dicarboxylic acid bis(1-prolyl-pyrrolidine) amides as prolyl ligopeptidase inhibitors". **J Med Chem**, v. 45, n. 20, 2002.
- ⁵⁵ SIBI, M. P. Z., R.; MANYEM, S. "A new class of modular chiral ligands with fluxional groups". **J Am Chem Soc**, v. 125, n. 31, 2003.
- ⁵⁶ OLIVARES-ROMERO, L. J. J., E.; "Synthesis of three novel chiral diamines derived from (S)-proline and their evaluation as precursors of diazaborolidines for the catalytic borane-mediated enantioselective reduction of prochiral ketones". **Tetrahedron**, v. 64, n. 42, 2008.
- ⁵⁷ ATOHOLI, S. H. B., G.; KARMAKAR, S. "Asymmetric Henry reaction catalysed by L-proline derivatives in the presence of Cu(OAc)₂: isolation and characterization of an in situ formed Cu(II) complex". **Applied Organomet Chem**, v. 28, n. 4, 2014.
- ⁵⁸ MOLINER-MARTINÉZ, Y., ; HERRÁEZ-HERNANDEZ, R.; CAMPÍNS-FALCÓ, P. "Improved detection limit for ammonium/ammonia achieved by Berthelot's reaction by use of solid-phase extraction coupled to diffuse reflectance spectroscopy". **Anal Chim Acta**, v. 534, 2005.
- ⁵⁹ TAKAHASHI, M. S., D. "Synthesis of 2-aryl-3-arylsulfonylindoles and 2-anilino-3-arylsulfonylindoles from 2-(arylsulfonyl)methylanilines using the aza-Wittig reaction of iminophosphoranes". **Synthesis**, 1998.
- ⁶⁰ DAS, J. P., S. N.; AWASTHI, R.; NARASIMHULU, P.; TREHAN, S.; . "An easy access to aryl azides from aryl amines under neutral conditions". **Synthesis**, n. 11, 2005.
- ⁶¹ ABDEL-RAHMAN, L. H. A.-D., A. M.; BASHA, M.; ABDEL-MAWGOUD, A. A. H. "Three novel Ni(II), VO(II) and Cr(III) mononuclear complexes encompassing potentially tridentate imine ligand: Synthesis, structural characterization, DNA interaction, antimicrobial evaluation and anticancer activity". **App Organomet Chem**, v. 31, n. 11, 2017.
- ⁶² AZIZ, A. A. A. S., A. N. M.; SAYED, M. A.; ABOALY, M. M. "Synthesis, structural characterization, thermal studies, catalytic efficiency and antimicrobial

activity of some M(II) complexes with ONO tridentate Schiff base N-salicylidene-o-aminophenol (saphH₂). **J Mol Struct**, v. 1010, 2012.

⁶³ GEARY, W. J. "The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds". **Coord Chem Rev**, v. 7, 1970.

⁶⁴ GARCIA, R. V. "**Medidas de Condutividade na Caracterização de Complexos Inorgânicos: Um Levantamento Bibliográfico**". 2006. 170, UFSCar

⁶⁵ FANIRAN, J. A. P., K. S.; BAILAR, J. C. J. "Infrared spectra of N,N-bis(salicydene)-1,1-(dimethyl)ethylene-diamine and its metal complexes". **J Inorg Nucl Chem**, v. 36, 1975.

⁶⁶ PAVIA, D. L. L., G. M.; KRIZ, G. S. "**Introdução à espectroscopia**". São Paulo: Cengage Learning, 2010.

⁶⁷ ABIEDALLA, Y. D., J.; CLARK, C. R. "GC-MS, GC-MS/MS and GC-IR differentiation of desoxy cathinone derivatives: Cyclic tertiary amines related to MDPV". **J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci**, v. 1048, Mar 24 2017.

⁶⁸ AZIZ, A. A. A. S., A.; KHALIL, M. M. H. "Synthesis, structural characterization, antimicrobial, antioxidant and DNA binding studies of some novel homo-binuclear schiff base metal (II) complexes". **Applied Organometallic Chemistry**, v. 32, n. 9, 2018.

⁶⁹ KURUP, M. R. P. V., B.; SITHAMBARESAN, M.; KRISHNAN, S.; SHEEJA, S. R.; SURESH, E. "Synthesis, spectral characterization and crystal structure of copper(II) complexes of 2-benzoylpyridine-N(4)-phenylsemicarbazone". **Polyhedron**, v. 30, n. 1, 2011.

⁷⁰ SILVERSTEIN, R. M. W., F. X.; KIEMLE, D. J. "**Spectrometric Identification of Organic Compounds**". 7^a ed. John Wiley and Sons, 2005.

⁷¹ ISSA, R. M. K., A. M.; RIZK, H. "¹H RMN, IR, and UV/VIS spectroscopic studies of some schiff bases derived from 2-aminobenzothiazole and 2-amino-3-hydroxypyridine". **J Chin Chem Soc**, v. 55, 2008.

⁷² HRANJEC, M. S., K.; PAVELIC, S. K.; LUCIN, P.; PAVELIC, K.; KARMINSKI, Z. G. "Synthesis, spectroscopic characterization and antiproliferative evaluation in vitro of novel Schiff bases related to benzimidazoles". **Eur J Med Chem**, v. 46, n. 6, 2011.

⁷³ ROSU, T. P., E.; MAXIM, C.; GEORGESCU, R.; STANICA, N.; GULEA, A. "Some new Cu(II) complexes containing an ON donor Schiff base: Synthesis, characterization and antibacterial activity". **Polyhedron**, v. 30, n. 1, 2011.

⁷⁴ VALENTOVÁ, J. V., S.; HERICH, P.; BARAN, P.; BILKOVÁ, A.; KOZISEK, J.; HABALA, L. "Synthesis, structures and biological activity of copper(II) and zinc(II) Schiff base complexes derived from aminocyclohexane-1-carboxylic acid. New type of geometrical isomerism in polynuclear complexes". **Inorg Chim Acta**, v. 480, 2018.

- 75 KNOBLAUCH, S. B., R.; ECKE, M.; GELBRICH, T.; SIELER, J.; SOMOZA, F.; HENNING, H. "Synthesis, crystal structure, spectroscopy, and theoretical investigations of tetrahedrally distorted copper (II) chelates with [CuN₂S₂] coordination sphere". **Eur J Inorg Chem**, v. 1999, n. 8, 1999.
- 76 FOSSEY, J. L., D.; SORBA, J. "**Free Radicals In Organic Chemistry**". New York; Paris: John Wilen and Sons; Masson, 1995.
- 77 KOCHI, J. K. "**Free Radicals**". New York: John Wiley and Sons, 1973. 243
- 78 BRETT, C. M. A. B., A. M. O. "**Electrochemistry - principles, methods and applications**". Oxford: Oxford University Press, 1993.
- 79 BUTSCH, K. G., T.; KLEIN, A.; STIRNAT, K.; BERKESSEL, A.; NEUDÖRFL, J. "Redox chemistry of copper complexes with various salen type ligands". **Inorg Chim Acta**, v. 394, 2013.
- 80 THOMAS, F. "Ten years of a biomimetic approach to the copper(II) radical site of galactose oxidase". **Eur J of InorgChem**, v. 2007, n. 17, 2007.
- 81 TAS, E. K., A.; DURGUN, M.; KUPERCİK, L.; YILMAZ, I.; ARSLAN, S. "Cu(II), Co(II), Ni(II), Mn(II), and Fe(II) metal complexes containing N,N'-(3,4-diaminobenzophenon)-3,5-Bu(t)(2)-salicylaldimine ligand: Synthesis, structural characterization, thermal properties, electrochemistry, and spectroelectrochemistry". **Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc**, v. 75, n. 2, 2010.
- 82 SCARPELLINI, M. N., A.; HÖNER, R.; BORTOLUZZI, A. J.; SZPOGANICS, B.; ZUCCO, C.; SILVA, R. A. N.; DRAGO, V.; MANGRICH, A. S.; ORTIZ, W. A.; PASSOS, W. A. C.; OLIVEIRA, M. C. B.; TEREZI, H. "Phosphate diester hydrolysis and DNA damage promoted by new cis-aqua/hydroxy copper(II) complexes containing tridentate imidazole-rich ligands". **Inorg Chem**, v. 42, 2003.
- 83 ADDISON, A. W. H., H. M. J.; REEDIJK, J.; THOMPSON, L. K. "Copper complexes of the "tripod" ligand tris(2-benzimidazolylmethyl)amine: Five and six-coordinate copper(II) derivatives and some copper(II) derivatives". **Inorg Chem**, v. 20, n. 1, 1981.
- 84 BERG, J. M. T., J. L.; STYER, L. "**Biochemistry**". 5^a ed. New York: W H Freeman and Company, 2002.
- 85 LEHNINGER, A. N., D. L.; COX, M. M. "**Lehninger Principles of Biochemistry**". 5^a ed. New York: W. H. Freeman, and Company, 2008.
- 86 MARANGONI, A. G. "**Enzymatic kinetics: A modern aspects**". John Wiley & Sons, 2002.

ANEXOS

Cinética enzimática

O comportamento enzimático é dependente da concentração de substrato inicialmente adicionada ao meio que contém a enzima. Há a formação do produto passando por um intermediário de reação, o qual é reconhecido como complexo enzima-substrato⁸⁴ (Figura A.1).

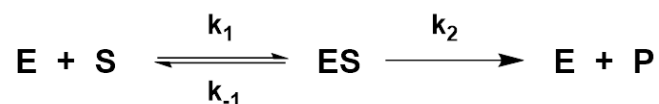


FIGURA A.1. Forma geral de uma reação enzimática, onde E é a enzima, S o substrato, ES consiste complexo enzima substrato e P o produto.

Quando a concentração é alta o suficiente, existe a saturação da enzima, quando a taxa de formação do produto é a mesma de formação do reagente. Com base nisso, a concentração de E é equivalente a concentração de ES. Esse comportamento é ilustrado pelo gráfico da Figura A.2 a seguir, onde a formação de produto atinge o máximo, que está correlacionado com a velocidade da reação. Como cada concentração de substrato gera uma velocidade, a quantidade máxima de substrato corresponde à velocidade máxima da reação, que consiste a partir do ponto de saturação do sistema⁸⁴.

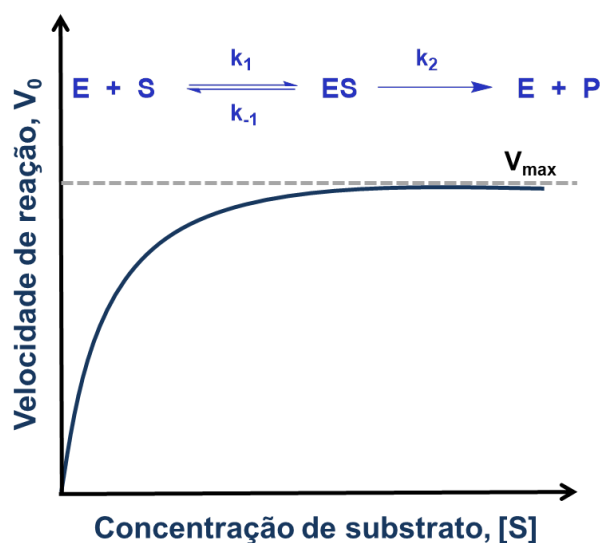


FIGURA A.2. Gráfico da dependência da velocidade V₀ pela concentração de substrato, [S].

Esse é o comportamento de Michaelis-Menten, que gira em torno da reação ilustrada pela Figura A.1. Alguns parâmetros importantes são obtidos com esse modelo como K_M , constante de Michaelis-Menten que é um parâmetro de interação entre enzima e substrato, ou seja, a afinidade pelo substrato e V_{max} que consiste na velocidade máxima atingida pela enzima quando há saturação dos sítios reativos. Esses valores são obtidos manipulando-se graficamente os parâmetros de reação como a concentração do substrato e o tempo. A partir dos valores de V_0 para cada concentração de substrato, obtém um novo gráfico da relação entre V_0 e a concentração de substrato $[S]$, que dá origem a equação de Michaelis-Menten^{84; 85} (Figura A.3). Como pode ser visualizada abaixo, a constante de Michaelis-Menten é o valor de concentração de substrato correspondente a metade da V_{max} .

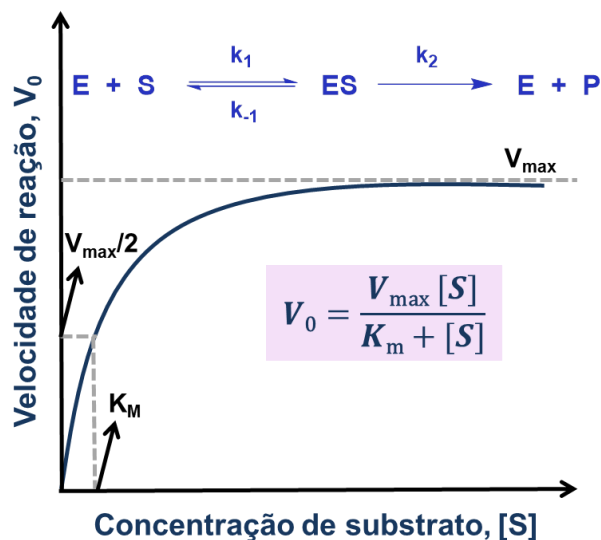


FIGURA A.3. Obtenção da equação de Michaelis-Menten a partir do gráfico da velocidade de reação, V_0 pela concentração de substrato, $[S]$.

A adição de um inibidor nesse sistema altera diretamente os valores de V_{max} e K_M e em consequência o perfil cinético proposto por Michaelis-Menten, onde essa alteração é dependente do tipo de inibição. Gráficos derivados desse modelo podem fornecer informações do mecanismo de inibição e, por conseguinte o tipo de inibidor. A Tabela A.1 abaixo lista as variações dos parâmetros do modelo de Michael-Menten com os tipos de inibidores^{85; 86}.

TABELA A.1. Mudanças do modelo de Michaelis –Menten de acordo com o tipo de inibição.

Tipo de inibição	Equação de velocidade	K_M aparente	V_{max} aparente
Nenhum	$V = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]}$	K_M	V_{max}
Competitiva	$V = \frac{V_{max}[S]}{K_m(1 + \frac{[I]}{K_i}) + [S]}$	$K_m(1 + \frac{[I]}{K_i})$	V_{max}
Acompetitiva	$V = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]} \frac{K_i}{K_i + [S]}$	$\frac{K_m}{(1 + \frac{[I]}{K_i})}$	$\frac{V_{max}}{(1 + \frac{[I]}{K_i})}$
Mista	$V = \frac{V_{max}[S]}{(1 + \frac{[I]}{K_i})(K_i + [S])}$	$K_m \frac{(1 + \frac{[I]}{K_i})}{(1 + \frac{[I]}{K_i})}$	$\frac{V_{max}}{(1 + \frac{[I]}{K_i})}$
Não-competitiva	$V = \frac{V_{max}[S]}{(1 + \frac{[I]}{K_i})(K_i + [S])}$	K_M	$\frac{V_{max}}{(1 + \frac{[I]}{K_i})}$

Existem enzimas que não obedecem ao modelo de Michaelis-Menten denominadas alostéricas. Geralmente são enzimas com múltiplos sítios ativos, os quais a atuação depende da ligação ao substrato. Essa dependência tem reflexo direto no perfil gráfico de V_0 por $[S]$, que consiste em uma sigmoide (Figura 1.5). Essa maneira de atuação é conhecida como comportamento cooperativo, pois a atuação de um sítio ativo depende da ligação do substrato em outro sítio ativo, a qual pode ser acrescida ou decrescida⁸⁴.

