

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DE
FOSFATASE DE COMPOSTOS DE ZINCO CONTENDO LIGANTES
SIMÉTRICOS E NÃO SIMÉTRICOS

LUÍSA LIMA MENDES

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY
RIBEIRO – UENF

CAMPOS DOS GOYTACAZES/RJ
OUTUBRO DE 2016

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DE
FOSFATASE DE COMPOSTOS DE ZINCO CONTENDO LIGANTES
SIMÉTRICOS E NÃO SIMÉTRICOS

LUÍSA LIMA MENDES

"Tese de Doutorado apresentada ao Centro de Ciência e Tecnologia, da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Ciências Naturais."

Orientador: Prof. Dr. Adolfo Horn Jr.

CAMPOS DOS GOYTACAZES – RJ
OUTUBRO DE 2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca do **CCT / UENF**

189/2016

Mendes, Luísa Lima

Síntese, caracterização e avaliação da atividade de fosfatase de compostos de zinco contendo ligantes simétricos e não simétricos / Luísa Lima Mendes. – Campos dos Goytacazes, 2016.

xviii, 160 f. : il.

Tese (Doutorado em Ciências Naturais) -- Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. Centro de Ciência e Tecnologia. Laboratório de Ciências Químicas. Campos dos Goytacazes, 2016.

Orientador: Adolfo Horn Jr.

Área de concentração: Bioinorgânica.

Bibliografia: f. 140-146.

1. COMPLEXOS 2. ZINCO 3. HIDRÓLISE 4. ÉSTER DE FOSFATO 5. ORGANOFOSFORADOS I. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. Centro de Ciência e Tecnologia. Laboratório de Ciências Químicas II. Título

CDD

546.661

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DE
FOSFATASE DE COMPOSTOS DE ZINCO CONTENDO LIGANTES
SIMÉTRICOS E NÃO SIMÉTRICOS

LUÍSA LIMA MENDES

"Tese de Doutorado apresentada ao Centro de Ciência e Tecnologia, da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Ciências Naturais."

Aprovado em 03 de outubro de 2016

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro Matos (Dr. em Química)
Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro – UENF

Prof^a. Dr^a Josane Alves Lessa (Dr^a. em Química)
Universidade Estadual do Rio de Janeiro – UERJ

Prof. Dr. Mauricio Lanznaster (Dr. em Química)
Universidade Federal Fluminense - UFF

Prof. Dr. Adolfo Horn Jr. – (Dr. em Química)
Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro – UENF
ORIENTADOR

*Dedico este trabalho a minha amada
avó Mercedes (in memoriam).*

AGRADECIMENTOS

A realização desse doutorado só foi possível devido a pessoas e instituições que me ajudaram.

O meu principal agradecimento é para Deus, que me deu o dom da vida e me sustenta e fortalece a todo momento. Sem Ele, eu nada seria e nada faria. Agradeço também, por me ajudar em todos os momentos, principalmente nos mais difíceis. Agradeço também toda a intercessão de minha querida Mãe, a Virgem Maria.

Agradeço a toda minha família pelo apoio, amor e compreensão. Em especial, meus pais, Isa e Luís Cláudio e meus irmãos, Layla e Luís Felipe. Obrigada por compreenderem a minha ausência em muitos momentos. Agradeço também a minha família emprestada, especialmente: Josiane, José Márcio, Rosa e Mateus.

Agradeço a Jeovane, por ser meu companheiro em todos os momentos, por me incentivar e apoiar. Muito obrigada, meu amor, por ser mais que um esposo, você foi minha base durante essa caminhada.

Ao Professor Adolfo Horn, os meus sinceros agradecimentos, que foi meu orientador desde o mestrado até agora. Muito obrigada por todos ensinamentos, que com certeza, foram além da química. Sem o seu auxílio e orientação, este trabalho não seria realizado.

Agradeço também a Professora Christiane Fernandes por suas conversas e auxílio.

À minha querida amiga Samila Morcelli, que me incentiva e aconselha desde a faculdade.

Agradeço Ao Marcelo, técnico do LCQUI, que me aturou por todo este tempo e me ajudou imensamente, sem você, não teria conseguido concluir o meu trabalho. Muito obrigada!

Ao Wagner que se tornou um amigo durante esta caminhada e que tanto me ajuda.

Não poderia deixar de agradecer ao grupo de pesquisa em Química de Coordenação e Bioinorgânica – Bianca Viana, Clícia Gomes, Érika Bull, Iago Reis, Ísis Leal, Leonardo Lube, Luana Batista, Luel, Nathália Florêncio, Paula Machado, Rafael Costa, Rafaela Oliveira, Samila Morcelli, Vagner Assis e Wagner Terra, pela ajuda durante o desenvolvimento deste trabalho.

Aos companheiros de laboratório: Camila Nunes, Monique Seufitellis, Polyana Barcelos, Ronan Facini, Ruth Evelyn, Samira Vidal, Thayana Paranhos e Thiago Araújo, obrigada a todos pelas conversas e convivência.

Agradeço ainda, aos meus colegas de trabalho da coordenação do Técnico em Química do Instituto Federal Fluminense. Especialmente aos professores: Mônica Manhães, Cintia Neves, Fabíola Ney, Lilian Rodrigues e Raphael Luz.

Agradeço ao grupo do professor Schenk, por toda a colaboração.

Agradeço aos professores Carlos Matos, Josane Alves e Mauricio Lanznaster que aceitaram prontamente o convite para fazer parte da banca.

Por fim, agradeço a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

A todos vocês, o meu MUITO OBRIGADA!

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	X
LISTA DE TABELAS	XIV
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XV
RESUMO.....	XVII
ABSTRACT	XVIII
1. INTRODUÇÃO	19
1.1. Ésteres de fosfatos: presença e importância.....	19
1.1.1. Hidrólise espontânea	24
1.1.2. Hidrólise enzimática.....	27
1.1.3. Hidrólise de ésteres de fosfato catalisada por compostos de coordenação.....	35
2. OBJETIVOS	48
2.1. Objetivo geral	48
2.2. Objetivos específicos	48
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	49
3.1. Técnicas empregadas	49
3.1.1. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear.....	49
3.1.2. Espectroscopia vibracional na região do infravermelho.....	50
3.1.3. Difração de raios X	50
3.1.4. Ponto de Fusão	50
3.1.5. Análise elementar	50
3.1.6. Condutivimetria.....	51
3.1.7. Espectroscopia de Massas com ionização por <i>Electrospray</i> (ESI – MS/MS)	51
3.1.8. Estudos cinéticos por espectroscopia eletrônica	51
3.2. Síntese dos ligantes	53
3.2.1. Síntese do Ligante N, N, N', N'-tetraquis-(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol (HPy ₄)	53
3.2.2. Síntese do Ligante N, N'-bis-(2-hidroxibenzil)-N, N'-bis-(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol (H ₃ Py ₂ Ph ₂)	54
3.2.2.1. Síntese do precursor N, N'-bis-(2-hidroxibenzil)-1,3-diaminopropan-2-ol.....	54
3.2.2.2. Síntese do Ligante N, N'-bis-(2-hidroxibenzil)-N, N'-bis-(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol (H ₃ Py ₂ Ph ₂)	55
3.2.3. Síntese do Ligante N, N', N'-tris-(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol (HPy ₃)	55

3.2.3.1. Síntese do precursor ftalimida potássica.....	56
3.2.3.2. Síntese do precursor ftalimidometiloxirano (FO)	56
3.2.3.3. Síntese do precursor bis-(2-piridilmetil)amina (BMPA).....	57
3.2.3.4. Síntese do precursor N-ftaloil-N',N'-bis-(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol (FOBMPA)	58
3.2.3.5. Síntese do precursor N, N-bis-(2-piridilmetil)-(1,3-diaminopropan-2-ol) (HBPPNOL)	59
3.2.3.6. Síntese do Ligante N, N', N'-tris(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol [HPy ₃]	59
3.2.4. Síntese do ligante N-(2-hidroxibenzil)-N', N'-bis-(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol (H ₂ Py ₂ Ph).....	60
3.2.5. Síntese do ligante N-(2-hidroxibenzil)-N, N'-bis-(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol (H ₂ PhPy ₂).....	61
3.2.5.1. Síntese do precursor N-(2-hidroxibenzil)-N-(2-piridilmetil)amina (HBPA).....	61
3.2.5.2. Síntese do precursor N-ftaloil-N'-(2-hidroxibenzil)-N'-(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol (FOHBPA).....	62
3.2.5.3. Síntese do precursor N-(2-hidroxibenzil)-N-(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol (H ₂ PyPh)	63
3.2.5.4. Síntese do ligante N-(2-hidroxibenzil)-N, N'-bis-(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol (H ₂ PhPy ₂).....	63
3.3. Síntese dos complexos.....	64
3.3.1. Síntese do complexo [Zn ₂ (Py ₄)(OAc)](ClO ₄) ₂ (1)	64
3.3.2. Síntese do complexo [Zn ₂ (HPy ₂ Ph ₂)(OAc)]ClO ₄ ·H ₂ O (2)	65
3.3.3. Síntese do complexo [Zn(HPy ₃)](ClO ₄) ₂ (3)	65
3.3.4. Síntese do complexo [Zn ₄ (Py ₃) ₂ (OAc) ₃](ClO ₄) ₃ ·2H ₂ O (4).....	66
3.3.5. Síntese do complexo [Zn ₂ (Py ₂ Ph)(OAc)]ClO ₄ ·H ₂ O (5).....	67
3.3.6. Síntese do complexo [Zn ₂ (PhPy ₂)(OAc)]ClO ₄ ·H ₂ O (6).....	67
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	69
4.1. Caracterização dos compostos por RMN ¹ H	69
4.1.1. RMN ¹ H do ligante HPy ₄ e seu complexo de zinco (1).....	69
4.1.2. RMN ¹ H do ligante H ₃ Py ₂ Ph ₂ e seu complexo de zinco (2)	74
4.1.3. RMN ¹ H do ligante HPy ₃ e seus complexos de zinco (3) e (4).....	78
4.1.4. RMN ¹ H dos ligantes H ₂ Py ₂ Ph e H ₂ PhPy ₂ e dos complexos de zinco (5) e (6)	83
4.2. Caracterização dos ligantes por RMN ¹³ C	90
4.2.1. RMN ¹³ C do ligante HPy ₄	90
4.2.2. RMN ¹³ C do ligante H ₃ Py ₂ Ph ₂	91
4.2.3. RMN ¹³ C do ligante HPy ₃	92
4.2.4. RMN ¹³ C do ligante H ₂ Py ₂ Ph.....	93
4.2.5. RMN ¹³ C do ligante H ₂ PhPy ₂	93
4.3. Caracterização dos complexos por difratometria de raios X.....	95
4.3.1. Difratometria de Raios X do complexo (3)	95
4.3.2. Difratometria de Raios X do complexo (4)	97
4.4. Caracterização dos compostos por espectroscopia no infravermelho.....	101

4.4.1. Espectroscopia no Infravermelho do Ligante HPy ₄ e seu complexo de zinco (1)	101
4.4.2. Espectroscopia no Infravermelho do Ligante H ₃ Py ₂ Ph ₂ e seu complexo de zinco (2)	103
4.4.3. Espectroscopia no Infravermelho do Ligante HPy ₃ e seus complexos de zinco (3) e (4).....	106
4.4.4. Espectroscopia no Infravermelho dos Ligantes H ₂ Py ₂ Ph e H ₂ PhPy ₂ e seus complexos de zinco (5) e (6)	108
4.5. Caracterização dos complexos por espectrometria de massas com ionização por electrospray (ESI-MS)	111
4.5.1. Espectrometria com ionização por <i>electrospray</i> (ESI-MS) do composto (1) ...	111
4.5.2. Espectrometria com ionização por <i>electrospray</i> (ESI-MS) do composto (2) ...	112
4.5.3. Espectrometria com ionização por <i>electrospray</i> (ESI-MS) do composto (3) ...	113
4.5.4. Espectrometria com ionização por electrospray (ESI-MS) do composto (4) ...	114
4.5.5. Espectrometria com ionização por <i>electrospray</i> (ESI-MS) do composto (5) ...	115
4.5.6. Espectrometria com ionização por electrospray (ESI-MS) do composto (6) ...	116
4.6. Caracterização dos complexos por condutivimetria elétrica	117
4.7. Estudos cinéticos.....	119
4.7.1. Hidrólise do BDNPP [Bis-(2,4-dinitrofenil)fosfato].....	119
4.7.2. RMN ³¹ P.....	124
4.7.3. Difractometria de Raios X para o produto da reação entre o complexo (4) e o BDNPP	129
4.7.4. Comparação da atividade de hidrólise dos complexos (1)-(6)	133
5. CONCLUSÕES	138
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	140
APÊNDICE	147
APÊNDICE A- Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H do acetato de zinco di-hidratado	148
APÊNDICE B – Perfil isotópico experimental e teórico para o complexo [Zn ₂ (Py ₄)(OAc)](ClO ₄) ₂ (1)	149
APÊNDICE C – Perfil isotópico experimental e teórico para o complexo [Zn ₂ (HPy ₂ Ph ₂)(OAc)] (2).....	151
APÊNDICE D – Perfil isotópico experimental e teórico para o complexo [Zn(HPy ₃)](ClO ₄) ₂ (3)	153