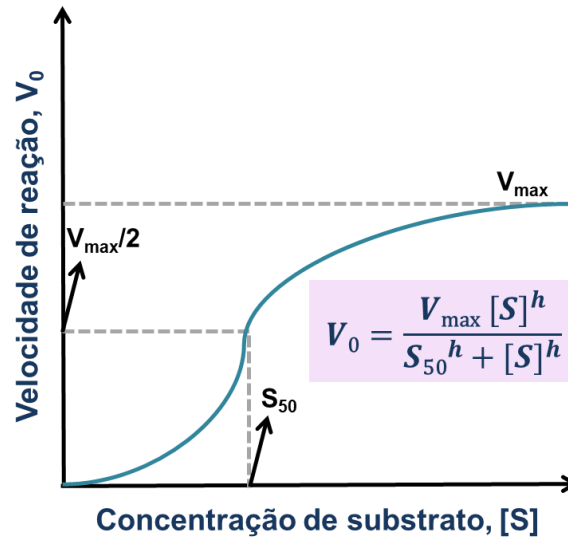


FIGURA A.4. Gráfico representativo geral da velocidade de reação, V_0 pela concentração de substrato, $[S]$ para uma enzima alostérica.

Percebe-se que a equação para o comportamento alostérico é diferente da relativa ao modelo de Michaelis-Menten, onde S_{50} corresponde a concentração referente à metade da velocidade máxima, parâmetro que se correlaciona com K_M e h que consiste no coeficiente de Hill. Esse coeficiente indica o nível de cooperação onde $h > 1$ significa cooperação positiva, $h = 1$ quando não há cooperação seguindo modelo segue o de Michaelis-Menten e $h < 1$ cooperação negativa.

APÊNDICES

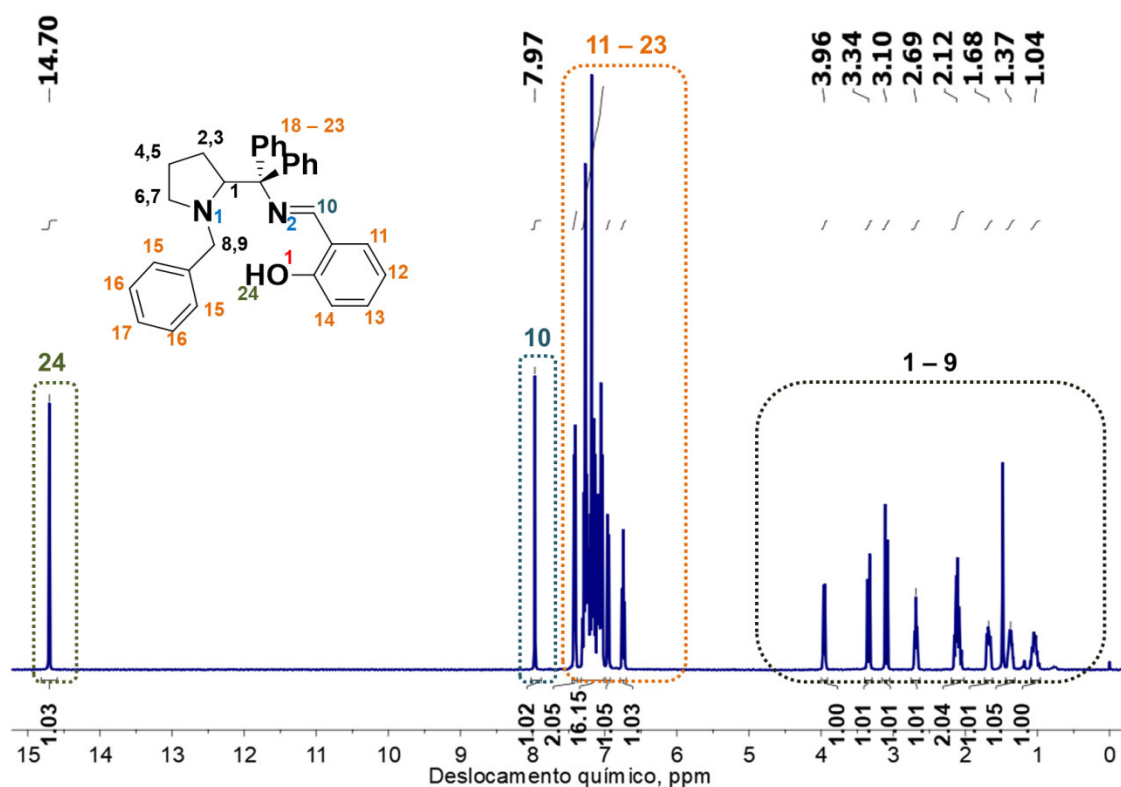


FIGURA AP.1. Espectro de RMN ^1H do ligante HL1 em clorofórmio deuterado.

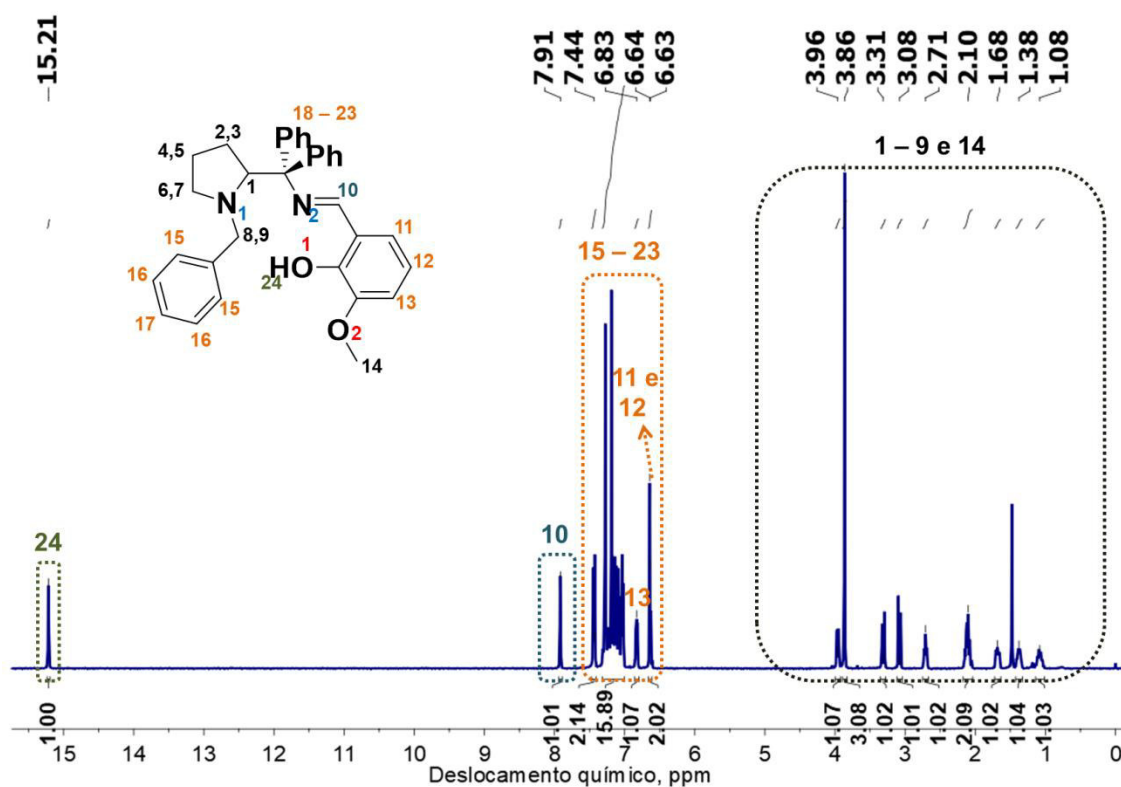


FIGURA AP.2. Espectro de RMN ^1H do ligante HL2 em clorofórmio deuterado.

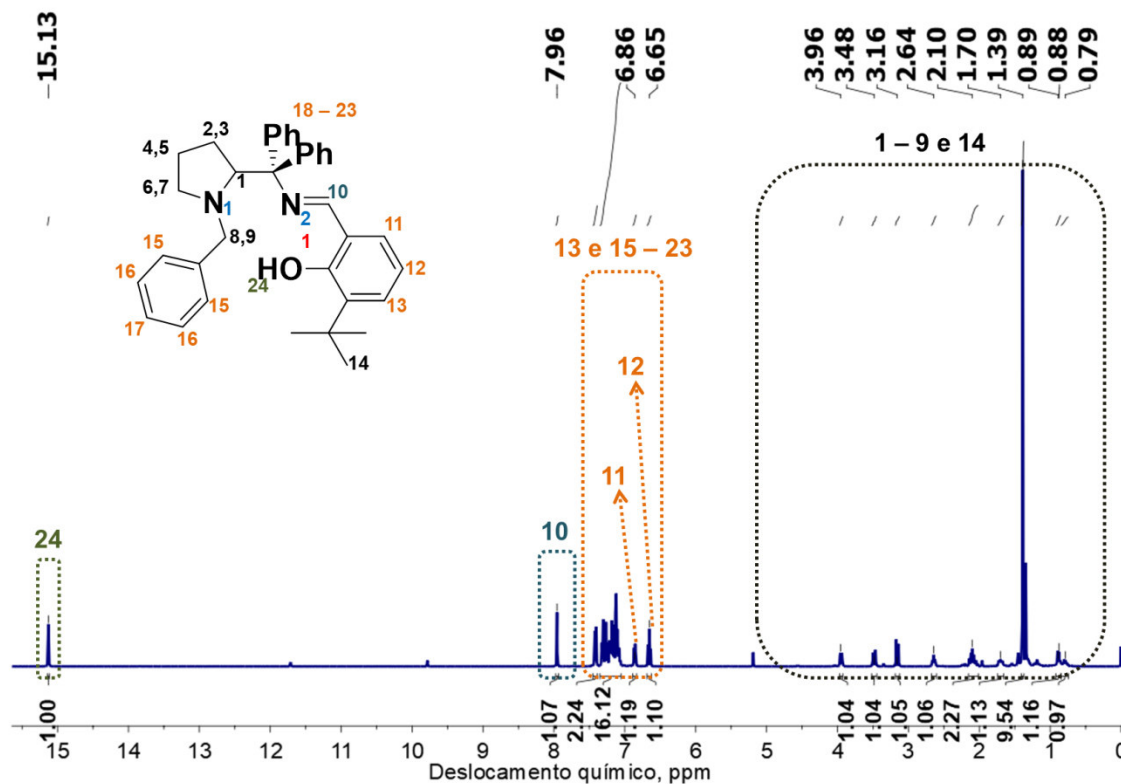


FIGURA AP.3. Espectro de RMN ^1H do ligante HL4 em clorofórmio deuterado.

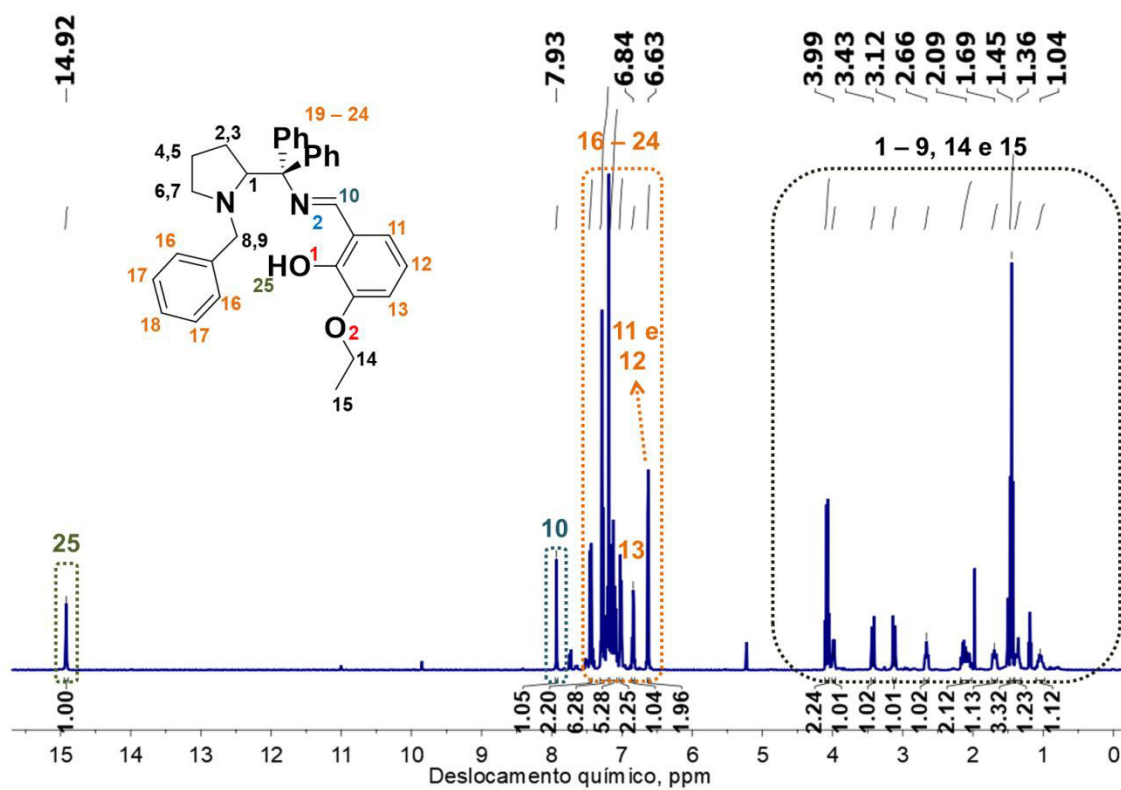


FIGURA AP.4. Espectro de RMN ^1H do ligante HL5 em clorofórmio deuterado.