APÊNDICE E – Perfil isotópico experimental e teórico para o complexo $[Zn_4(Py_3)_2(OAc)_3](ClO_4)_3$ (4)	154
APÊNDICE F – Perfil isotópico experimental e teórico para o complexo $[Zn_2(Py_2Ph)(OAc)]ClO_4$ (5).....	156
APÊNDICE G– Perfil isotópico experimental e teórico para o complexo $[Zn_2(PhPy_2)(OAc)]ClO_4$ (6)	158

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tipos de compostos organofosforados (Adaptado de: DELFINO, et al., 2009).	19
Figura 2. Fórmula estrutural dos tipos de organofosfatos (Adaptado de: DOMINGOS, et al., 2003).	20
Figura 3. Compostos organofosforados empregados como pesticidas (Adaptado de: GAHAN, et al., 2014).	23
Figura 4. Compostos organofosforados usados como agentes de guerra (Adaptado de: GAHAN, et al., 2014).	23
Figura 5. Esquema da reação de hidrólise da acetilcolina, catalisada pela acetilcolinesterase (AChE).	24
Figura 6. Esquema representativo das duas vias possíveis de hidrólise espontânea de ésteres de fosfato.	25
Figura 7. Diagrama de More O'Ferrall-Jencks para reações de substituição nucleofílica em ésteres de fosfato, para um monoéster. De acordo com a nomenclatura IUPAC, A_N , D_N e $A_N D_N$ referem-se às etapas associativa, dissociativa e concertada, respectivamente (Adaptado de: WANDERLIND, et al., 2014).	26
Figura 8. Proposta mecanística para clivagem hidrolítica de éster de fosfato promovida pela CDP (VELDERS, et al., 2014).	28
Figura 9. Representação do sítio ativo de PAP com sítio ativo Fe(III)-Zn(II) (Adaptado de SCHENK, et al., 2013).	29
Figura 10. Proposta mecanística para reação de hidrólise promovida pela PAP (Adaptado de SCHENK, et al., 2013).	30
Figura 11. Representação do sítio ativo da OpdA. PDB número 2D2G. $\alpha=\beta= Co^{2+}$. (Adaptado de GAHAN, et al., 2014).	31
Figura 12. Proposta mecanística para Zn_2 -OpdA. $\alpha=\beta= Zn^{2+}$ ou Cd^{2+} . (Adaptado de ELY, et al., 2010).	32
Figura 13. Esquema reacional da hidrólise do clorpirifós, catalisada pelo Landguard™ A900.	32
Figura 14. Substrato natural hidrolisado pela GpdQ (Adaptado de: GAHAN, et al., 2014, LARSON, et al., 1983, OLLIS, et al., 2007).	33
Figura 15. Representação do sítio ativo da GpdQ. PDB número 3D03. $\alpha=\beta= Co^{2+}$. (Adaptado de: HADLER, et al., 2009).	33
Figura 16. Proposta de mecanismo de hidrólise de éster de fosfato pela GpdQ (HADLER, et al., 2009).	34
Figura 17. Ésteres de fosfatos usados no estudo cinético (Adaptado de: GAHAN, et al., 2014).	35
Figura 18. Estrutura do complexo de cobre(II), $Cu([9]aneN_3)Cl_2$ (HEGG e BURSTYN, 1998).	36
Figura 19. Estrutura das espécies em equilíbrio para o complexo de cobre(II), em água. A espécie neutra (entre colchetes) não existe em concentrações significativas na faixa de pH que o trabalho foi realizado, pH= 7-8 (HEGG e BURSTYN, 1998).	36
Figura 20. Proposta mecanística para hidrólise do BDNPP e EtNPP, usando o complexo de cobre (II) como catalisador (HEGG e BURSTYN, 1998).	37
Figura 21. Estrutura do ligante H_2L1 (Fonte: SMITH, et al., 2009).	38
Figura 22. Proposta de mecanismo para reação de hidrólise do BDNPP promovida por $[Mn(II)Mn(III)(L1)(OAc)_2]ClO_4$ em alto e baixo pH (SMITH, et al., 2009).	39
Figura 23. Estrutura do cátion do complexo $[Fe^{III}Fe^{II}(L^1)(OAc)_2]BF_4 \cdot H_2O$ (Adaptado de: SMITH, et al., 2012).	40

Figura 24. Equilíbrios propostos para a solução do complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{OAc})_2]^+$ (Adaptado de: SMITH, et al., 2012).....	40
Figura 25. Mecanismo para a hidrólise de BDNPP em solução aquosa de $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{OAc})_2]^+$ (Adaptado de: SMITH, et al., 2012).	41
Figura 26. Estrutura dos ligantes usados para complexar com cobalto (DAUMANN, et al., 2013).	42
Figura 27. Estrutura do complexo $[\text{Co}_2(\text{CO}_2\text{H}_2\text{L}1(\text{CH}_3\text{COO})_2)^+$	42
Figura 28. Estruturas propostas com base no espectro de massas, para m/z igual a 895 e 1109. (DAUMANN, <i>et al.</i> , 2013).	43
Figura 29. Estruturas do ligante e complexo de cádmio (Adaptado de: MIRAMS, et al., 2008).	44
Figura 30. Os diferentes nucleófilos envolvidos na clivagem hidrolítica do BPNPP (GAHAN, et al., 2014).	45
Figura 31. Ligantes usados no trabalho relatado por Bosch e colaboradores (BOSCH, et al., 2014).	46
Figura 32. Estruturas dos 5 ligantes utilizados neste trabalho.	48
Figura 33. Esquema de síntese do ligante HPy_4	54
Figura 34. Esquema de síntese do precursor do ligante $\text{H}_3\text{Py}_2\text{Ph}_2$	54
Figura 35. Esquema de síntese do ligante $\text{H}_3\text{Py}_2\text{Ph}_2$	55
Figura 36. Esquema de síntese do precursor Ftalimida Potássica.....	56
Figura 37. Esquema de síntese do precursor FO.....	57
Figura 38. Esquema de síntese do precursor BMPA.	58
Figura 39. Esquema de síntese do precursor FOBMPA.	58
Figura 40. Esquema de síntese do precursor HBPPNOL.	59
Figura 41. Esquema de síntese do ligante HPy_3	60
Figura 42. Esquema de síntese do ligante $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$	61
Figura 43. Esquema de síntese do precursor HBPA.....	62
Figura 44. Esquema de síntese do precursor FOHBPA.....	62
Figura 45. Esquema de síntese do precursor H_2PyPh	63
Figura 46. Esquema de síntese do ligante H_2PhPy_2	64
Figura 47. Esquema de síntese do complexo (1).	65
Figura 48. Esquema de síntese do complexo (2).	65
Figura 49. Esquema de síntese do complexo (3).	66
Figura 50. Esquema de síntese do complexo (4).	67
Figura 51. Esquema de síntese do complexo (5).	67
Figura 52. Esquema de síntese do complexo (6).	68
Figura 53. Espectro de RMN ^1H do ligante HPy_4 , realizado em CDCl_3 . Operando a 500 MHz.	70
Figura 54. Espectro de RMN ^1H do complexo (1), realizado em DMSO-D_6 . Operando a 500 MHz.	72
Figura 55. Espectro de RMN ^1H do ligante $\text{H}_3\text{Py}_2\text{Ph}_2$, realizado em CDCl_3 . Operando a 500 MHz.	75
Figura 56. Espectro de RMN ^1H do complexo (2), realizado em DMSO-D_6 . Operando a 500 MHz.	77
Figura 57. Espectro de RMN ^1H do ligante HPy_3 , realizado em CDCl_3 . Operando a 500 MHz.	78
Figura 58. Espectro de RMN ^1H do complexo (3), realizado em DMSO-D_6 . Operando a 500 MHz.	79
Figura 59. Espectro de RMN ^1H do complexo (4), realizado em DMSO-D_6 . Operando a 500 MHz.	80

Figura 60. Espectro de RMN ^1H do ligante $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$, realizado em CDCl_3 . Operando a 500 MHz.....	83
Figura 61. Espectro de RMN ^1H do ligante H_2PhPy_2 , realizado em CDCl_3 . Operando a 500 MHz.....	84
Figura 62. Espectro de RMN ^1H do complexo (5), realizado em DMSO-D_6 . Operando a 500 MHz.....	86
Figura 63. Espectro de RMN ^1H do complexo (6), realizado em DMSO-D_6 . Operando a 500 MHz.....	87
Figura 64. Espectro de RMN ^{13}C do ligante HPy_4 , realizado em CDCl_3 . Operando a 125 MHz.....	90
Figura 65. Espectro de RMN ^{13}C do ligante $\text{H}_3\text{Py}_2\text{Ph}_2$, realizado em CDCl_3 . Operando a 125 MHz.....	91
Figura 66. Espectro de RMN ^{13}C do ligante HPy_3 , realizado em CDCl_3 . Operando a 125 MHz.....	92
Figura 67. Espectro de RMN ^{13}C do ligante $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$, realizado em CDCl_3 . Operando a 125 MHz.....	93
Figura 68. Espectro de RMN ^{13}C do ligante H_2PhPy_2 , realizado em CDCl_3 . Operando a 125 MHz.....	94
Figura 69. Diagrama ORTEP da estrutura molecular do complexo (3). Elipsoides graficados com probabilidade de 50%. Os átomos de hidrogênio, ligados ao carbono, e os íons perclorato foram omitidos por motivo de clareza.....	95
Figura 70. Diagrama ORTEP da estrutura molecular do complexo (4). Elipsoides graficados com probabilidade de 50%. Os átomos de hidrogênio e os íons percloratos foram omitidos por motivo de clareza.....	98
Figura 71. Espectros na região do infravermelho para o ligante HPy_4 e para o complexo (1).....	103
Figura 72. Espectros na região do infravermelho para o ligante $\text{H}_3\text{Py}_2\text{Ph}_2$ e para complexo (2).....	104
Figura 73. Espectros na região do infravermelho para o ligante HPy_3 e para os complexos (3) e (4).	107
Figura 74. Espectros na região do infravermelho para os ligantes $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$ e H_2PhPy_2 , e para os complexos (5) e (6).....	110
Figura 75. Resultados de ESI(+)-MS para o complexo $[\text{Zn}(\text{Py}_4)](\text{ClO}_4)_2$, com propostas de estruturas para os principais íons observados.....	112
Figura 76. Resultados de ESI(+)-MS para o complexo $[\text{Zn}(\text{Py}_4)](\text{ClO}_4)_2$ (2), com propostas de estruturas para os principais íons observados.....	113
Figura 77. Resultados de ESI(+)-MS para o complexo (3), com propostas de estruturas para os principais íons observados.....	114
Figura 78. Resultados de ESI(+)-MS para o complexo (4), com propostas de estruturas para os principais íons observados.....	115
Figura 79. Resultados de ESI(+)-MS para o complexo (5), com propostas de estruturas para os principais íons observados.....	116
Figura 80. Resultados de ESI(+)-MS para o complexo (6), com propostas de estruturas para os principais íons observados.....	117
Figura 81. Esquema reacional da hidrólise do substrato BDNPP.....	119
Figura 82. Gráfico absorção vs tempo, para reação do BDNPP com o complexo (4) (a esquerda) e complexo (5) (a direita). Absorção a 400 nm. $[(4)] = 0,25 \text{ mmol.dm}^{-3}$, $[(5)] = 0,5 \text{ mmol.dm}^{-3}$ e $[\text{BDNPP}] = 15 \text{ mmol.dm}^{-3}$. Tampão: acetonitrila:DMSO (5:4:1), com 50 mmol.dm^{-3} de MES, HEPES, CHES e CAPES, e 250 mmol.dm^{-3} LiClO_4 , a 25°C e $\text{pH} = 8,5$	120