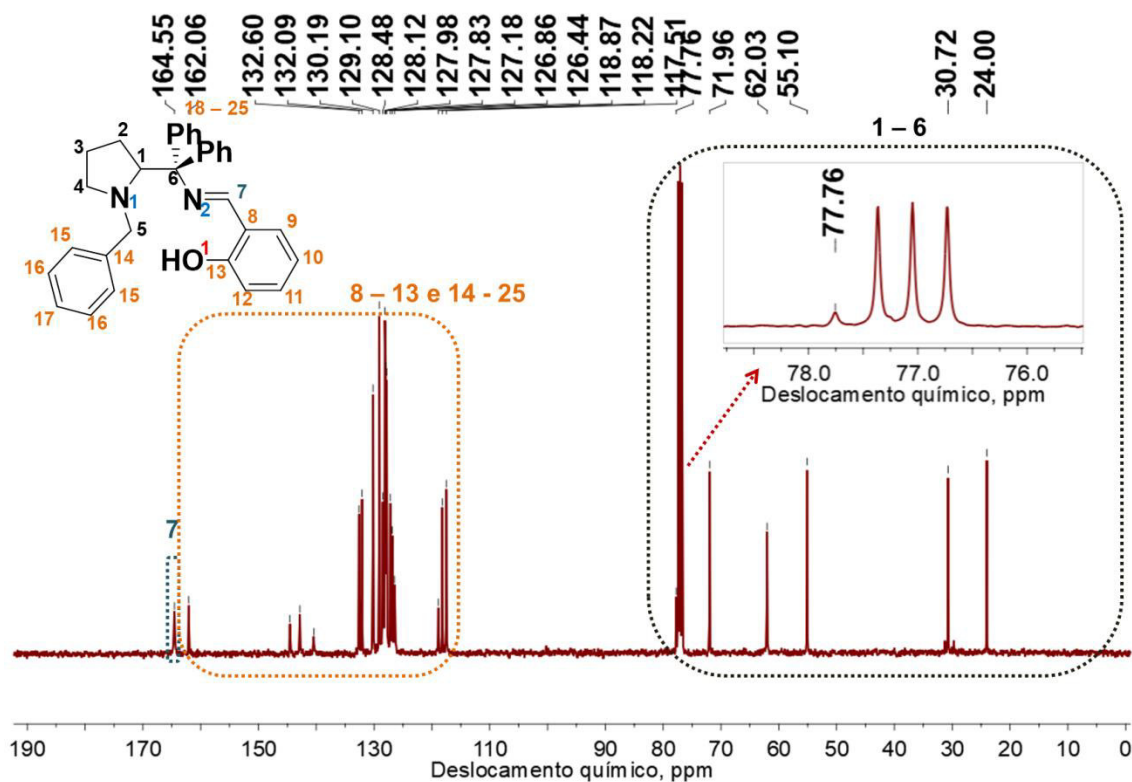


FIGURA AP.5. Espectro de RMN ^{13}C do ligante HL1 em clorfórmio deuterado.

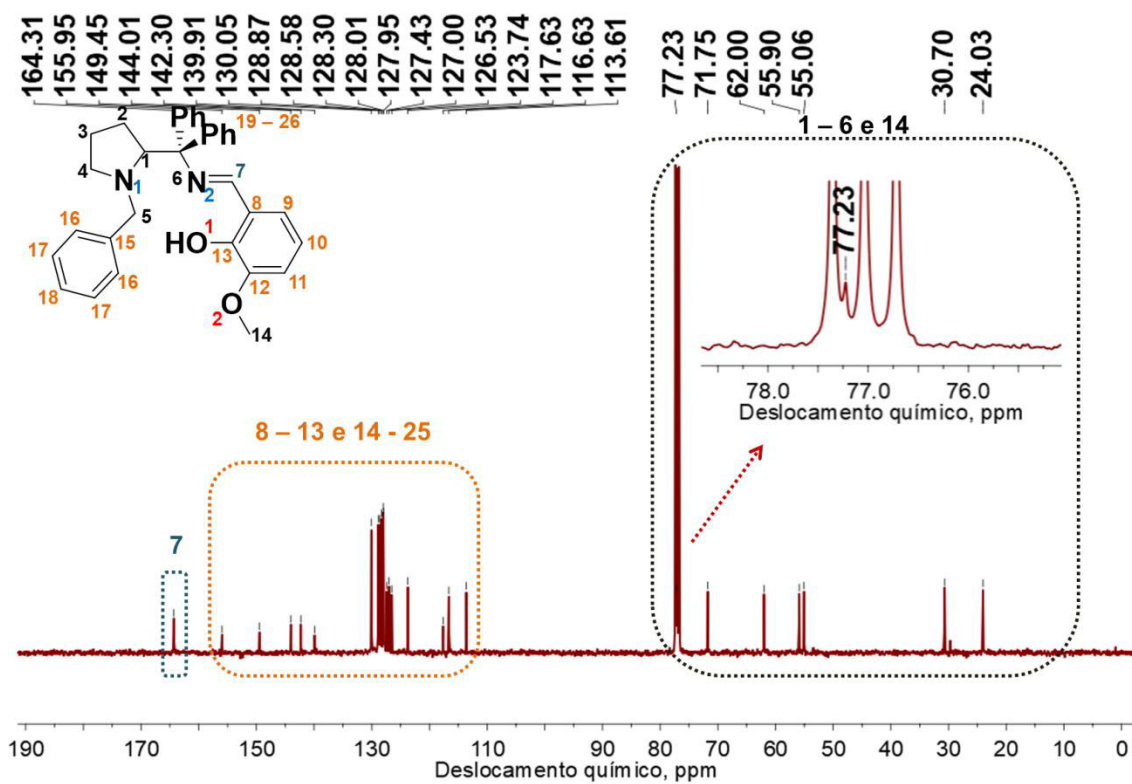


FIGURA AP.6. Espectro de RMN ^{13}C do ligante HL2 em clorfórmio deuterado.

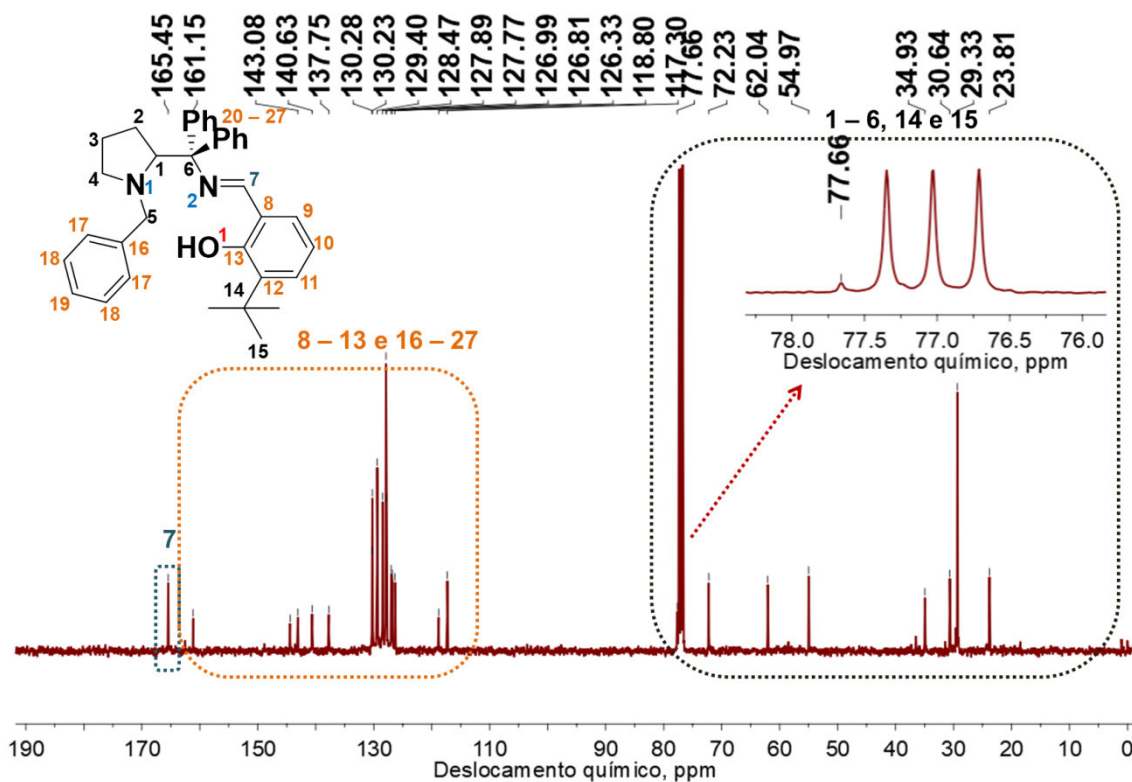


FIGURA AP.7. Espectro de RMN ^{13}C do ligante HL4 em clorofórmio deuterado.

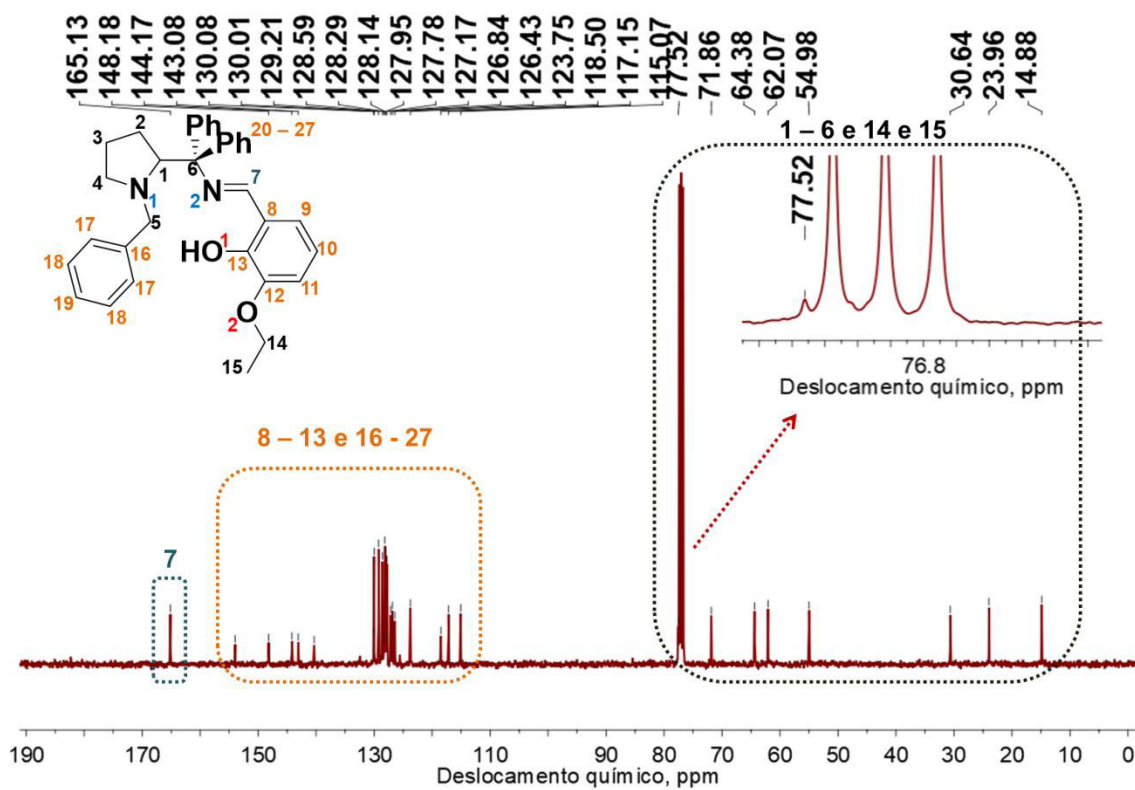


FIGURA AP.8. Espectro de RMN ^{13}C do ligante HL5 em clorofórmio deuterado.

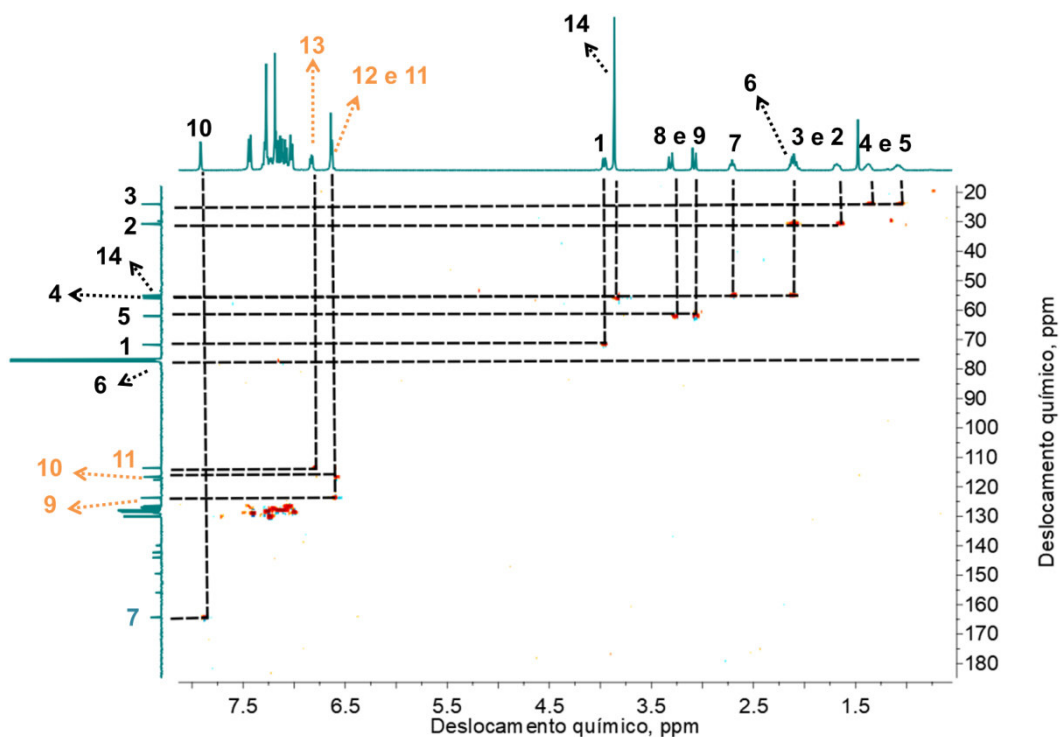


FIGURA AP.9. Espectro de HSQC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ do ligante HL2 em clorofórmio deuterado com as respectivas correlações entre os sinais de ^1H e ^{13}C .

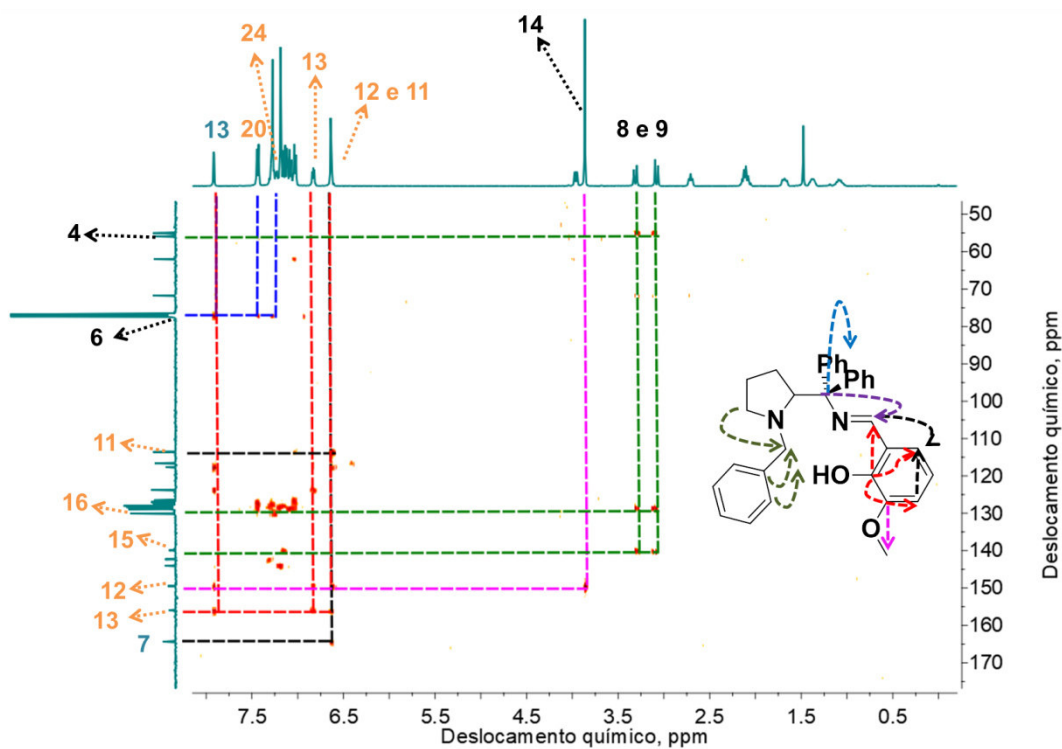


FIGURA AP.10. Espectro de HMBC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ do ligante HL2 em clorofórmio deuterado com as respectivas correlações entre os sinais de ^1H e ^{13}C .