Figura 83. Gráfico absorção vs tempo, para reação do BDNPP (em diferentes concentrações) com o complexo (4). Absorção a 400 nm. [(4)]= 0,25 mmol.dm ⁻³ . Tampão:acetonitrila:DMSO (5:4:1), com 50 mmol.dm ⁻³ de MES, HEPES, CHES e CAPS, e 250 mmol.dm ⁻³ LiClO ₄ , a 25 °C e pH= 8,5. O gráfico em destaque mostra os primeiros 200 segundos da reação.	121
Figura 84. Dependência do pH na atividade catalítica para os complexos (1) (○) e (4) (●). [BDNPP] = 4,2 mmol.dm ⁻³ , [(1)] = 0,5 mmol.dm ⁻³ , [(4)] = 0,25 mmol.dm ⁻³ . Tampão:acetonitrila:DMSO: (5:4:1) com 50 mmol.dm ⁻³ de MES, HEPES, CHES e CAPS, e 250 mmol.dm ⁻³ de LiClO ₄ , a 25 °C.	121
Figura 85. Equilíbrio proposto para os pK _{as}	122
Figura 86. Dependência da velocidade em relação a concentração do substrato, BDNPP, em pH 8,5 para 0,5 mmol.dm ⁻³ do complexo (1) (▲) e 0,25 mmol.dm ⁻³ do complexo (4) (■), tampão:acetonitrila:DMSO (5:4:1) com 50 mmol.dm ⁻³ de MES, HEPES, CHES e CAPES, e 250 mmol.dm ⁻³ de LiClO ₄ , a 25 °C.	123
Figura 87. Espécies de fosfatos usadas na investigação da atividade do complexo (1).	124
Figura 88. Espectros de RMN de ³¹ P para fosfato (PO ₄ ³⁻), para-nitrofenilfosfato (PNPP) e bis(para-nitrofenil)fosfato (BPNPP) na ausência e na presença do complexo (1) em quantidade estequiométrica 1:1, em pH 8,5, em CD ₃ CN:tampão:DMSO-D ₆ (4:5:1), após 24 h.	125
Figura 89. Espectros de RMN de ³¹ P em diferentes tempos de reação entre os complexos (1) (acima) e (4) (abaixo) com BDNPP.	127
Figura 90. Espectros de RMN de ³¹ P em diferentes tempos de reação entre o complexo (2) com BDNPP.	128
Figura 91. Espectros de RMN de ³¹ P em diferentes tempos de reação entre o complexo (3) com BDNPP.	128
Figura 92. Espectros de RMN de ³¹ P em diferentes tempos de reação entre o complexo (5) com BDNPP.	129
Figura 93. Espectros de RMN de ³¹ P em diferentes tempos de reação entre o complexo (6) com BDNPP.	129
Figura 94. Diagrama ORTEP da estrutura molecular do produto da reação entre o complexo (4) e o BDNPP. Elipsoides graficados com probabilidade de 50%. Os átomos de hidrogênio e os íons percloratos foram omitidos por motivo de clareza.	130
Figura 95. Estrutura dos ligantes sintetizados.	134
Figura 96. Estrutura dos íons propostos de acordo com ESI-MS do complexo (4), com m/z=255,5 e 612,1.	136

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Exemplos de fosfatos presentes em sistemas vivos. (Adaptado de: WESTHEIMER, 1987).....	21
Tabela 2. Exemplos de fosfatases (GAHAN, et al., 2014).....	29
Tabela 3. Dados de RMN ^1H e ^{13}C do ligante HPy_4 obtidos em CDCl_3 comparados com valores da literatura. Dados de RMN ^1H do complexo (1) obtido em DMSO-D_6 . (Valores de constante de acoplamento em Hz).....	73
Tabela 4. Dados de RMN ^1H e ^{13}C do ligante $\text{H}_3\text{Py}_2\text{Ph}_2$ obtidos em CDCl_3 , RMN ^1H comparado com valor da literatura. Dados de RMN ^1H do complexo (2) obtido em DMSO-D_6 . (Valores de constante de acoplamento em Hz.).....	76
Tabela 5. Dados de RMN ^1H e ^{13}C do ligante HPy_3 obtidos em CDCl_3 , RMN ^1H comparado com valor da literatura. Dados de RMN ^1H dos complexos (3) e (4) obtido em DMSO-D_6 . (Valores de constante de acoplamento em Hz.).....	82
Tabela 6. Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos ligantes $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$ e H_2PhPy_2 obtidos em CDCl_3 , RMN ^1H do ligante $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$ comparado com valor da literatura. Dados de RMN ^1H dos complexos (5) e (6) obtido em DMSO-D_6 . (Valores de constante de acoplamento em Hz).	88
Tabela 7. Principais comprimentos (Å) e ângulos de ligação ($^\circ$) para o complexo (3).	96
Tabela 8. Parâmetros cristalográficos para o complexo (3).	97
Tabela 9. Principais comprimentos (Å) e ângulos de ligação ($^\circ$) para o complexo (4).	99
Tabela 10. Parâmetros cristalográficos para o complexo (4).	100
Tabela 11. Principais absorções observadas no espectro na região do infravermelho do ligante HPy_4 , do complexo (1), com suas respectivas atribuições.	101
Tabela 12. Principais absorções observadas no espectro na região do infravermelho do ligante $\text{H}_3\text{Py}_2\text{Ph}_2$ e do complexo (2), com suas respectivas atribuições.	105
Tabela 13. Principais absorções observadas no espectro na região do infravermelho do ligante HPy_3 e dos complexos (3) e (4), com suas respectivas atribuições.....	106
Tabela 14. Principais absorções observadas no espectro na região do infravermelho dos ligantes $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$ e H_2PhPy_2 , e dos complexos (5) e (6), com suas respectivas atribuições.....	109
Tabela 15. Dados da análise de condutivimetria elétrica para os complexos sintetizados.	118
Tabela 16. Dados cinéticos e valores de pK_a para os complexos (1) e (4).	123
Tabela 17. Parâmetros cristalográficos para o produto da reação entre o complexo (4) e o BDNPP.....	131
Tabela 18. Principais comprimentos (Å) e ângulos de ligação ($^\circ$) para o produto obtido através da reação entre o complexo (4) e o BDNPP.....	133

LISTA DE ABREVIATURAS

- Ach – Acetilcolina
- AchE – Acetilcolinesterase
- BDNPP – Bis(2,4-dinitrofenil)fosfato
- BPNPP- Bis(*para*-nitrofenil)fosfato
- BMPA – bis-(2-piridilmetil)amina
- BPNPP – Bis(*para*-nitrofenil)fosfato
- CAPS – ácido *N*-cicloexil-3-aminopropanossulfônico
- CDCl₃ – Clorofórmio deuterado
- CDP – Fosfatase dependente de cisteína
- CHES –ácido 2-(*N*-cicloexilamino)etanossulfônico)
- CHN – Análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN)
- δ – Deslocamento químico em ressonância magnética nuclear
- D₂O – Água deuterada
- DCM – Dicroísmo circular magnético
- DMSO – Dimetilsulfóxido
- DMSO-D₆ – Dimetilsulfóxido deuterado
- DNP- 2,4-dinitrofenilolato
- DPP – Difenilfosfato
- ϵ – Coeficiente de absorvidade molar
- ESI – Espectrometria de ionização por *electrospray*
- EtPNPP – Etil-*para*-nitrofenilfosfato
- FO – ftalimidometiloxirano
- FOBMPA – N-ftaloil-N',N'-bis-(2-piridilmetil)1,3-diaminopropan-2-ol
- FOHBPA – N-ftaloil-N'-(2-hidroxibenzil)-N'-(2-piridilmetil)1,3-diaminopropan-2-ol
- GpdQ – Glicerofosfodiesterase
- H₂PhPy₂ – N-(2-hidroxibenzil)-N, N'-bis-(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol
- H₂Py₂Ph – N-(2hidroxibenzil)-N', N'-bis-(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol
- H₂PyPh – N-(2-hidroxibenzil)-N-(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol
- H₃Py₂Ph₂ – N, N'-bis-(2-hidroxibenzil)-N, N'-bis-(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol
- HBPA – N-(2-hidroxibenzil)-N-(2-piridilmetil)amina
- HBPPNOL – N, N-bis-(2-piridilmetil)-(1,3-diaminopropan-2-ol)

HEPES – ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanossulfônico
HPy₃ – N, N', N'-tris-(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol
HPy₄ – N, N, N', N'-tetraquis-(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol
IV – Espectroscopia no infravermelho
J – Constante de acoplamento
*K*_{cat} – Constante catalítica
*k*_m – Constante Michaelis-Menten
v – Estiramento
MES – ácido 2-(*N*-morfolino)-etanossulfônico
OpdA – agente degradante de organofosfatos
OPH – organofosforado hidrolase
PAP – Fosfatase ácida púrpura
PNPP – *para*-nitrofenilfosfato
RMN ¹³C – Ressonância magnética nuclear de carbono
RMN ¹H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RPE – Ressonância paramagnética eletrônica
τ - Parâmetro geométrico empregado em cristalografia de raios-X
UV-vis – Ultravioleta visível

RESUMO

O uso de agrotóxicos tem aumentado muito nas últimas décadas acarretando em problemas ambientais, levando até mesmo a intoxicação devido a exposição ambiental. Organofosfato é uma classe de composto químico utilizado como agrotóxicos e também tem sido utilizado como agente de guerra química, devido a sua alta toxicidade. Sendo assim, a busca por compostos capazes de degradar ou catalisar a degradação dos organofosforados em substâncias menos tóxicas tem um alto grau de relevância. Portanto, este trabalho visou a síntese, caracterização e avaliação de atividade de fosfatase de compostos de zinco(II) a partir de ligantes *N,O*-doadores simétricos e não simétricos. Foram sintetizados cinco ligantes binucleantes hexa e heptacoordenados contendo grupos quelantes piridínicos e/ou fenólicos ligados a unidade 1,3-diaminopropan-2-ol, sendo um deles inéditos. Os ligantes foram usados na síntese de complexos de zinco, resultando em seis compostos de zinco, sendo um mononuclear, quatro dinucleares e um tetranuclear. Os compostos apresentaram as seguintes composições: $[Zn_2(Py_4)(OAc)](ClO_4)_2$ (**1**), $[Zn_2(HPy_2Ph_2)(OAc)]ClO_4$ (**2**), $[Zn(HPy_3)](ClO_4)_2$ (**3**), $[Zn_4(Py_3)_2(OAc)_3](ClO_4)_3$ (**4**), $[Zn_2(Py_2Ph)(OAc)]ClO_4$ (**5**), $[Zn_2(PhPy_2)(OAc)]ClO_4$ (**6**). Com exceção do complexo (**1**), todos os demais são inéditos. Os compostos (**3**) e (**4**) tiveram suas estruturas moleculares caracterizadas por difração de raios X. Estudos cinéticos na faixa de pH 6-11 indicaram que apenas os compostos (**1**) e (**4**) foram ativos, sendo a maior velocidade observada em pH 8,5. Dados cinéticos obtidos em pH 8,5 mostraram que o composto (**1**) é mais ativo do que o composto (**4**). Investigação da atividade hidrolítica por RMN³¹P revelou que o composto (**1**) promove a dupla hidrólise do BDNPP, resultando em fosfato inorgânico. Já o composto (**4**) leva a formação apenas do monoéster DNPP. Foram isolados cristais do produto da reação do composto (**4**) com BDNPP. Os dados mostraram a obtenção de uma espécie tetranuclear contendo o monoéster DNPP (produto da hidrólise) ponte. Os dados aqui obtidos indicam que a hidrólise é facilitada em compostos contendo centros metálicos (Zn) mais ácidos e contendo ligante simétrico.

Palavras-chave: complexos, zinco, hidrólise, éster de fosfato, organofosforados.

ABSTRACT

The use of pesticides has increased continuously in recent decades causing environmental problems. Organophosphate compounds are used as pesticides and have been employed as chemical warfare agents as well. Thus, the search for catalysts able to promote organophosphate degradation into less toxic substances is of great relevance. Therefore, this work aimed the synthesis, characterization and evaluation of phosphatase activity of zinc(II) compounds containing symmetric and unsymmetric *N,O*-donors ligands. Five dinucleating hepta and hexadentate ligands containing pyridine and/or phenol chelating groups connected to 1,3-diaminepropan-2-ol were synthesized. The ligands were employed in the synthesis of zinc complexes, resulting in one mono-, four di- and one tetranuclear compound. The compounds had the following compositions: $Zn_2(Py_4)(OAc)](ClO_4)_2$ (**1**), $[Zn_2(HPy_2Ph_2)(OAc)]ClO_4$ (**2**), $[Zn(HPy_3)](ClO_4)_2$ (**3**), $[Zn_4(Py_3)_2(OAc)_3](ClO_4)_3$ (**4**), $[Zn_2(Py_2Ph)(OAc)]ClO_4$ (**5**), $[Zn_2(PhPy_2)(OAc)]ClO_4$ (**6**). Compounds (**2**)-(**6**) are new while compound (**1**) has been described previously. Compounds (**3**) and (**4**) had their molecular structures solved by X-ray diffraction. Kinetic studies showed that only compounds (**1**) and (**4**) were active in the 6.0 to 11 pH range. The best activity was observed at pH 8.5. NMR³¹P showed that complex (**1**) can promote the double hydrolysis of the diester BDNPP, resulting in inorganic phosphate. On the other hand, compound (**4**) induces only the hydrolysis of the diester to monoester. Monocrystals were isolated from the reaction between (**4**) and BDNPP. The X-ray analyses showed the formation of a tetranuclear species in which the BDNPP ester is bridging the Zn ions. This study indicates that the hydrolysis is facilitated in compounds containing more acidic zinc ions and containing symmetric ligands.