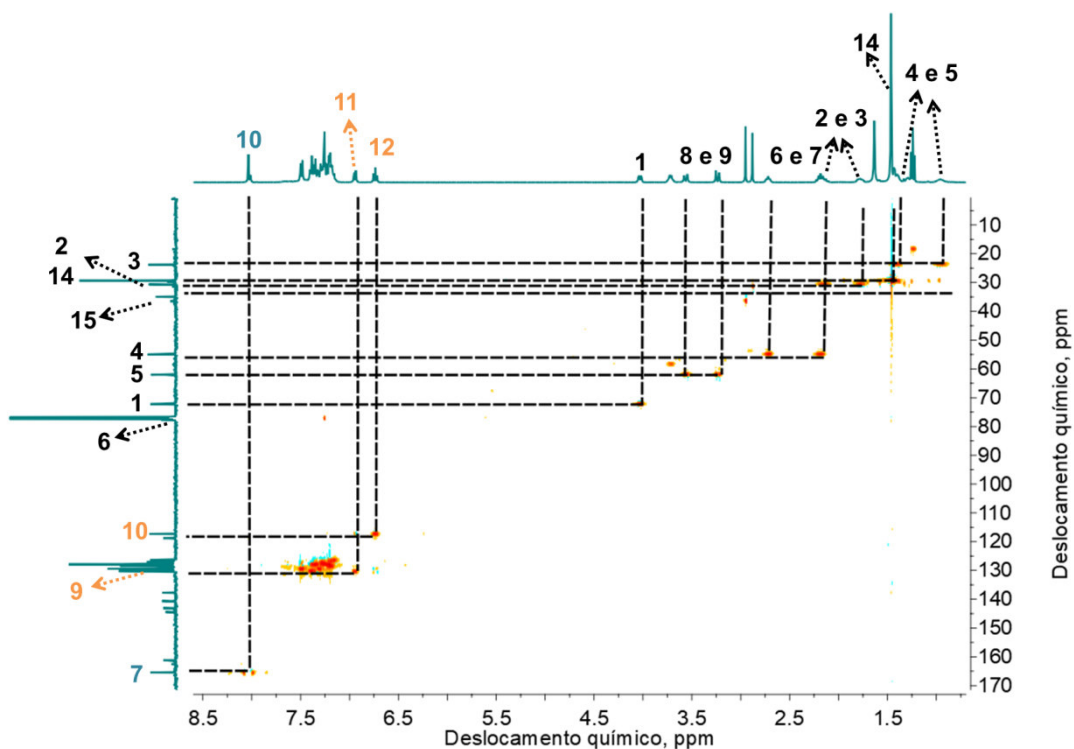


FIGURA AP.11. Espectro de HSQC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ do ligante HL4 em clorofórmio deuterado com as respectivas correlações entre os sinais de ^1H e ^{13}C .

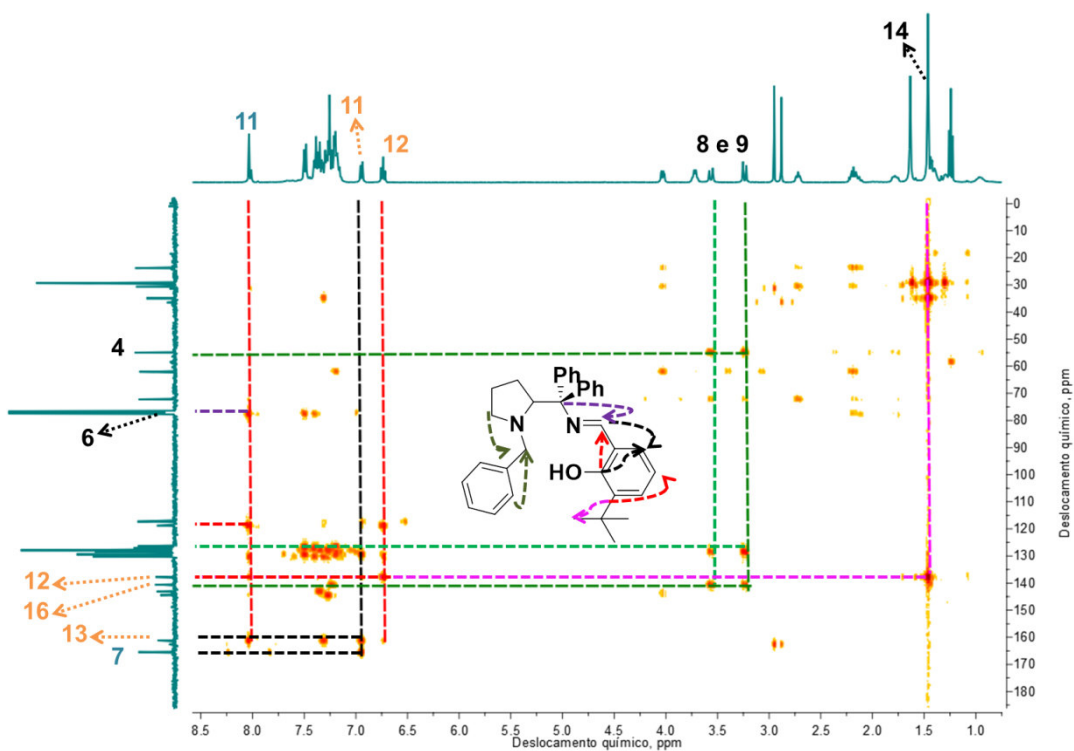


FIGURA AP.12. Espectro de HMBC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ do ligante HL4 em clorofórmio deuterado com as respectivas correlações entre os sinais de ^1H e ^{13}C .

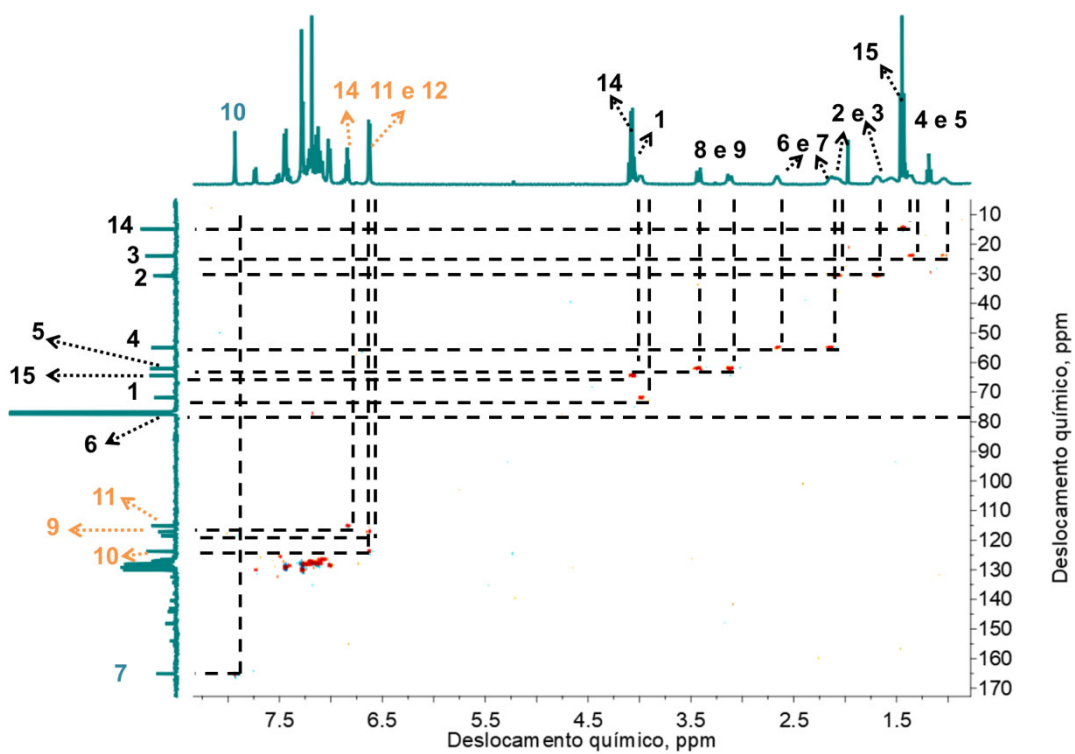


FIGURA AP.13. Espectro de HSQC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ do ligante HL5 em clorofórmio deuterado com as respectivas correlações entre os sinais de ^1H e ^{13}C .

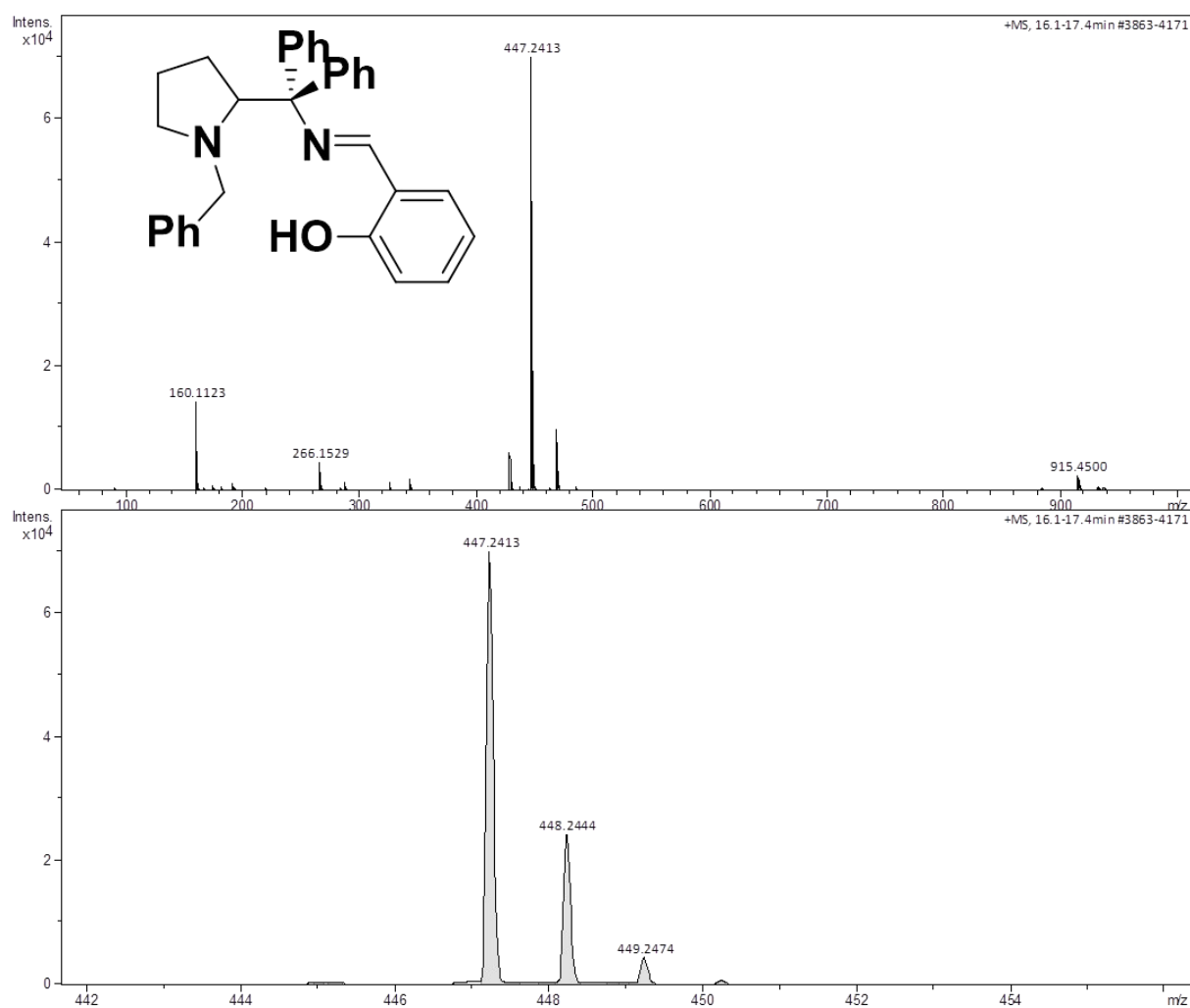


FIGURA AP.14. Espectro de massas de alta resolução e padrão isotópico do íon molecular de razão m/z igual a 447,2413 $[M+H]^+$ atribuído ao ligante HL1 protonado, cujo possui massa molecular de 446,5940 g mol^{-1} .

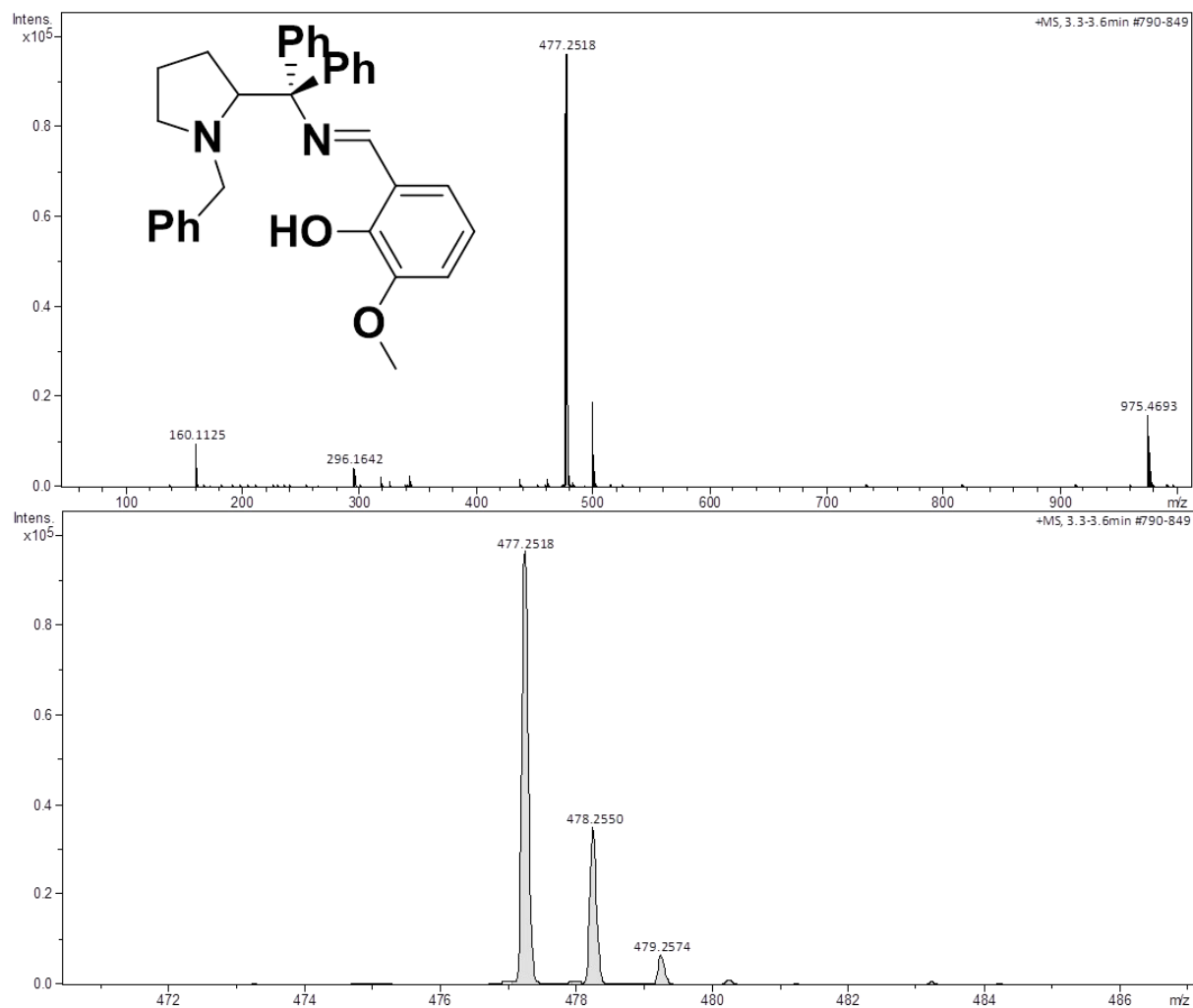


FIGURA AP.15. Espectro de massas de alta resolução e padrão isotópico do íon molecular de razão m/z igual a 477,2518 $[M+H]^+$ atribuído ao ligante HL2 protonado, cujo possui massa molecular de $476,6200 \text{ g mol}^{-1}$.

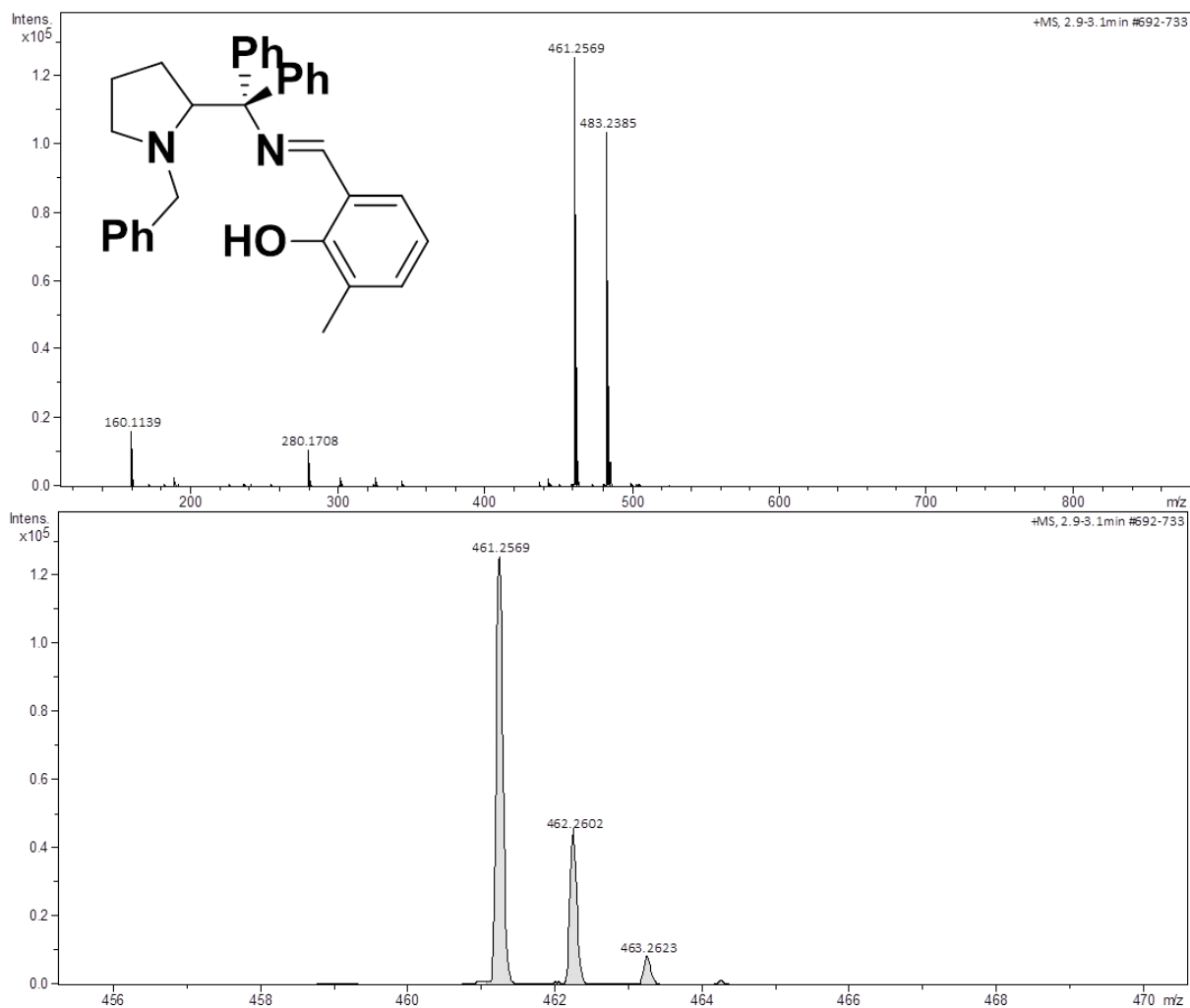


FIGURA AP.16. Espectro de massas de alta resolução e padrão isotópico do íon molecular de razão m/z igual a 461,2569 $[M+H]^+$ atribuído ao ligante HL3 protonado, cujo possui massa molecular de 460,6210 g mol^{-1} .

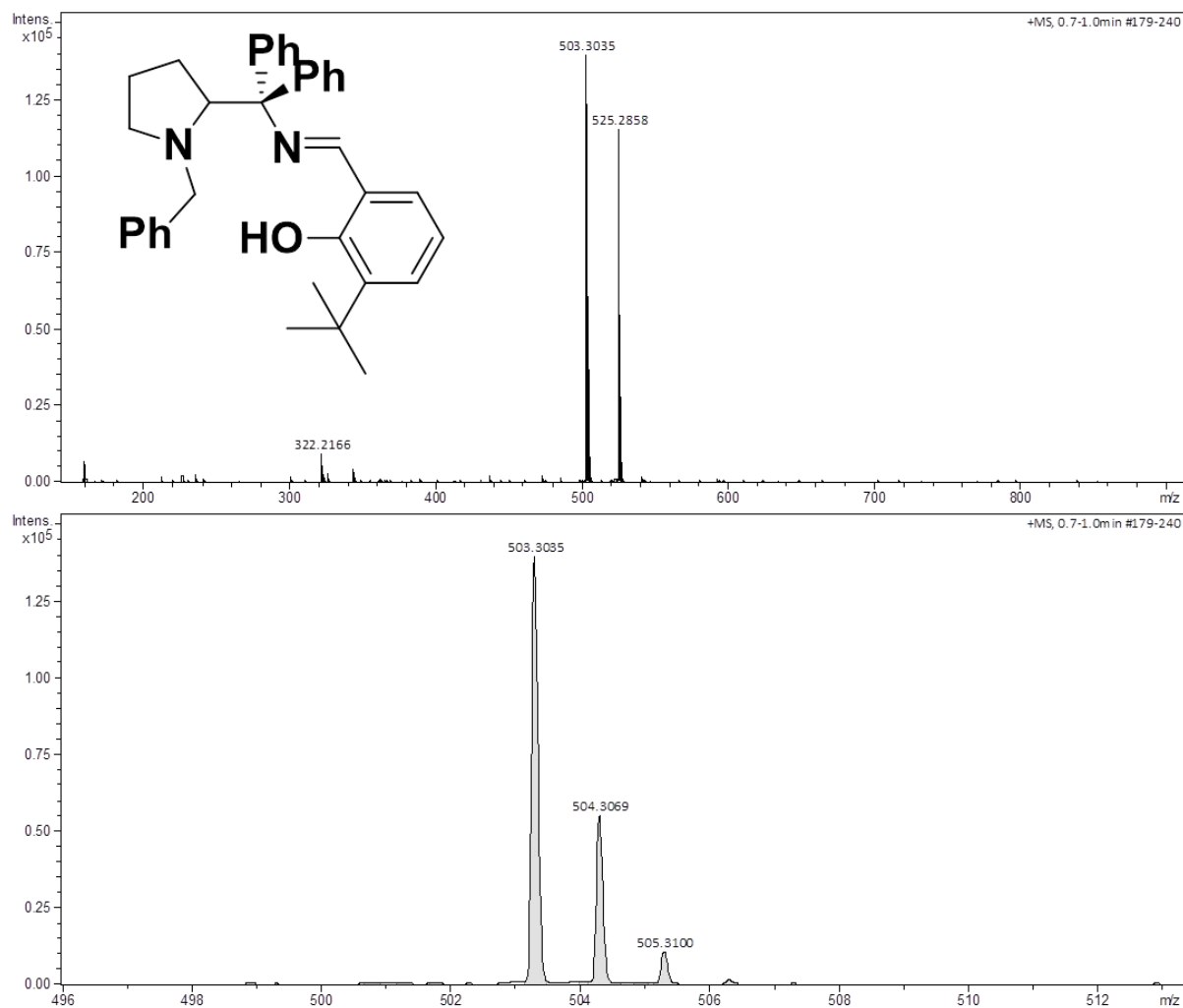


FIGURA AP.17. Espectro de massas de alta resolução e padrão isotópico do íon molecular de razão m/z igual a 503,3035 $[M+H]^+$ atribuído ao ligante HL4 protonado, cujo possui massa molecular de 502,7020 g mol^{-1} .

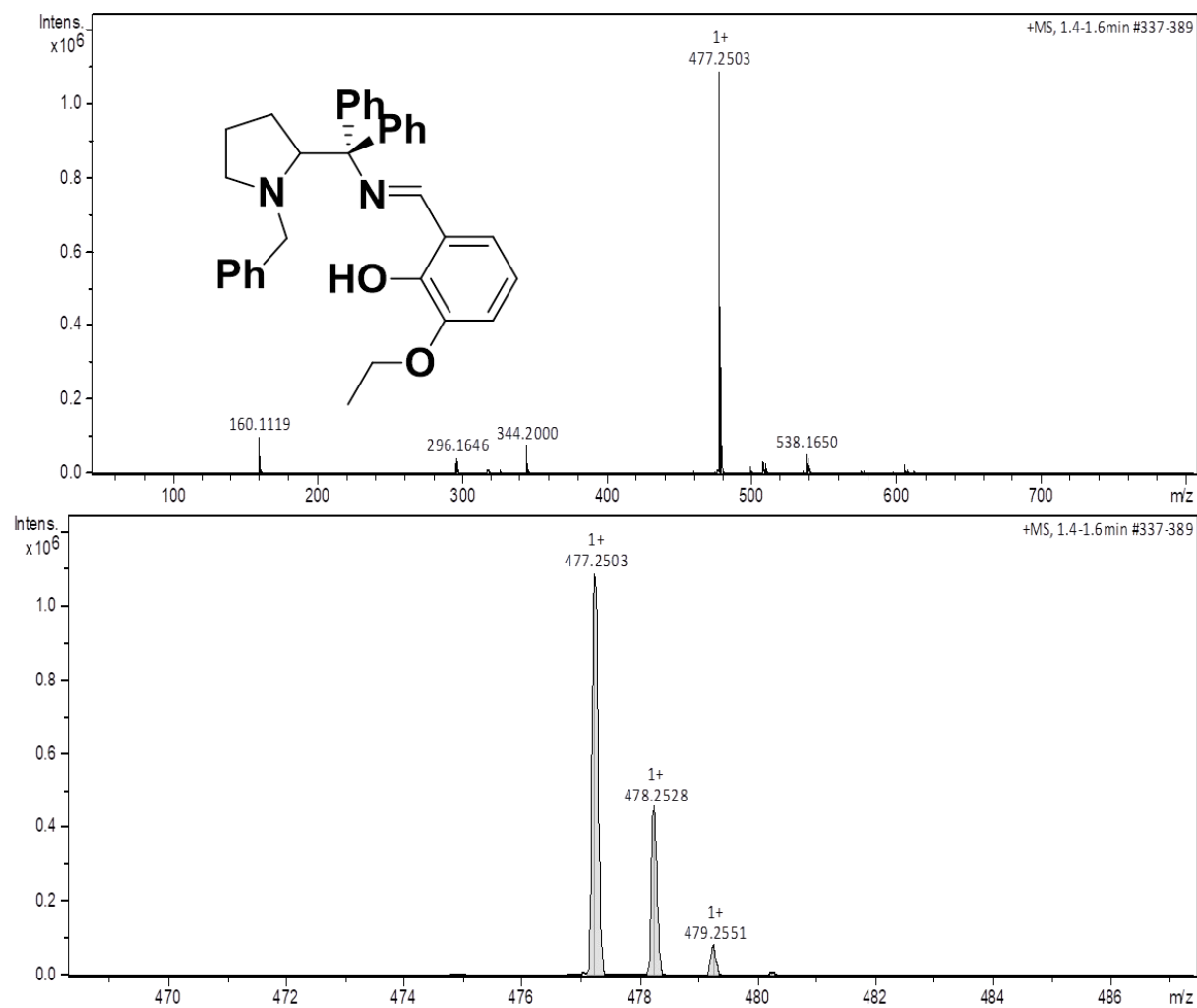


FIGURA AP.18. Espectro de massas de alta resolução e padrão isotópico do íon molecular de razão m/z igual a 477,2503 $[M - \text{CH}_4 + \text{H}]^+$ atribuído ao ligante HL5 protonado com perda de uma molécula de metano, cujo possui massa molecular de $490,6470 \text{ g mol}^{-1}$.