Keywords: complexes, zinc, hydrolysis, phosphate ester, organophosphates.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Ésteres de fosfatos: presença e importância

O fósforo é um elemento químico muito versátil, podendo apresentar diferentes estados de oxidação, tais como 0, 1+, 3+ e 5+. Além disso, pode ser encontrado naturalmente ligado a grupos orgânicos ou inorgânicos. O principal fator que leva a formação de compostos organofosforados de grande versatilidade é a habilidade que este elemento possui de formar ligações com átomos de oxigênio, enxofre, nitrogênio e halogênios (DELFINO, et al., 2009).

Compostos organofosforados são compostos orgânicos que contêm ligação fosforila (P=O) ou tiosfosforila (P=S), ligado a pelo menos um grupo orgânico. Eles são basicamente ésteres, amidas ou tióis derivados de ácidos fosfórico, fosfônico ou fosfínico (DELFINO, et al., 2009).

Segundo Gupta, existem pelo menos 13 grupos de compostos organofosforados, como podem ser observados na Figura 1 (apud DELFINO, et al., 2009).

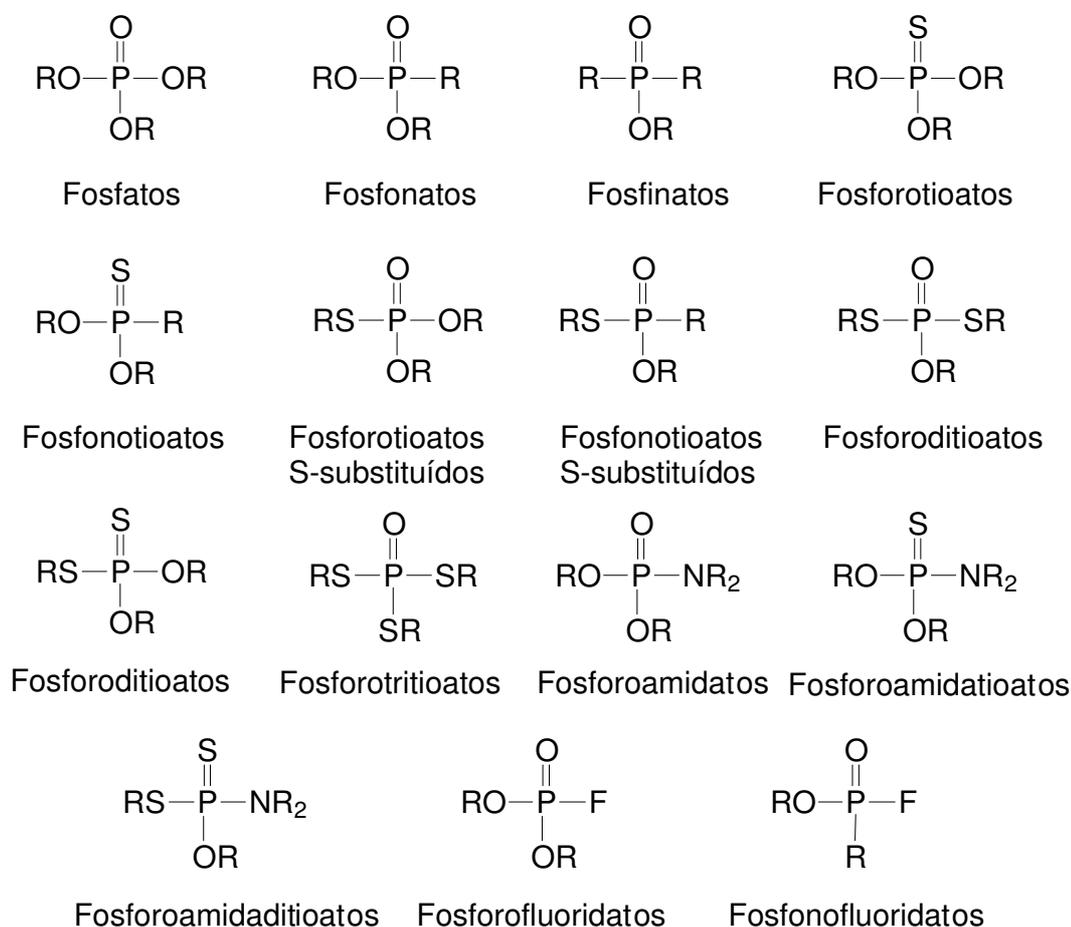
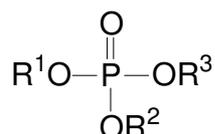


Figura 1. Tipos de compostos organofosforados (Adaptado de: DELFINO, et al., 2009).

Os organofosfatos podem ser mono, di ou triéster, dependendo do R ligado ao átomo de oxigênio. Quando houver apenas um grupamento alquil ou aril ligado ao átomo de oxigênio, os outros dois grupos serão, conseqüentemente, hidroxilas, resultando em um monoéster. No entanto, se houver substituição de 2 átomos de hidrogênio por grupos alquil e/ou aril, este será um diéster. Por fim, se não houver hidroxilas no composto e todo grupamento R for orgânico, teremos um triéster, conforme Figura 2 (DOMINGOS, et al., 2003).



R^1 = alquil ou aril, R^2 e R^3 = H: monoéster

R^1 e R^2 = alquil e/ou aril, R^3 = H: diéster

R^1 , R^2 , R^3 = alquil e/ou aril: triéster

Figura 2. Fórmula estrutural dos tipos de organofosfatos (Adaptado de: DOMINGOS, et al., 2003).

Os mono e diésteres ocorrem naturalmente, já os triésteres não (HADLER, et al., 2008). Os organofosfatos estão presentes no DNA e RNA, na forma de fosfodiésteres. Os ésteres de fosfato também são uma das principais formas de reserva de energia, podendo-se citar neste caso o ATP (adenosina trifosfato), a fosfocreatina, e o fosfoenolpiruvato. Além disso, muitos metabólitos intermediários são ésteres de fosfato, fosfato ou pirofosfato. Tais fatos revelam que essa classe de composto tem uma elevada importância biológica. Na Tabela 1 pode-se observar alguns dos fosfatos de relevância biológica (WESTHEIMER, 1987).

Os ésteres de fosfatos tem grande relevância bioquímica atribuída ao fato da sua grande inércia do ponto de vista da hidrólise. O tempo de meia-vida estimado para hidrolisar uma ligação fosfodiéster no DNA, em pH neutro à 25 °C, é de 130.000 anos. Já no caso do RNA, este sofre hidrólise mais rapidamente, quando comparado ao DNA, sendo o tempo de meia-vida estimado em 4 anos, sob as mesmas condições de pH e temperatura descritos acima (HEGG e BURSTYN, 1998).

O principal motivo para a resistência desses sistemas à hidrólise, está na repulsão entre o esqueleto carregado negativamente e os potenciais nucleófilos (HEGG e BURSTYN, 1998).

Tabela 1. Exemplos de fosfatos presentes em sistemas vivos. (Adaptado de: WESTHEIMER, 1987).

Fosfatos	Derivado de ácido	
DNA	Diéster de ácido fosfórico	
RNA	Diéster de ácido fosfórico	<p>X= H, DNA X= OH, RNA</p>
ATP	Anidrido de ácido fosfórico	
Fosfocreatina	Amida de ácido fosfórico	
Fosfoenolpiruvato	Enol-éster de ácido fosfórico	
Frutose 1,6-difosfato	Éster de ácido fosfórico	
Glicose 6-fosfato	Éster de ácido fosfórico	

Contudo, essa estabilidade na ligação de éster de fosfato também pode representar um problema para o sistema biológico. Por exemplo, se for necessário destruir um DNA que sofreu uma mutação, isso teria que ser realizado com uma

velocidade muito maior. Felizmente, na natureza, existe uma classe de enzimas denominadas hidrolases, que são enzimas capazes de catalisar a quebra de ligações covalentes através da reação com água, quando as mesmas catalisam a quebra da ligação envolvendo algum tipo de grupo fosfato, são chamadas especificamente de fosfatases (HEGG e BURSTYN, 1998).

Como já mencionado acima, entre os três tipos de ésteres de fosfato existentes, os mono e diésteres de fosfato são encontrados em sistemas naturais e fazem parte de muitos processos bioquímicos. Porém os triésteres não ocorrem naturalmente, mas são utilizados na agricultura, como agrotóxicos e como agentes de guerra química (HADLER, et al., 2008).

O uso de agrotóxicos é muito elevado em todo o mundo, sendo que o Brasil, a partir de 2008 superou os Estados Unidos, passando a ocupar o primeiro lugar no ranking de consumo mundial dos mesmos. Em 2011, os gastos com agrotóxicos, no Brasil, chegaram a R\$ 14 bilhões. Atualmente, a agricultura brasileira é a responsável pelo consumo de aproximadamente 20% dos agrotóxicos produzidos mundialmente, tendo crescido 190% entre 2000 e 2010, enquanto o mercado mundial desses produtos cresceu 93% (ASSAD, 2012). No Brasil os herbicidas são os mais utilizados, em 2012, este representou 62,7% dos agrotóxicos consumidos na agricultura brasileira, em seguida estão os inseticidas (12,6%) e fungicidas (7,8%) (IBGE, 2015). Sendo os compostos organofosforados pertencentes a classe dos inseticidas.

Os agrotóxicos são divididos em grupos, dependendo de sua ação e ao grupo químico pertencente. Dentre as várias classificações, há o grupo dos organofosforados que fazem parte dos inseticidas, sendo estes derivados do ácido fosfórico, do ácido tiofosfórico ou do ácido ditiofosfórico (DACOSTA, et al., 2007).

Os organofosforados além de serem usados como pesticidas, também já foram utilizados como agentes de guerra química (DELFINO, et al., 2009, GAHAN, et al., 2014). Há relatos que o Iraque utilizou o “sarin” e o gás mostarda contra a aldeia de Birjinni (1988). O “sarin” também foi empregado em atentados terroristas realizados nas cidades japonesas Matsumoto (1994) e Tóquio (1995), além de outros casos não confirmados (DELFINO, et al., 2009). As Figuras 3 e 4 mostram as estruturas de alguns desses compostos usados como pesticida e agentes de guerra química, respectivamente (GAHAN, et al., 2014).

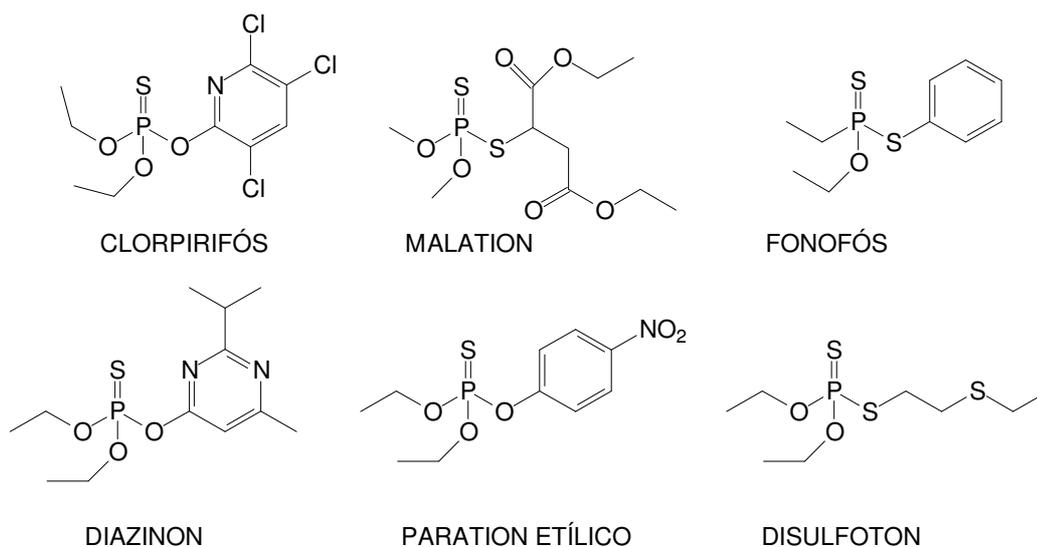


Figura 3. Compostos organofosforados empregados como pesticidas (Adaptado de: GAHAN, et al., 2014).

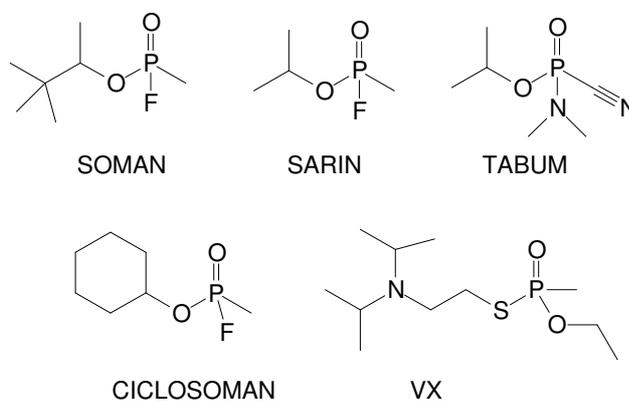


Figura 4. Compostos organofosforados usados como agentes de guerra (Adaptado de: GAHAN, et al., 2014).

O uso prolongado e muito difundido de pesticidas organofosforados na agricultura tem contribuído não só para o aumento da produção agrícola, mas também para problemas ambientais relacionados com o escoamento e subsequente contaminação de fontes aquáticas, além de intoxicação resultante de exposição acidental (MIRAMS, et al., 2008). Estima-se que milhares de pessoas morrem ou sofrem intoxicações por ano por causa de pesticidas organofosforados (DAUMANN, et al., 2014, JEYARATNAM, 1990).

Os organofosforados têm ação inibitória da atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) (PATRICK, 1995). A acetilcolina (ACh) é um neurotransmissor essencial nas sinapses neuromusculares (sinapses colinérgicas). Esse neurotransmissor é produzido no axônio terminal (região terminal dos neurônios), sendo armazenado em vesículas sinápticas. Quando chega um sinal nervoso, a acetilcolina é liberada e atravessa a fenda sináptica e liga-se ao receptor

colinérgico, presentes no próximo neurônio. A ACh ao interagir com esses receptores, regenera o impulso nervoso, levando a continuidade da transmissão. Após esse processo, é necessária a interrupção da interação da ACh com o receptor, para que não haja excesso de transmissão nervosa, evitando problemas de funcionamento do corpo. Esta interrupção é realizada pela AChE, presente em nosso organismo. Esta enzima catalisa a hidrólise da acetilcolina em colina e ácido acético, conforme o esquema presente na Figura 5 (PATRICK,1995, PETRONILHO, et al., 2011, SOLOMONS e FRYHLE, 2012, GAHAN, et al., 2014).

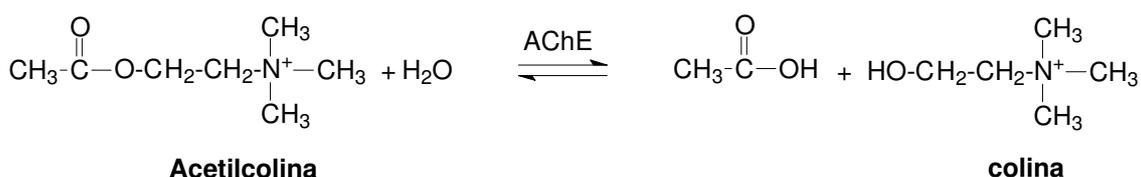


Figura 5. Esquema da reação de hidrólise da acetilcolina, catalisada pela acetilcolinesterase (AChE).

Os organofosforados inibem a ação da AChE, provocando um acúmulo de ACh, o qual gera um colapso do sistema nervoso central, causando perda do controle muscular, convulsões e morte por parada cardiorrespiratória (PETRONILHO, et al., 2011).

Portanto, a hidrólise de compostos organofosforados tem sido alvo de pesquisas recentes (MIRAMS, et al., 2008) o que inclui o emprego de enzimas e de compostos sintéticos capazes de promoverem a clivagem hidrolítica dos mesmos (GAHAN, et al., 2014).

Abaixo serão discutidas três formas diferentes de hidrólise: hidrólise espontânea, hidrólise enzimática e hidrólise catalisada por compostos de coordenação.

1.1.1. Hidrólise espontânea

Hidrólise é uma reação química em que há a quebra de uma molécula promovida pela água (SOLOMONS e FRYHLE, 2005).

A hidrólise espontânea corresponde à hidrólise na ausência de catalisador, seja ele natural ou sintético. A hidrólise espontânea de ésteres de fosfato pode ocorrer em diferentes faixas de pH, sendo dependente do tipo de éster em questão (monoéster, diéster ou triéster).

Bunton e colaboradores estudaram a hidrólise de diferentes tipos de ésteres de fosfato, e através de experimentos perceberam que a substituição nucleofílica pode ocorrer basicamente por dois mecanismos: (a) clivagem da ligação P-O, quando o nucleófilo ataca o átomo de fósforo. Este mecanismo ocorre geralmente em valores de pH mais elevados, no qual o grupo de saída é o álcool ou (b) na ligação C-O, em que o átomo de carbono da ligação P-O-C do éster é o eletrófilo, e todo grupo fosfato é substituído pelo nucleófilo. Esta via é favorecida em valores de pH ácidos (abaixo de 1,5), onde o grupo de saída é o ácido fosfórico neutro (Figura 6) (BUNTON, et al., 1958, DOMINGOS, et al., 2003).

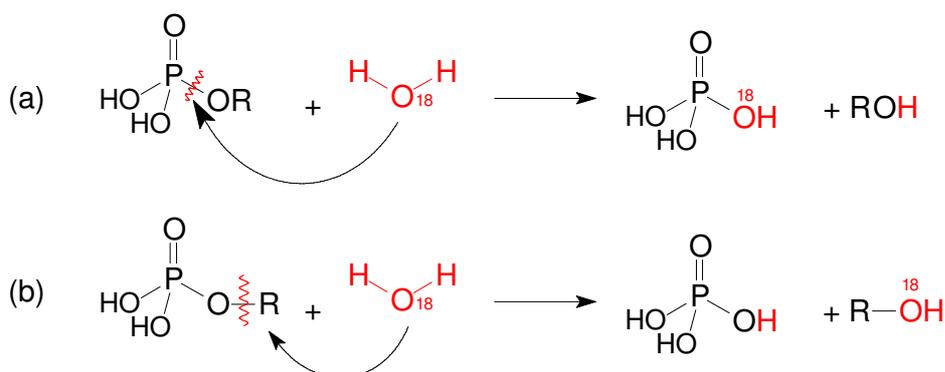


Figura 6. Esquema representativo das duas vias possíveis de hidrólise espontânea de ésteres de fosfato.

Os mecanismos para a hidrólise de ésteres de fosfatos através da clivagem da ligação P-O, tem sido considerado análogo aos mecanismos de substituição do carbono tetraédrico (S_N1 ou S_N2). Porém, desde 1989 a IUPAC publicou um documento com novas recomendações para a representação simbólica de tais mecanismos. Sendo assim, o mecanismo S_N2 é atualmente representado por A_ND_N enquanto o S_N1 é $D_N + A_N$. Nesta nova representação o termo A significa associação (formação de ligação) e o termo D significa dissociação (quebra de ligação) (BARBOSA e VELOSO, 1994, DOMINGOS, et al., 2003).

No diagrama More O'Ferrall-Jencks, visualizado na Figura 7, os mecanismos (I) e (II) ocorrem em duas etapas. Sendo o mecanismo (I) classificado como associativo ($A_N + D_N$, adição e eliminação), na primeira etapa ocorre o ataque nucleofílico no átomo de fósforo tetraédrico, gerando um intermediário pentacoordenado com geometria bipirâmide trigonal (fosforano), na segunda etapa o grupo de saída é eliminado. Já o mecanismo (II) é considerado dissociativo ($D_N + A_N$), sendo que na primeira etapa há a eliminação do grupo de saída, gerando o intermediário metafosfato, que na etapa seguinte sofre um ataque do nucleófilo. O mecanismo (III)

chamado de concertado ($A_N D_N$), ocorre em uma única etapa, na qual o ataque nucleofílico e a eliminação do grupo de saída ocorrem concomitantemente, passando por um estado de transição (ORTH, 2011, WANDERLIND, et al., 2014).

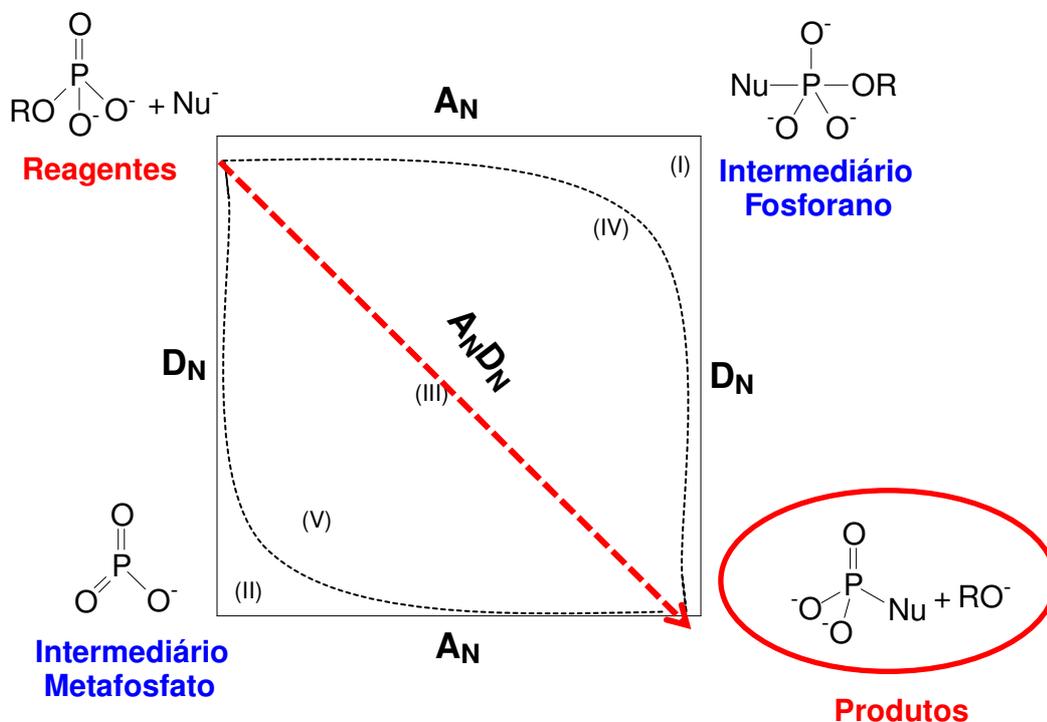


Figura 7. Diagrama de More O'Ferrall-Jencks para reações de substituição nucleofílica em ésteres de fosfato, para um monoéster. De acordo com a nomenclatura IUPAC, A_N , D_N e $A_N D_N$ referem-se às etapas associativa, dissociativa e concertada, respectivamente (Adaptado de: WANDERLIND, et al., 2014).

O diagrama ainda mostra dois caminhos para a reação (IV e V), que não passam por intermediários, ou seja, havendo variação na sincronicidade para a formação do estado intermediário. Em (IV) a formação da ligação com o nucleófilo ocorre antecipadamente a quebra da ligação com o grupo de saída, sendo considerada uma via concertada associativa, enquanto em (V) é considerada uma via concertada dissociativa, visto que a quebra da ligação com o grupo de saída é favorecida (ORTH, 2011, WANDERLIND, et al., 2014).

Existem outros estudos com propostas mecanísticas diferentes para a hidrólise espontânea de ésteres de fosfato, mas isso é aceitável, pois a hidrólise depende do grupo alquil/aril do éster, que é o grupo de saída. Um outro fator que influencia é a espécie predominante no meio, que depende do pH. Por exemplo, o monoéster pode ser encontrado em três formas diferentes, na forma neutra, monoaniônica ou dianiônica, dependendo do pH do meio. Porém, nota-se uma tendência dos monoésteres de fosfatos seguirem a via concertada de caráter dissociativo (V)

enquanto que os diésteres de fosfatos geralmente seguem a via concertada de caráter associativo (IV). Os triésteres também preferem as vias associativas; quando o triéster apresenta pelo menos 1 grupo aril, percebe-se que a via é associativa e ocorre em duas etapas (ORTH, 2011, WANDERLIND, et al., 2014).

A maioria dos estudos é focado no mecanismo para a clivagem da ligação P-O do éster de fosfato, visto que acima de pH 1,5, a hidrólise processa-se preferencialmente pela quebra desta ligação. Além disso, a maior parte das reações enzimáticas ocorre através da quebra da ligação P-O.