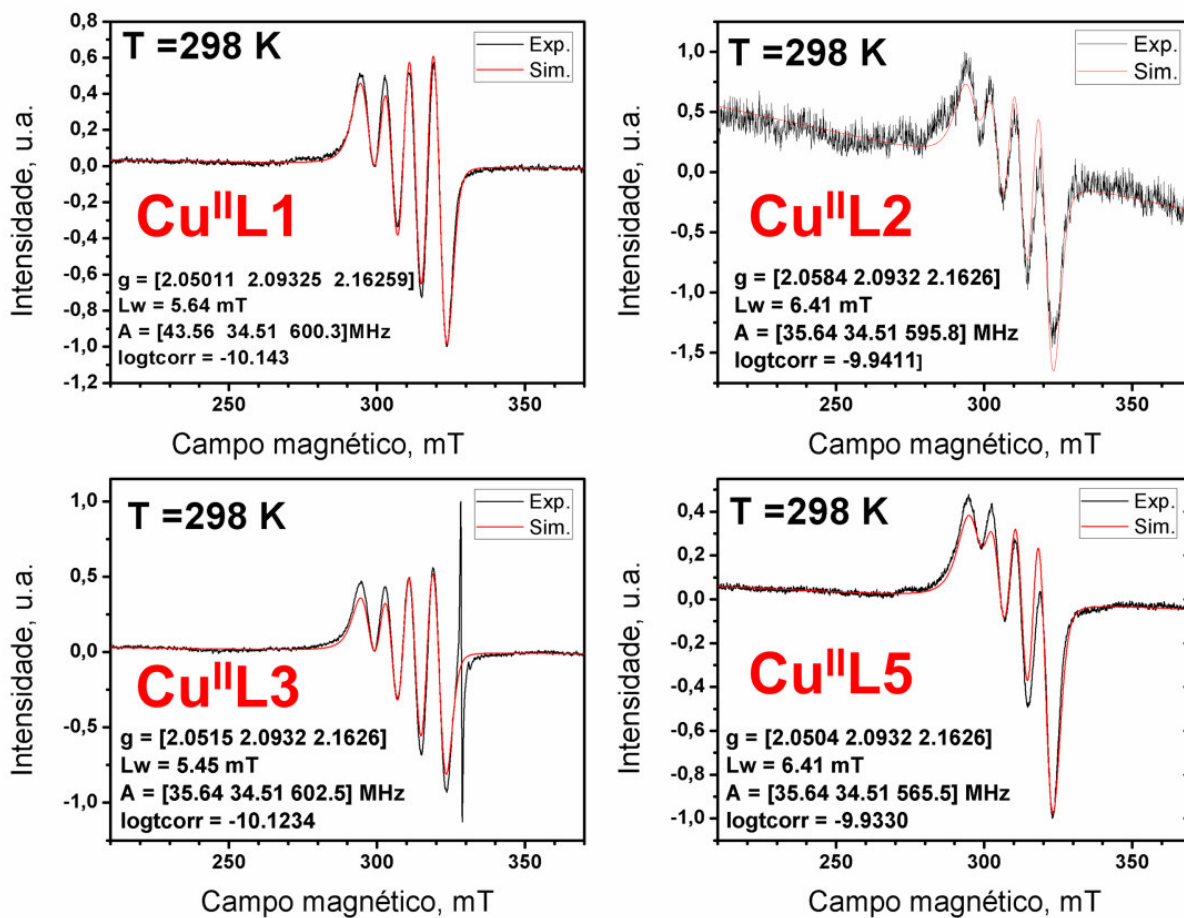


FIGURA AP.19. Simulação espectral para os complexos sintetizados neste trabalho em diclorometano a 298 K.

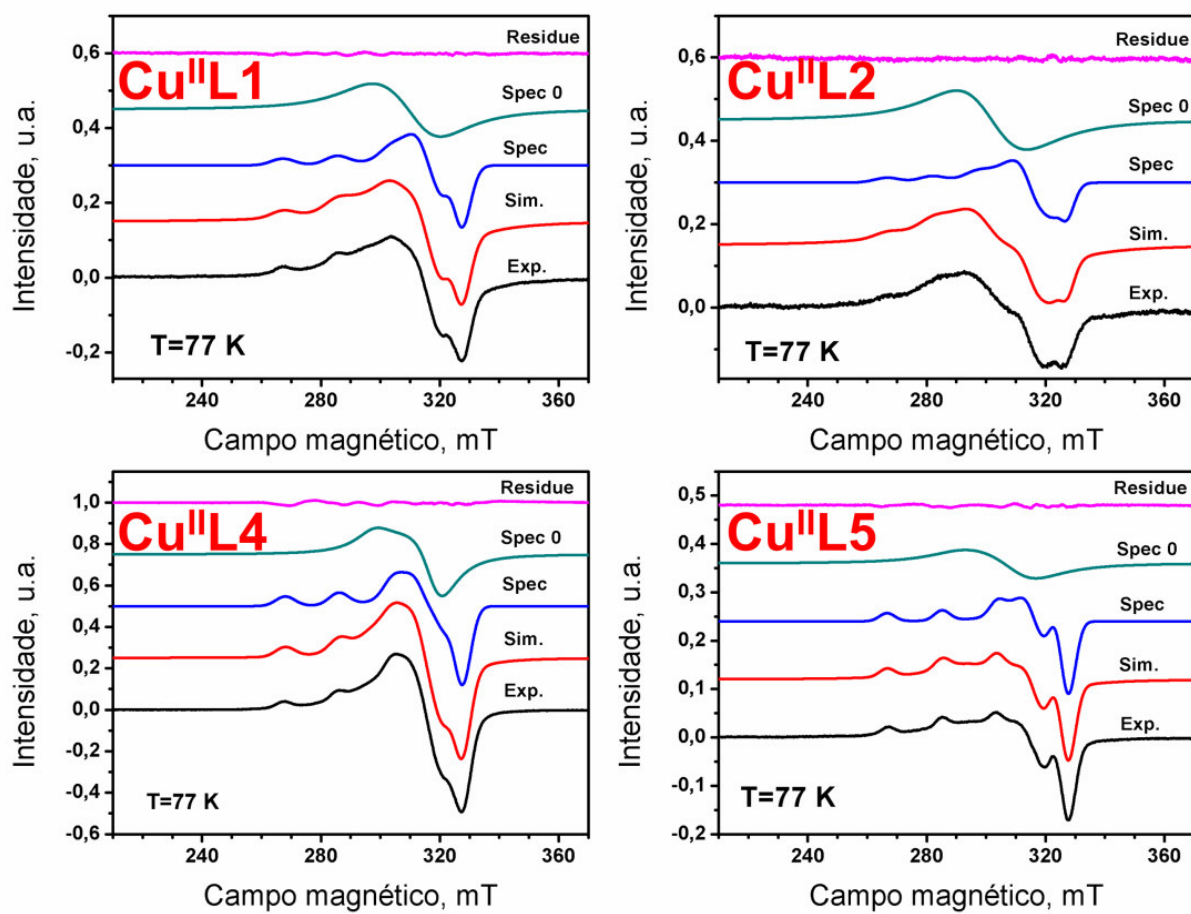


FIGURA AP.20. Simulação espectral para os complexos sintetizados neste trabalho em diclorometano a 77 K.

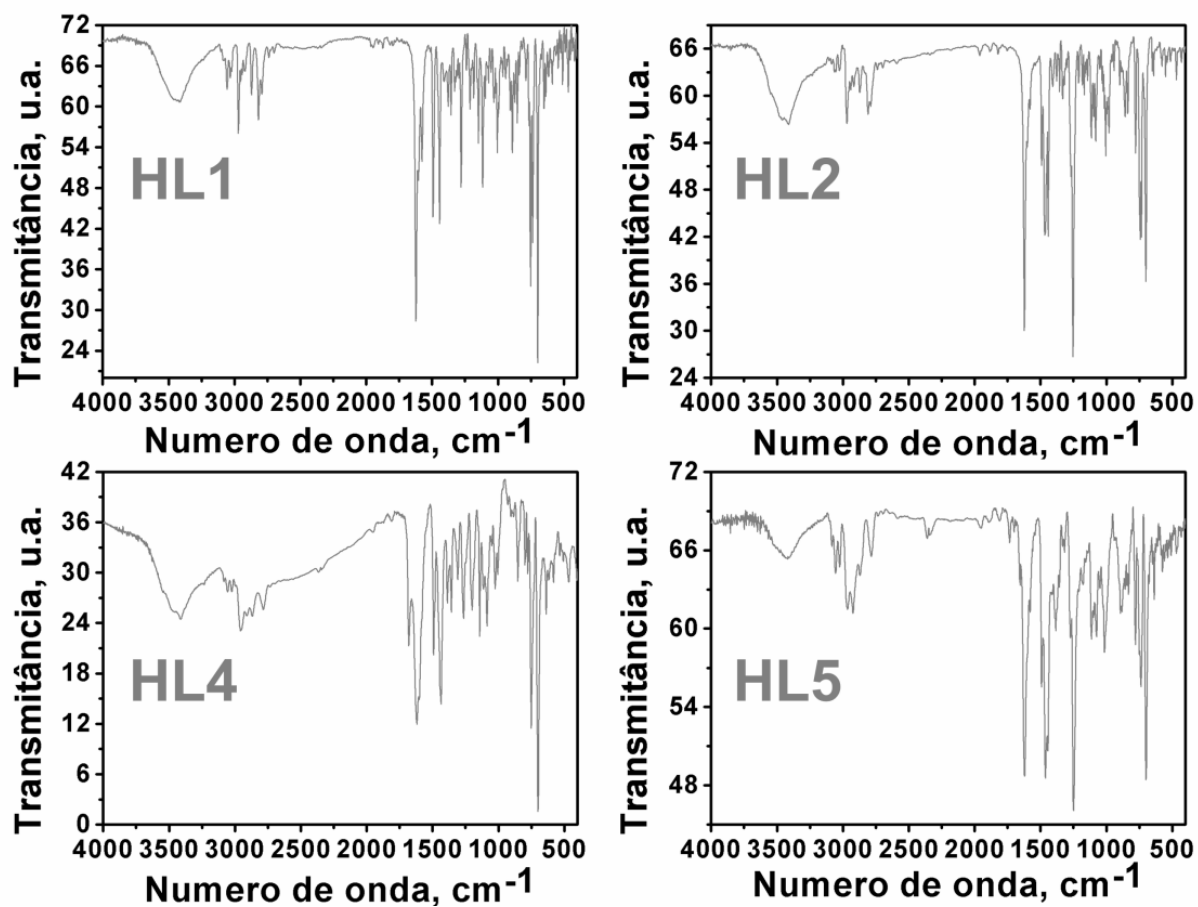


FIGURA AP.21. Espectro de infravermelho dos ligantes HL1, HL2, HL4 e HL5 obtidos por dispersão em KBr.

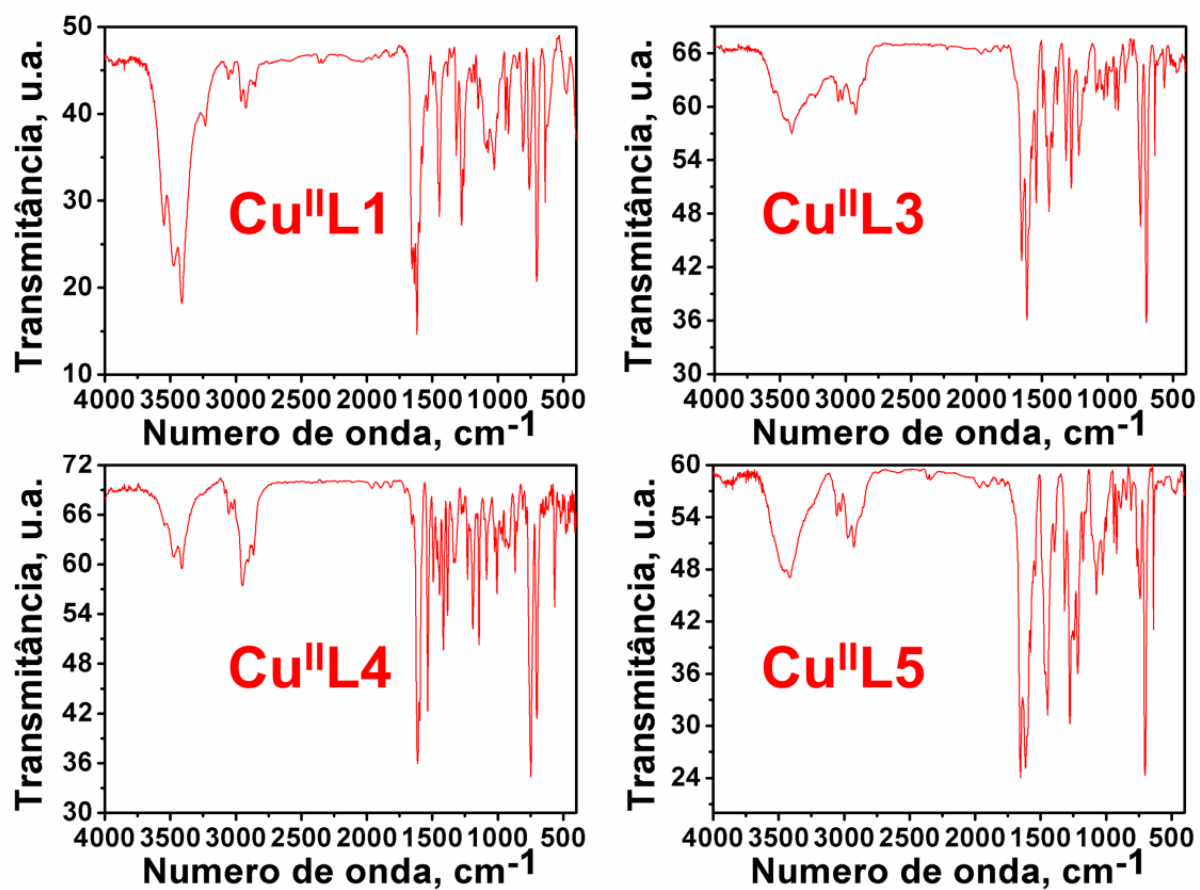


FIGURA AP.22. Espectro de infravermelho dos complexos Cu^{II}L1, Cu^{II}L3, Cu^{II}L4 e Cu^{II}L5 obtidos por dispersão em KBr.