1.1.2. Hidrólise enzimática

A hidrólise espontânea de ésteres de fosfato é muito lenta quando comparada a hidrólise catalisada por enzimas ou compostos de coordenação. Por exemplo, o tempo de meia vida para reação espontânea de hidrólise do difenilfosfato é de 180 anos, a 100 °C (DOMINGOS, et al., 2003). A hidrólise espontânea do pesticida paration metílico, composto que apresenta certa toxicidade frente ao sistema nervoso humano, é de 40 dias (pH=9,0) (RAV-ACHA, et al., 2007). Tais dados indicam que a hidrólise espontânea do DNA e RNA, por exemplo, também deve apresentar uma velocidade de clivagem muito lenta ($t_{1/2} = 130.000$ e 4 anos, respectivamente). Entretanto, não é isso que se observa na prática. Em sistemas biológicos, a clivagem de ésteres de fosfato ocorre em frações de segundo. Tal fenômeno é possível devido a ação de enzimas denominadas de fosfatases, as quais pertencem a classe das hidrolases. (TSUBOUCHI e BRUICE, 1995).

As fosfatases são importantes numa ampla variedade de processos bioquímicos que envolvem a hidrólise da ligação éster de fosfato. Essas enzimas podem ser divididas em três classes diferentes: mono-, di-, ou triesterases. As fosfatases ácidas púrpura (PAPs) e proteínas fosfatases serina/treonina são exemplos de enzimas que clivam monoéster de fosfato, pertencendo assim, a classe das monoesterase (HADLER, et al., 2008). As responsáveis pela clivagem de diéster incluem 3,5-exonuclease e 5-nucleotidase e, recentemente, observou-se que as PAPs também apresentaram atividade de diesterase. As triesterases, fosfatases que clivam triésteres de fosfatos, são enzimas presentes nas *Pseudomas diminuta* (PTE) e *Agrobacterium radiobacter* (OpdA) (HADLER, et al., 2008). Sugere-se que no processo de evolução, estas bactérias desenvolveram enzimas capazes de clivar triésteres de fosfato, os quais não ocorrem naturalmente. Tal processo se deve a

contínua exposição das mesmas a pesticidas organofosforados, já que os triésteres de fosfato estão presentes em vários pesticidas (HADLER, et al., 2008). As fosfatases podem ser enzimas conjugadas contendo metais (holoenzimas), nas quais estão presentes a parte proteica (apoenzima) juntamente com a parte não proteica (co-enzima), ou simplesmente apoenzimas, nas quais só estão presentes a parte proteica.

Um exemplo de apoenzima que é considerada uma fosfatase é a fosfatase dependente de cisteína (CDP), cujo mecanismo de ação é mostrado na Figura 8. O processo catalítico envolve a formação do intermediário fosfocisteína. O nucleófilo presente na cisteína livre é a sulfidril carregada negativamente, a qual ataca o átomo de fósforo, formando uma ligação com este átomo, o que leva a posterior ruptura da ligação P-O do éster da tirosina. O intermediário fosfocisteína formado é em seguida hidrolisado por uma molécula de água, regenerando assim o local ativo para uma outra reação de fosforilação (VELDERS, et al., 2014).

Um grande número de fosfatases possuem íons metálicos em seus sítios ativos, sendo chamadas de metalofosfatases ou metalofosfoesterases. As metalofosfatases podem ser di e trinucleares (fosfolipase C e fosfatase alcalina) (GAHAN, et al., 2014, MITIC, et al., 2006, SCHENK, et al., 2012).

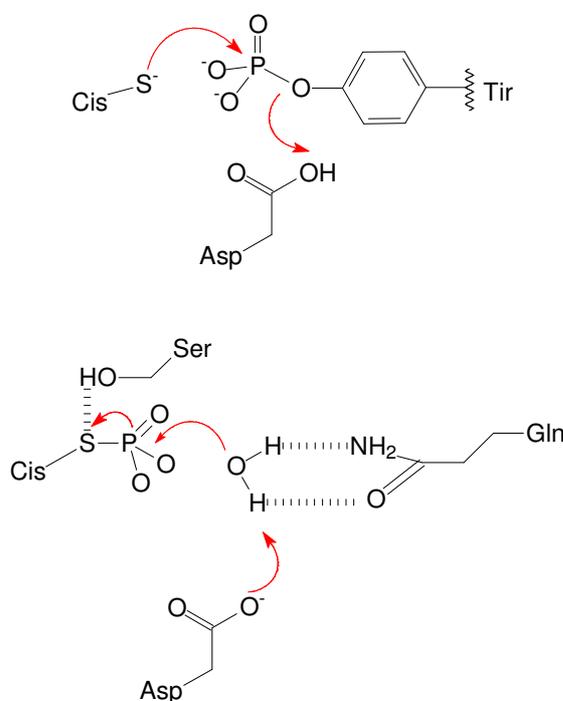


Figura 8. Proposta mecanística para clivagem hidrolítica de éster de fosfato promovida pela CDP (VELDERS, et al., 2014).

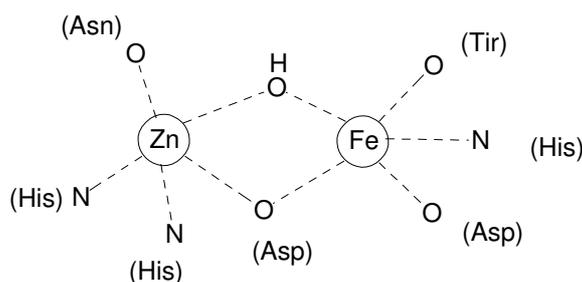
Na Tabela 2 são representadas algumas fosfatases dinucleares, com seus respectivos sítios metálicos, funções e motivo para pesquisa.

Tabela 2. Exemplos de fosfatases (GAHAN, et al., 2014).

Enzima	Composição do íon metálico	Função biológica	Incentivo a pesquisa
Glicerofosfodiesterase (GpdQ)	Fe(II)-Zn(II), Co(II)-Co(II), Mn(II)-Mn(II), Cd(II)-Cd(II)	Clivagem hidrolítica da ligação 3'-5'-fosfodiéster de glicerofosfodiéster	Potencial biorremediador
Fosfatase ácida púrpura (PAP)	Fe(III)-Fe(II), Fe(III)-Mn(II), Fe(III)-Zn(II)	Metabolismo ósseo (animais) e captação de fosfato (plantas)	Alvo para drogas antiosteoporose
Fosfotriesterase (OpdA, OPH)	Co(II)-Co(II), Mn(II)-Mn(II), Cd(II)-Cd(II), Fe(II)-Zn(II) Zn(II)-Zn(II)	Hidrólise de organofosfatos	Potencial biorremediador

Uma enzima muito estudada é a PAP. As PAPs pertencem à família de metalo-hidrolase binuclear. Os papéis fisiológicos das PAPs de mamíferos estão relacionados com transporte de ferro, produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), e principalmente aumento da reabsorção óssea. (SCHENK, et al., 2013).

O sítio binuclear das PAPs na forma ativa é heterovalente, sendo Fe(III)-M(II), onde M= Fe, Zn ou Mn. A Figura 9 mostra o sítio ativo da PAP, no qual o M(II) é o zinco. O sítio do zinco encontra-se coordenado a asparagina, a duas histidinas, a uma ponte aspartato e a uma ponte hidroxilo, as quais conectam este sítio ao sítio de ferro (III), que está coordenado também a um grupo aspartato, um tirosina e um histidina (SCHENK, et al., 2013).

**Figura 9.** Representação do sítio ativo de PAP com sítio ativo Fe(III)-Zn(II) (Adaptado de SCHENK, et al., 2013).

Acredita-se que há um mecanismo básico para catálise da clivagem hidrolítica das ligações de éster de monofosfato. Um modelo para o mecanismo aceito é apresentado na Figura 10 (SCHENK, et al., 2013).

Na fase inicial do ciclo catalítico o substrato interage com a enzima na segunda esfera de coordenação por ligação de hidrogênio (Figura 10, etapa **a**). Na etapa **b** do ciclo ocorre a coordenação do substrato ao metal, o que desloca a densidade eletrônica do átomo de fósforo em direção ao oxigênio, aumentando a eletrofilicidade do átomo de fósforo. Nas etapas seguintes, **c** e **d**, a ponte hidroxila (μ -OH) atua como nucleófilo, atacando o átomo de fósforo, forçando o fósforo a liberar o grupo OR (SCHENK, et al., 2013).

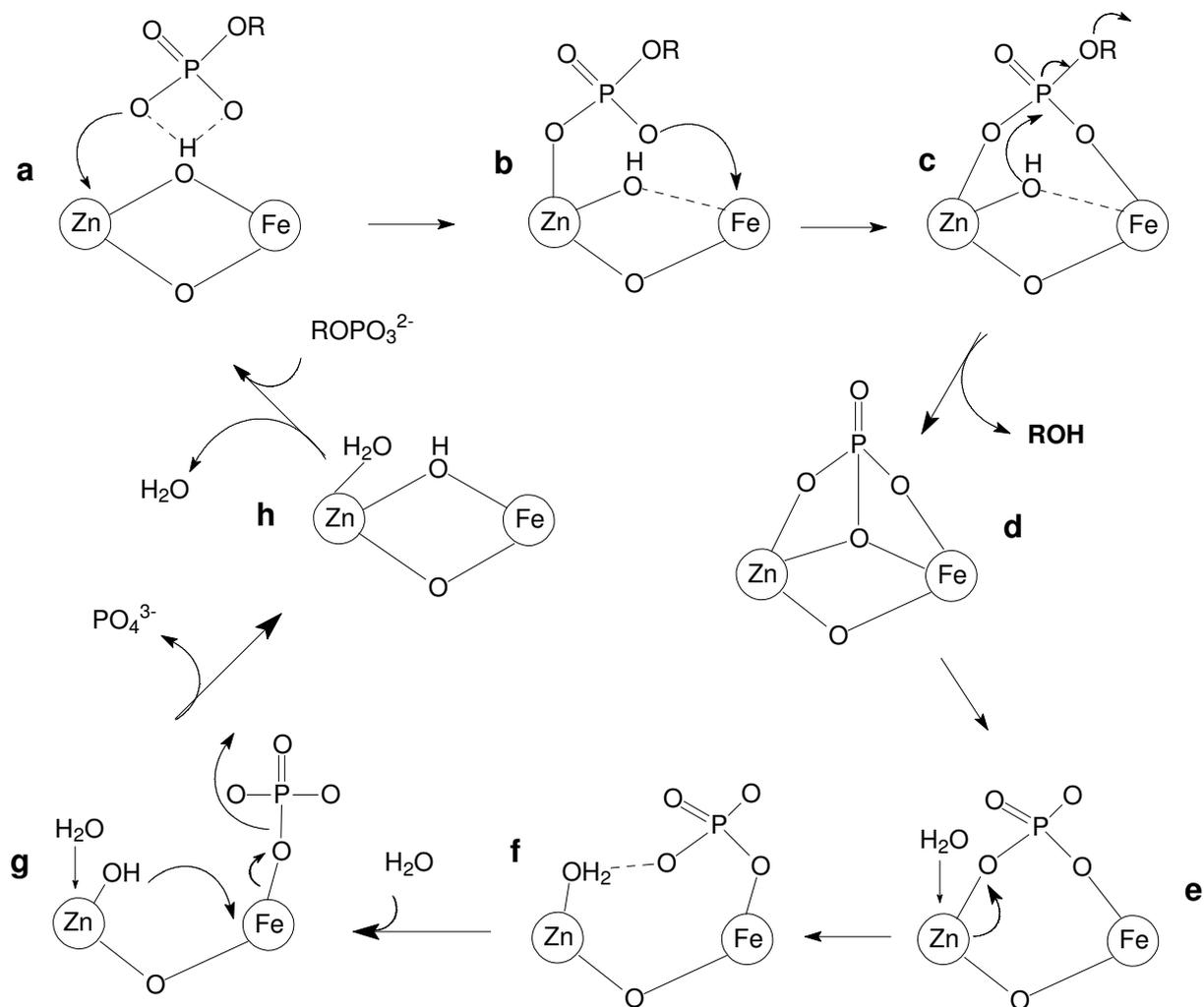


Figura 10. Proposta mecanística para reação de hidrólise promovida pela PAP (Adaptado de SCHENK, et al., 2013).

O passo menos entendido do ciclo catalítico é a regeneração do estado de repouso da enzima, que requer a remoção do grupo fosfato e, se a ponte (μ -OH) hidroxila atua como nucleófilo, a formação dessa ponte. Uma sequência plausível é

retratada nas etapas **e-h**, onde o fosfato bidentado torna-se monodentado, facilitando a incorporação de uma molécula de água desprotonada que interage com o centro Fe^{III} , regenerando assim a ponte hidroxio. A regeneração da ponte hidroxio enfraquece a ligação fosfato- Fe^{III} , fazendo com que esse grupo seja liberado e o sítio ativo retorne ao seu estado de repouso (SCHENK, et al., 2013).

A enzima OpdA (agente degradante de organofosfato), proveniente da *Agrobacterium radiobacter*, é uma fosfotriesterase, capaz de degradar organofosfatos altamente tóxicos provenientes de pesticidas e agentes de guerra, transformando-os em compostos menos tóxicos (ELY, et al., 2010).

O sítio ativo da OpdA pode ser observado na Figura 11. O sítio α , pentacoordenado, encontra-se ligado a duas histidinas e um aspartato, uma ponte hidroxio e outra carboxilato da lisina conectam o sítio α ao β , o último é hexacoordenado, completando suas ligações com duas moléculas de água e duas histidinas (GAHAN, et al., 2014).

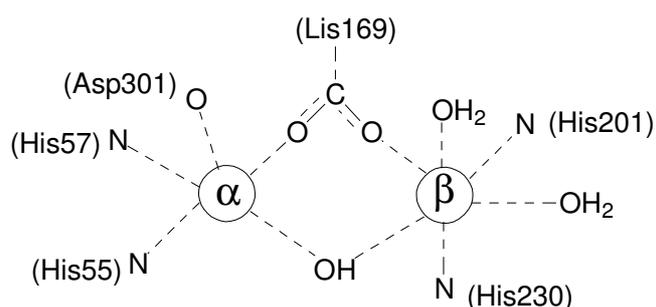


Figura 11. Representação do sítio ativo da OpdA. PDB número 2D2G. $\alpha=\beta= \text{Co}^{2+}$. (Adaptado de GAHAN, et al., 2014).

As fosfotriesterases são consideradas enzimas promíscuas, pois hidrolisam uma grande variedade de substratos. Esta promiscuidade catalítica é dependente do tipo de íon metálico presente no sítio ativo e do pH da reação. O sítio pode ser heterodinuclear, Fe(II)-Zn(II) , ou homodinuclear de Co(II)-Co(II) ou Zn(II)-Zn(II) (ELY, et al., 2010).

A proposta mecanística para $\text{Zn}_2\text{-OpdA}$ e $\text{Cd}_2\text{-OpdA}$ são iguais. Na Figura 12 pode-se observar que quando o substrato se coordenar ao sítio β , a ponte hidroxio (ou aquo) torna-se pseudo-monodentada. Com sua coordenação apenas no sítio α , esta unidade tem sua nucleofilicidade aumentada, facilitando assim, a hidrólise do substrato (ELY, et al., 2010).

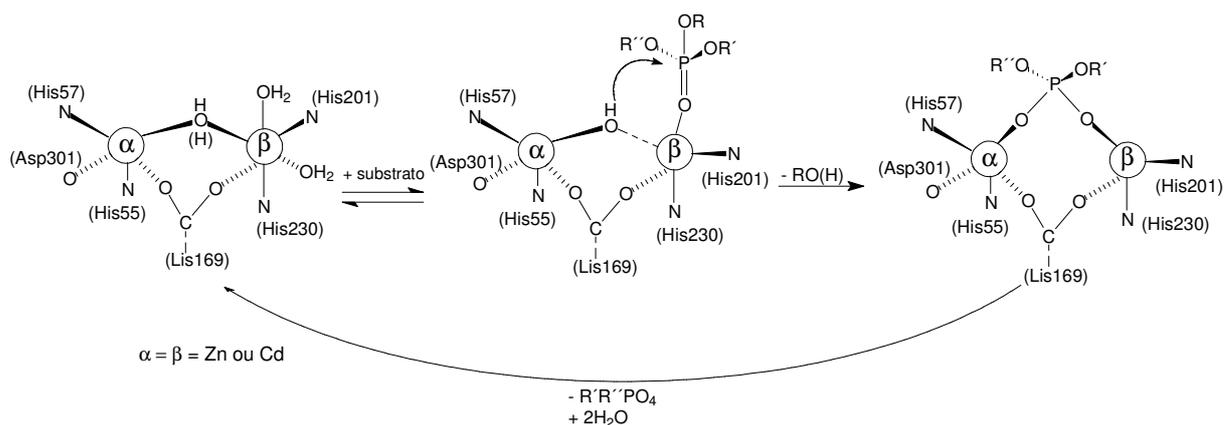


Figura 12. Proposta mecânica para $\text{Zn}_2\text{-OpdA}$. $\alpha = \beta = \text{Zn}^{2+}$ ou Cd^{2+} . (Adaptado de ELY, et al., 2010).

Um tipo de enzima OpdA já está sendo usada comercialmente na Austrália pelas empresas CSIRO e OricaWatercare, com o nome comercial de Landguard™, como biorremediador na agricultura (GAHAN, et al., 2014).

O produto foi testado na hidrólise do clorpirifós, cujos produtos originados foram ácido dietiltiofosfórico e 3,5,6-tricloropiridin-2-ol (TCP), de acordo com a Figura 13, sendo esses dois produtos considerados menos tóxicos que o pesticida. A dose recomendada é de 1 g/100 L de água para o tratamento em 3 horas, com finalidade de se atingir uma redução de 99,99% na concentração de organofosforados (SCOTT, 2012).

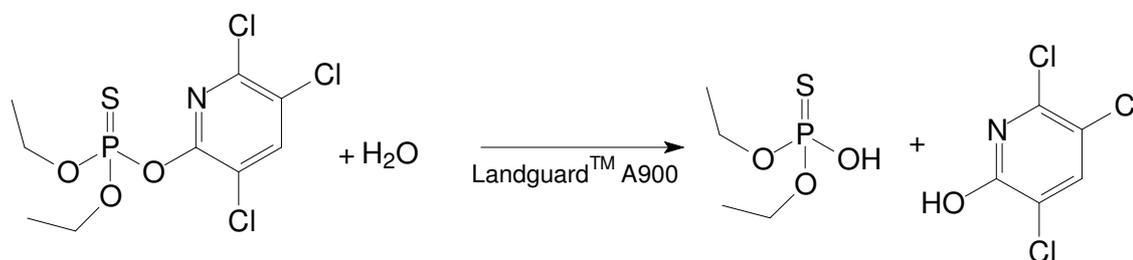


Figura 13. Esquema reacional da hidrólise do clorpirifós, catalisada pelo Landguard™ A900.

A enzima glicerofosfodiesterase (GpdQ) proveniente da *Enterobacter aerogenes* é um promissor biorremediador pois tem a capacidade de degradar alguns pesticidas organofosforados e certos produtos originados da hidrólise de agentes de guerra química (MIRAMS, et al., 2008).

Em 1970, Gerlt e colaboradores purificaram a enzima GpdQ e relataram a habilidade desta em degradar diversos diésteres de fosfato estáveis (GAHAN, et al., 2014). O substrato natural é o glicerol-fosfoetanolamina, que é hidrolisado em glicerol-3-fosfato e etanolamina, conforme Figura 14 (GAHAN, et al., 2014, LARSON, et al., 1983, OLLIS, et al., 2007). Mas ela também apresenta atividade frente a

outros substratos, tais como mono e triésteres de fosfato e tiofosfatos (GAHAN, et al., 2014).

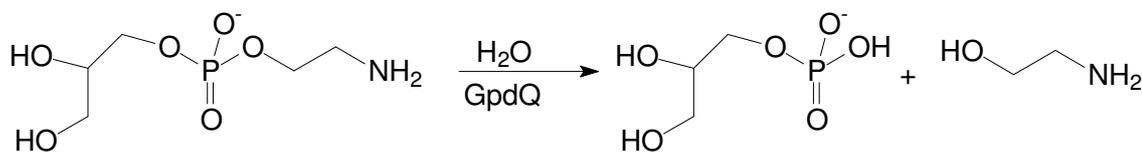


Figura 14. Substrato natural hidrolisado pela GpdQ (Adaptado de: GAHAN, et al., 2014, LARSON, et al., 1983, OLLIS, et al., 2007).

A proteína possui uma estrutura hexamérica composta por um trímero de dímeros. O seu sítio ativo possui dois íons metálicos, sendo um hexacoordenado (sítio α) e outro pentacoordenado (sítio β). O sítio α está coordenado a duas histidinas, um aspartato terminal monodentado, uma molécula de H_2O , a uma ponte aspartato e a uma ponte hidroxilo, as quais conectam este sítio ao β , cuja coordenação é completada por dois resíduos de histidina e um de asparagina (Figura 15). Em repouso, a enzima apresenta apenas o sítio alfa ocupado por metal, cuja identidade parece ser $Fe(II)$. Entretanto, a enzima se mostra ativa na presença dos íons $Co(II)$, $Zn(II)$, $Fe(II)$, $Mn(II)$ e $Cd(II)$ (GAHAN, et al., 2014, HADLER, et al., 2009).

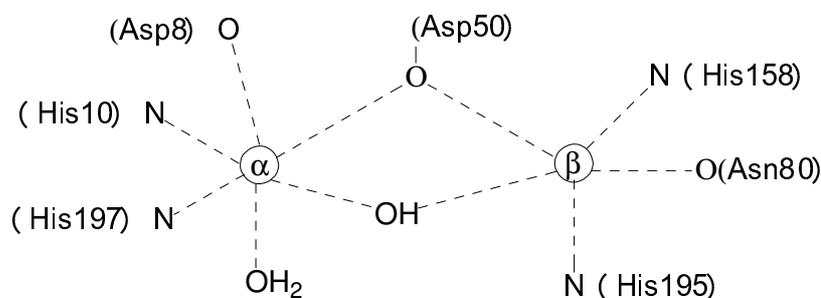


Figura 15. Representação do sítio ativo da GpdQ. PDB número 3D03. $\alpha=\beta=Co^{2+}$. (Adaptado de: HADLER, et al., 2009).

Estudos do mecanismo de ação, variações na estrutura geométrica do sítio ativo e na sua densidade eletrônica tem sido realizados utilizando principalmente técnicas espectroscópicas como o dicroísmo circular magnético (DCM). Tais estudos realizados com a $Co(II)_2$ -GpdQ revelaram dois sítios metálicos distintos na enzima, um hexacoordenado, com alta afinidade pelo éster de fosfato e outro pentacoordenado, com baixa afinidade. Tais investigações sugerem que quando em repouso, a GpdQ possui apenas um íon metálico no sítio ativo (sítio α), conforme a observação de uma única banda típica de sítio metálico de Co^{II} hexacoordenado no

espectro de DCM (495 nm). Na Figura 16, encontra-se a proposta mecanística para a hidrólise promovida pela GpdQ (GAHAN, et al., 2014, HADLER, et al., 2008, HADLER, et al., 2009).

Após a ligação com o substrato, o estudo revelou que ocorre um rápido rearranjo promovendo a formação do sítio binuclear de Co^{II} , sendo um sítio penta e o outro hexacoordenado ($\text{E}_\beta \cdot \text{S}$), como foi observado no espectro de DCM, no qual houve o surgimento de uma banda próximo a 574 nm, típica de Co^{II} pentacoordenado. No espectro de DCM, observou-se que na presença do substrato, há um pequeno deslocamento, de aproximadamente 10 nm, demonstrando a interação do metal presente no sítio β com o fosfato (GAHAN, et al., 2014).

Através do espectro de DCM, foi proposto que a ligação da Asn_{80} com o sítio β é rompida após a ligação com o substrato ($\text{E}_\beta \cdot \text{S}$). Em seguida, um $\text{OH}^-/\text{H}_2\text{O}$ terminal atua como nucleófilo, sendo a coordenação entre o sítio β e o produto desfeita, resultando novamente na formação do sítio mononuclear, sendo esta a forma relaxada da enzima (GAHAN, et al., 2014, HADLER, et al., 2008, HADLER, et al., 2009).