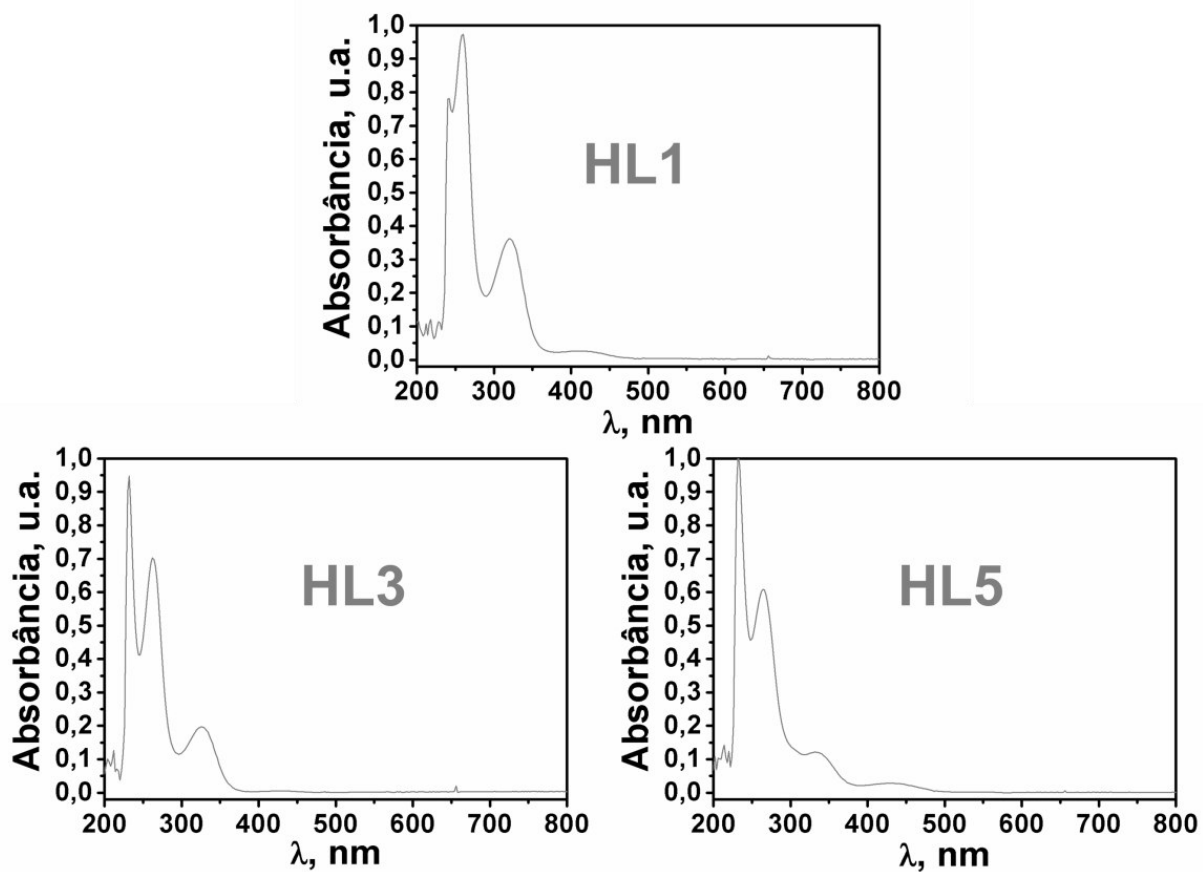


FIGURA AP.23. Espectro de ultravioleta e visível dos ligantes HL1, HL3 e HL5 obtidos em diclorometano.

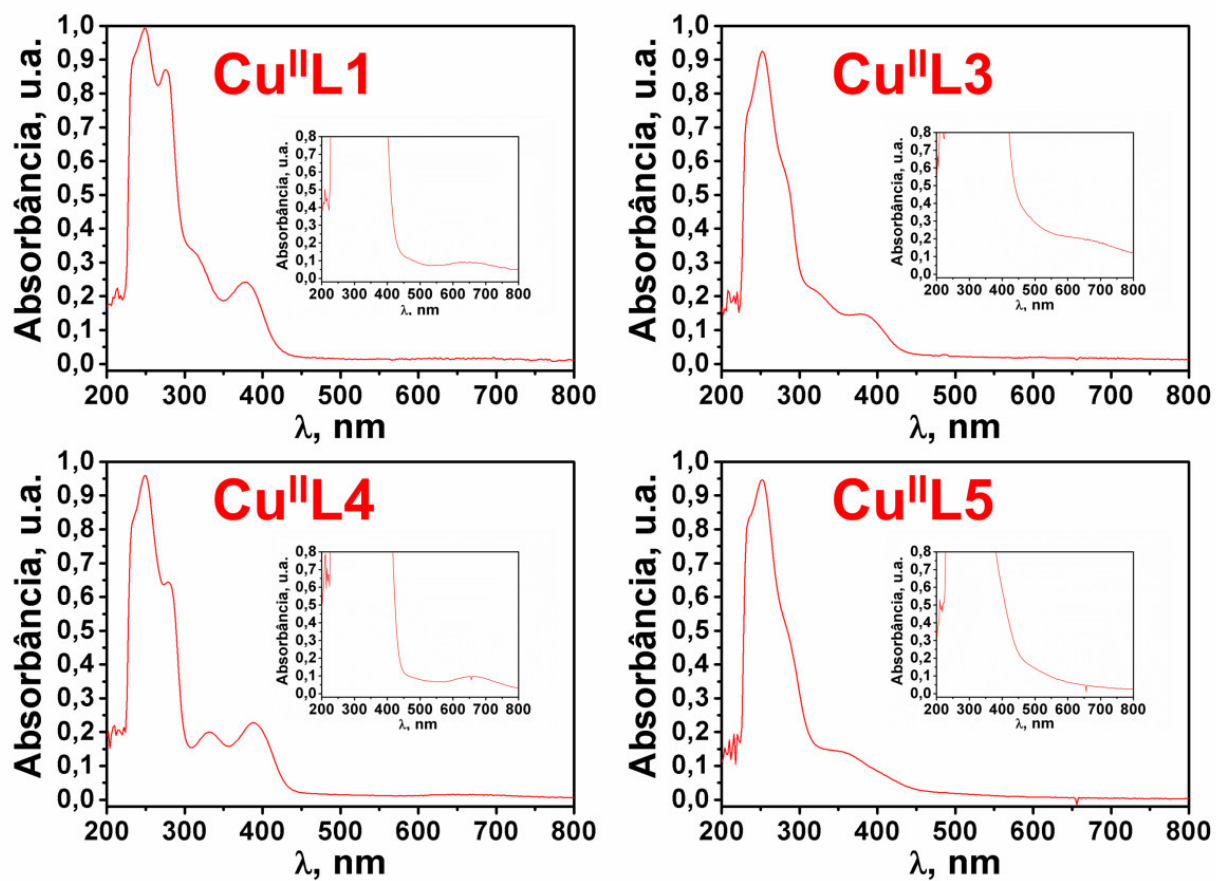


FIGURA AP.24. Espectro de ultravioleta e visível dos complexos Cu^{II}L1, Cu^{II}L3, Cu^{II}L4 e Cu^{II}L5 obtidos em diclorometano.

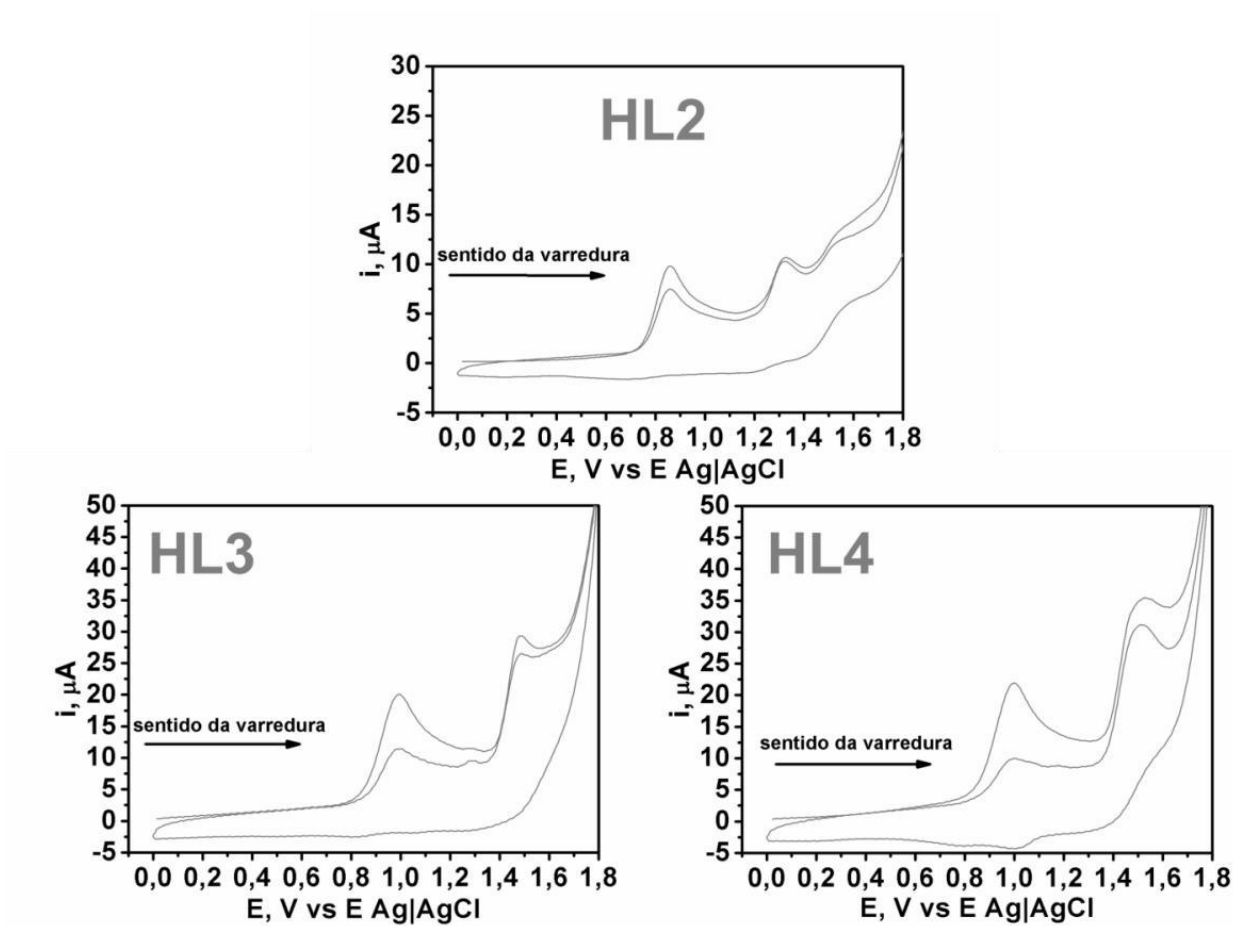


FIGURA AP.25. Voltamtrias cíclicas dos ligantes HL2, HL3 e HL4 obtidos em diclorometano com PTBA $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ como eletrólito suporte.

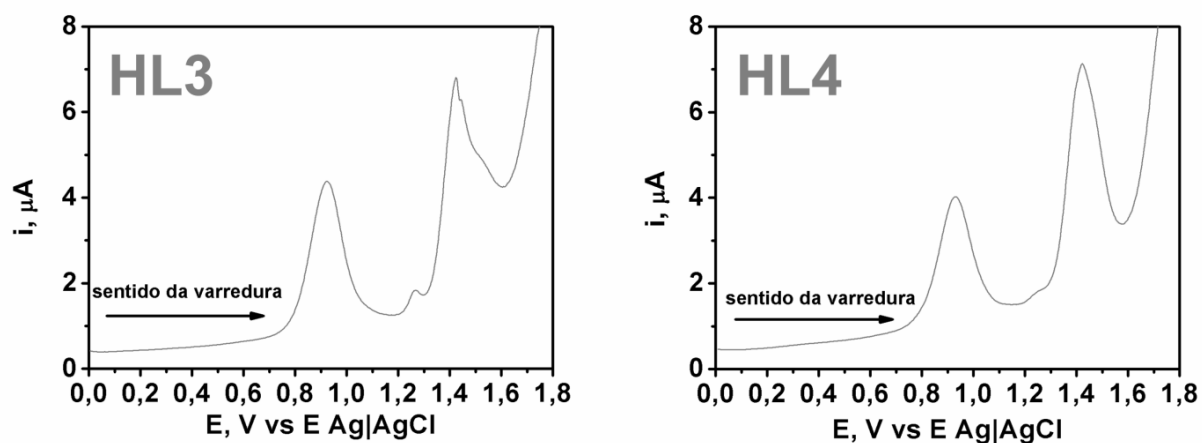


FIGURA AP.26. Voltamtrias de pulso diferencial dos ligantes HL3 e HL4 obtidos em diclorometano com PTBA $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ como eletrólito suporte.

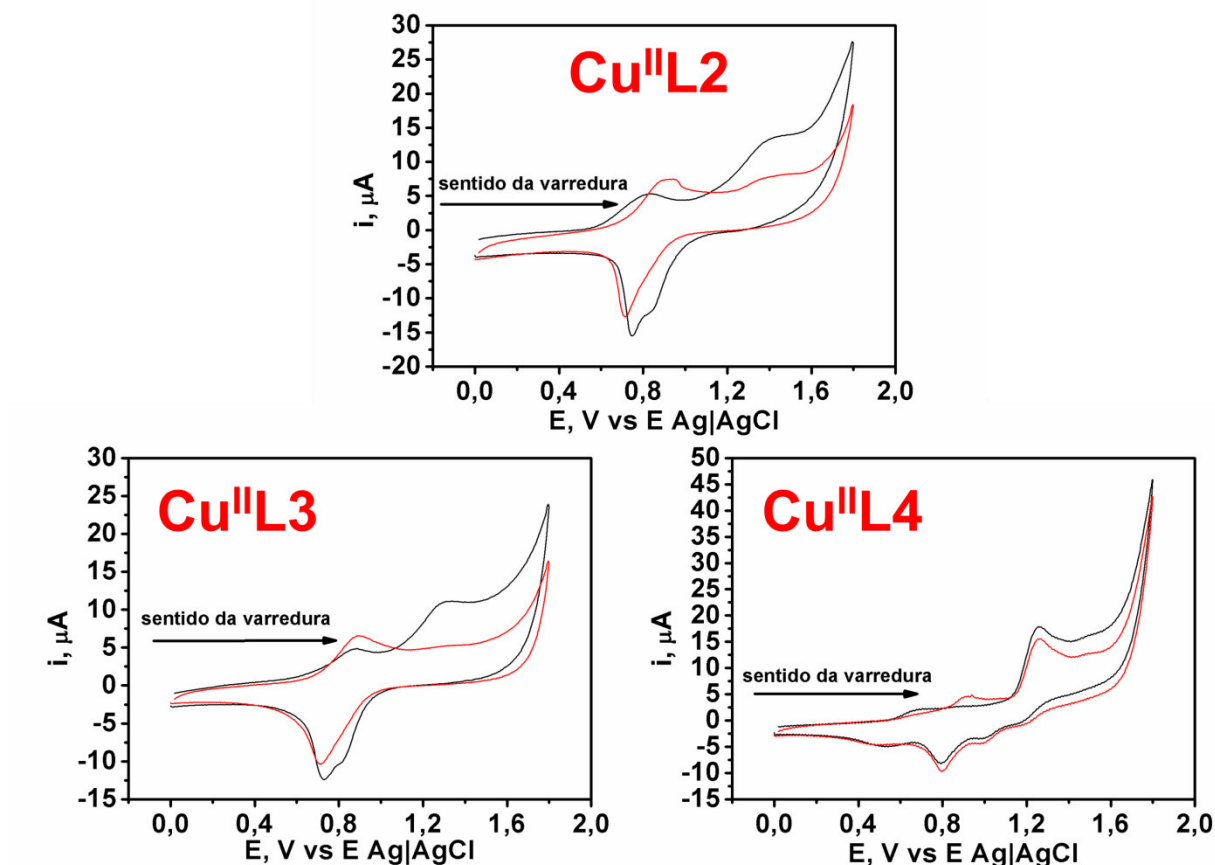


FIGURA AP.27. Voltametrias cíclicas dos complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$, $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L3}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ obtidos em diclorometano com PTBA $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ como eletrólito suporte.

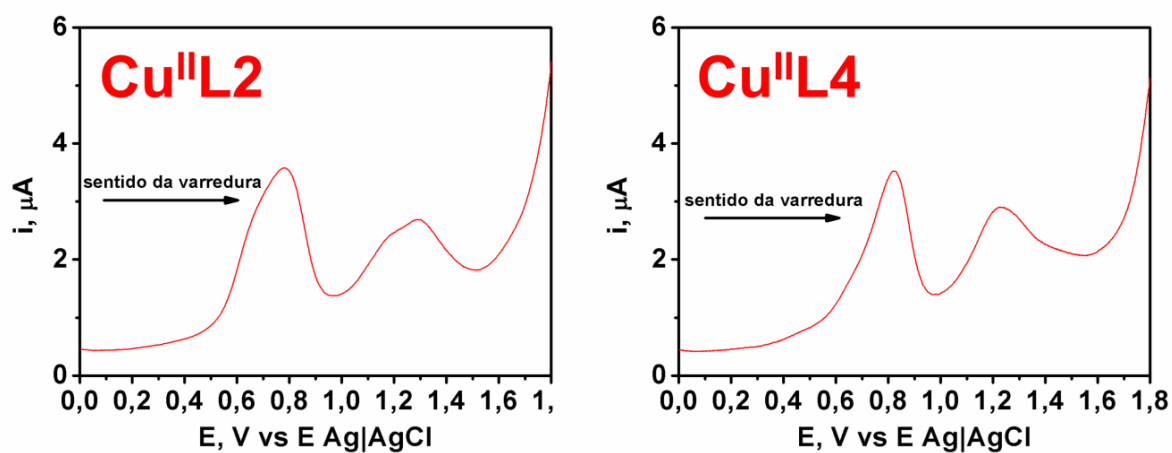


FIGURA AP.28 Voltametrias de pulso diferencial dos complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L2}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ obtidos em diclorometano com PTBA $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ como eletrólito.

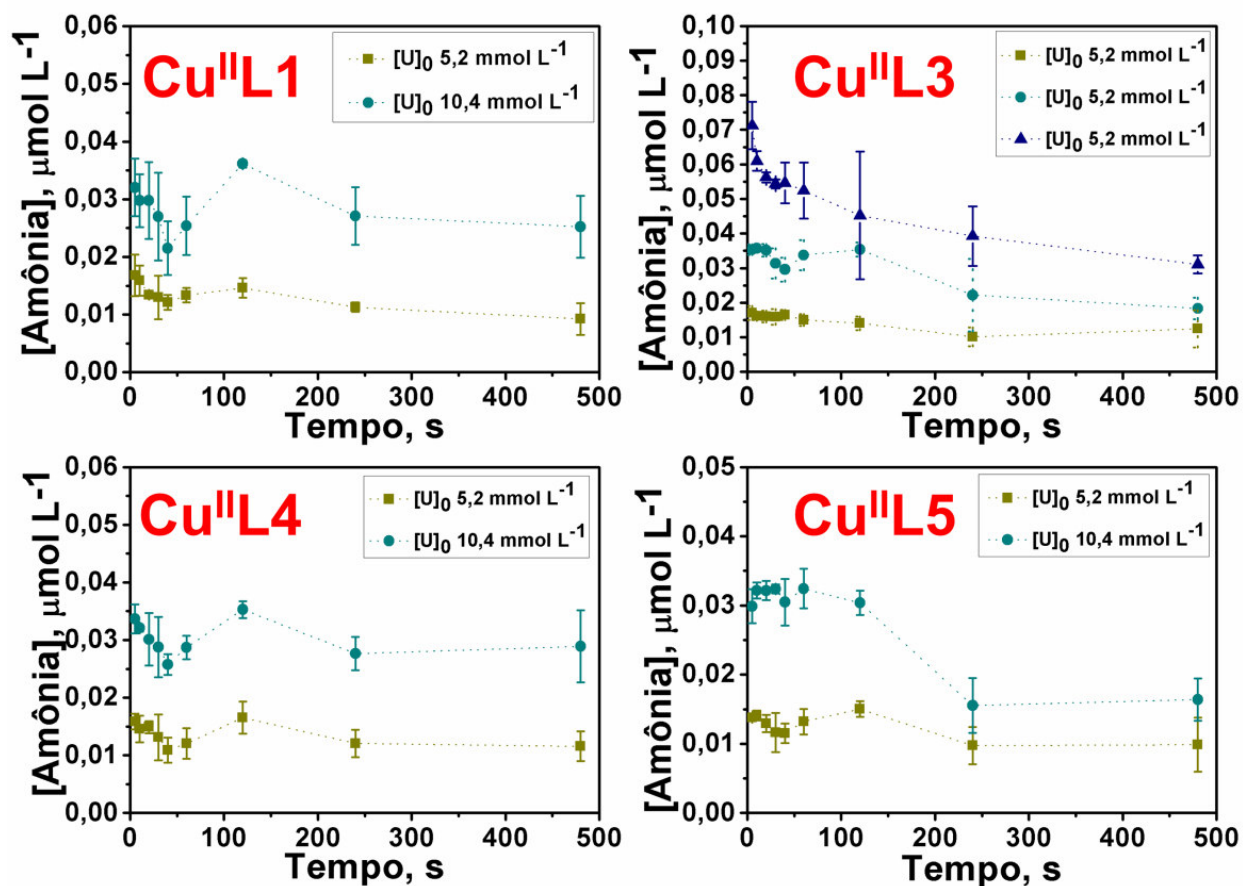


FIGURA AP.29. Variação da quantidade de amônia formada com o tempo de reação dos complexos Cu^{II}L1, Cu^{II}L3, Cu^{II}L4 e Cu^{II}L5 para o método 1 em acetonitrila.

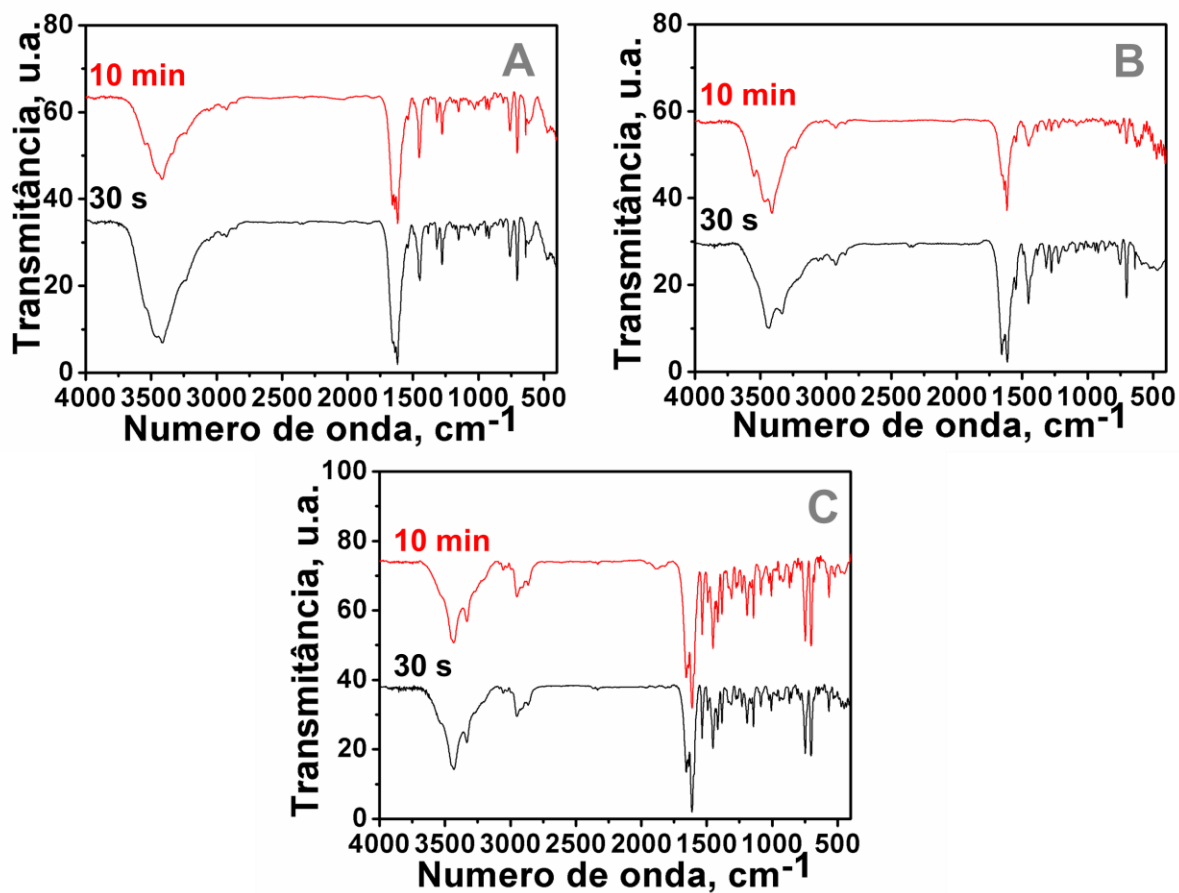


FIGURA AP.30. Espectros de infravermelho para as reações dos complexos Cu^{II}L1 (A), Cu^{II}L3 (B) e Cu^{II}L4 (C) com o substrato ureia 1:1 nos respectivos tempos de 10 min e 30 s em acetonitrila.

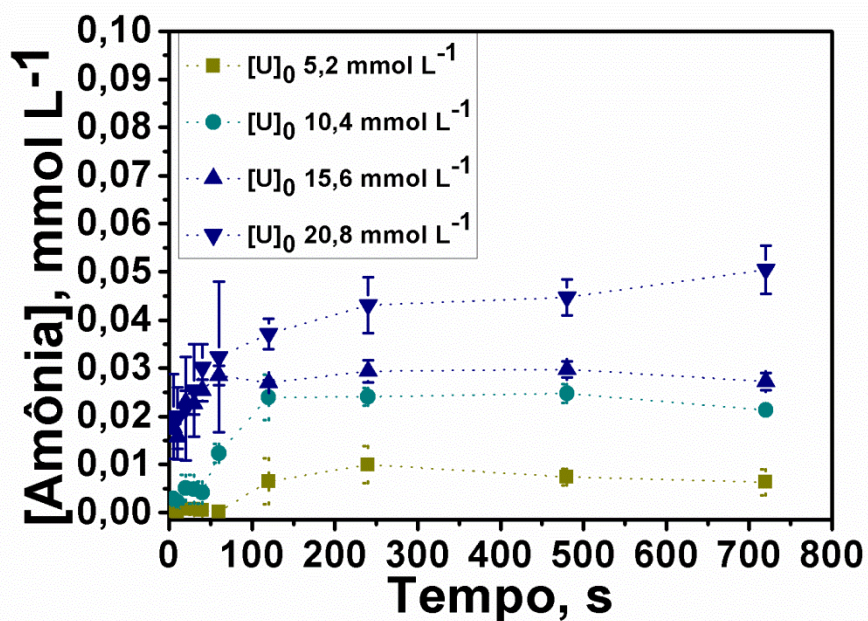


FIGURA AP.31. Variação da quantidade de amônia formada com o tempo de reação pelo complexo $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ para o método 2 em metanol.

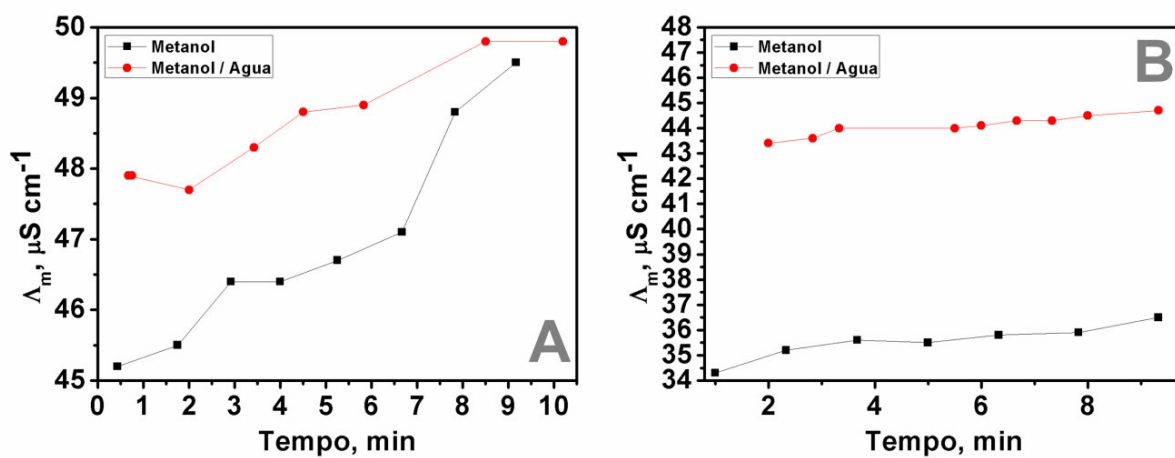


FIGURA AP.32. Variação da condutividade molar vs tempo para os complexos $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L3}$ (A) e $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L4}$ (B) $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ em metanol (curva em preto) e na mistura metanol / água (curva em vermelho).

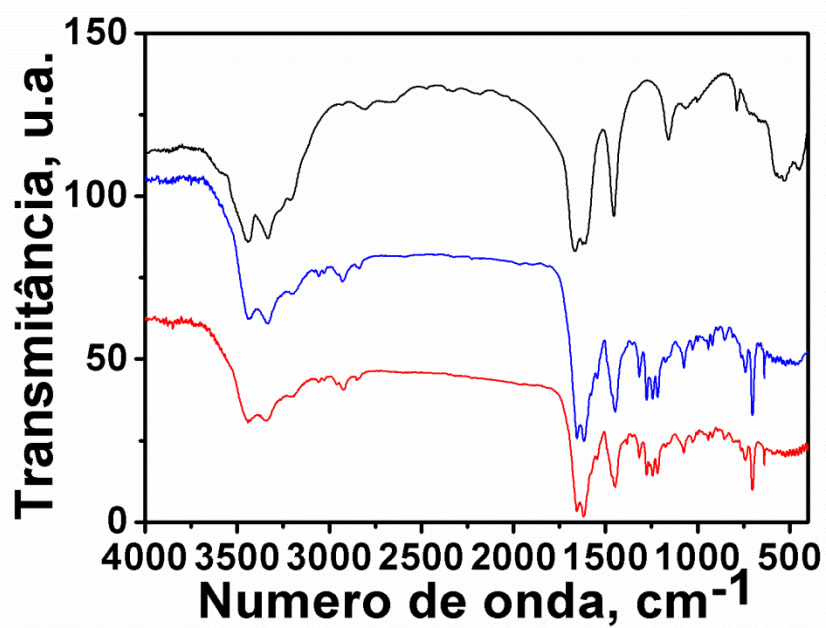


FIGURA AP.33. Espectros de infravermelho das reações dos complexos Cu^{II}L2 e Cu^{II}L4 com 50 s (vermelho) e 480 s (azul) em comparação com a ureia livre (preto) em metanol.