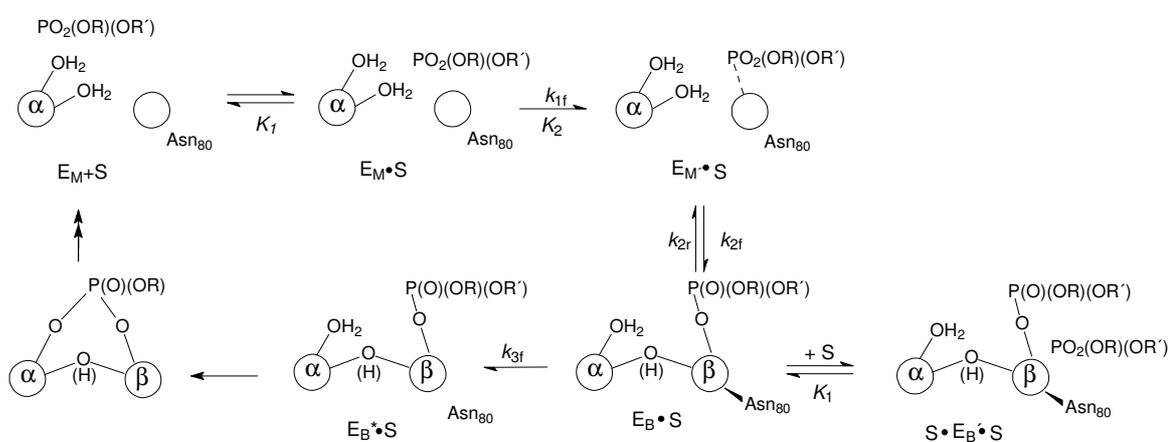


Figura 16. Proposta de mecanismo de hidrólise de éster de fosfato pela GpdQ (HADLER, et al., 2009).

A confirmação da formação do sítio binuclear na presença do substrato foi baseada no espectro de RPE (Ressonância Paramagnética Eletrônica) da enzima contendo manganês ($\text{Mn(II)}_2\text{GpdQ}$). A RPE revelou, ainda, que os valores de K_d para os sítios α e β foram de 29 e 344 μM , respectivamente, na ausência do fosfato. Na presença do fosfato, houve um aumento significativo na afinidade do sítio β ($K_d = 56 \mu\text{M}$). Quando o resíduo Asn_{80} é substituído por um aspartato, a afinidade deste sítio aumenta, resultando em um sítio binuclear, após a adição de dois equivalentes de Co^{II} à apoenzima. Porém, a atividade enzimática foi prejudicada, levando a

proposta de que a flexibilidade da coordenação da Asn₈₀ ao centro metálico é importante para a atividade enzimática (GAHAN, et al., 2014).

Esses trabalhos utilizaram como substratos os sais de para-nitrofenilfosfato (PNPP) bis-(cicloexilamônio), etil-para-nitrofenilfosfato (EtPNPP) de sódio (HADLER, et al., 2008) e bis(para-nitrofenil)fosfato (BPNPP) (Figura 17). O estudo da atividade enzimática foi realizado por espectroscopia eletrônica no UV-Vis, através do monitoramento da formação do produto p-nitrofenolato em 405 nm (HADLER, et al., 2008, HADLER, et al., 2009).

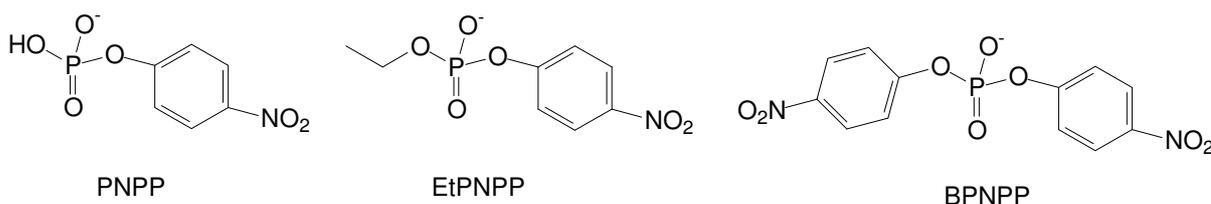


Figura 17. Ésteres de fosfatos usados no estudo cinético (Adaptado de: GAHAN, et al., 2014).

1.1.3. Hidrólise de ésteres de fosfato catalisada por compostos de coordenação

As informações apresentadas acima revelam a importância do estudo de metaloenzimas com atividade de fosfatase. Por outro lado, existem estudos que buscam a síntese de compostos com atividade semelhante a destas fosfatases, sendo estes denominados de compostos miméticos. Trabalhar com compostos miméticos tem vantagens em relação ao trabalho com enzimas, pois muitas vezes é mais fácil estudar as características estruturais e mecanísticas de sistemas menores e mais simples, mesmo que o sistema biomimético apresente taxa de hidrólise menor do que o sistema natural (BUCHHOLZ, et al., 2008).

A partir de 1938, foi demonstrado que hidróxido de lantânio, de cério entre outros, são capazes de catalisar reações de hidrólise de ésteres de fosfato (BUTCHER e WESTHEIMER, 1955). Um desses trabalhos, foi o realizado por Butcher e Westheimer, no qual foi usado um catalisador heterogêneo contendo hidróxido de lantânio. Desde então, muitos trabalhos vêm sendo realizados. Neste tópico, serão apresentados trabalhos utilizando metais como Mn, Fe, Co, Cu, Zn e Cd com diferentes ligantes, os quais foram testados como catalisador na hidrólise de alguns ésteres de fosfato.

Um complexo de cobre muito estudado foi o Cu([9]aneN₃)Cl₂, cuja estrutura é apresentada na Figura 18. Este complexo teve sua atividade catalítica testada na

hidrólise do bis(2,4-dinitrofenil)fosfato (BDNPP) e do EtPNPP (HEGG e BURSTYN, 1998).

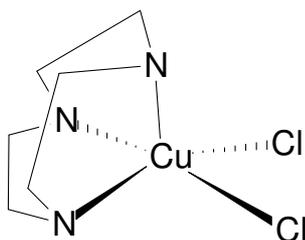


Figura 18. Estrutura do complexo de cobre(II), $\text{Cu}([\text{9]aneN}_3)\text{Cl}_2$ (HEGG e BURSTYN, 1998).

Em água, os cloretos são hidrolisados, havendo um equilíbrio químico entre as espécies, conforme a Figura 19. As espécies presentes no equilíbrio tiveram suas concentrações determinadas.

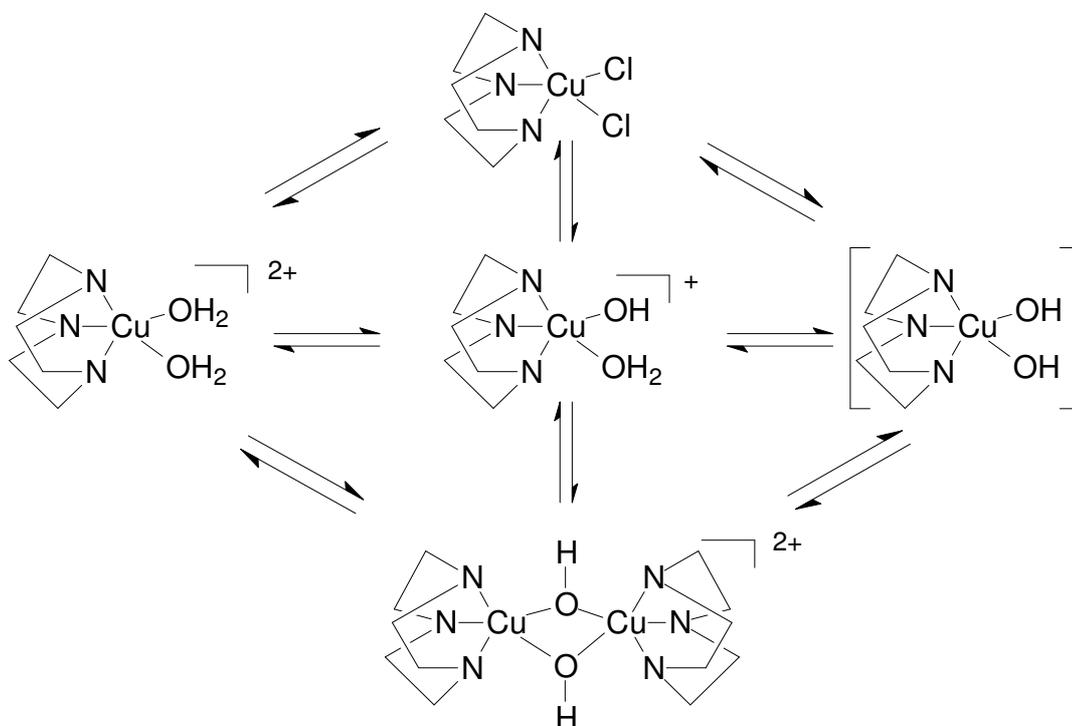


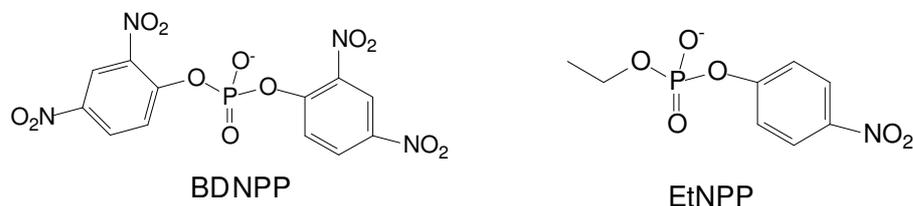
Figura 19. Estrutura das espécies em equilíbrio para o complexo de cobre(II), em água. A espécie neutra (entre colchetes) não existe em concentrações significativas na faixa de pH que o trabalho foi realizado, $\text{pH} = 7-8$ (HEGG e BURSTYN, 1998).

Observou-se que em solução, a espécie mononuclear está em equilíbrio com a binuclear, sendo a formação desta favorável em $\text{pH} 7,3$. Verificou-se que o composto mononuclear é a espécie ativa. Estudos cinéticos mostraram que a reação segue a cinética de Michaelis-Menten, originando a espécie intermediária complexo-substrato. Esses resultados possibilitaram a formulação de uma proposta mecanística, de acordo com a Figura 20.

A proposta mecanística mostra que é formado um fosforano como estado de transição, sendo esta etapa a limitante da velocidade. Em seguida ocorre a saída

rápida do grupo *para*-nitrofenolato. O complexo apresentou uma melhor atividade em pH igual a 7,2 a 50 °C (HEGG e BURSTYN, 1998).

Substratos usados:



Proposta mecanística:

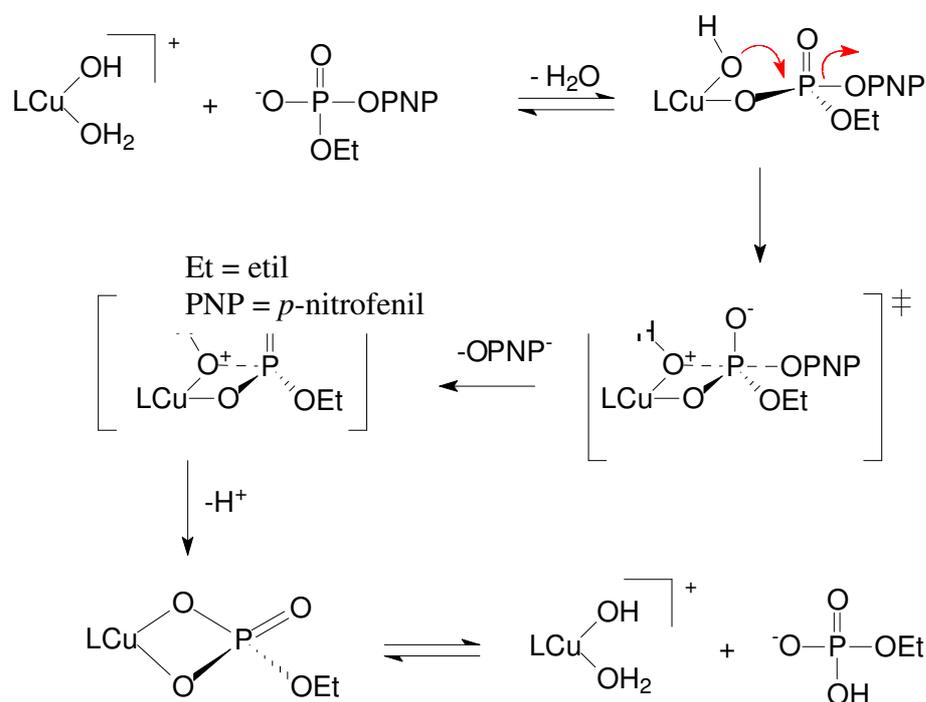


Figura 20. Proposta mecanística para hidrólise do BDNPP e EtNPP, usando o complexo de cobre (II) como catalisador (HEGG e BURSTYN, 1998).

Um outro estudo relatou um composto binuclear de Mn(III)-Mn(II) que foi obtido a partir do ligante mostrado na Figura 21. O composto $[\text{Mn(II)Mn(III)}(\text{L1})(\text{OAc})_2]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ teve sua atividade catalítica testada frente ao BDNPP. A maior atividade catalítica foi obtida em $\text{pH} \geq 10$, com pK_a de 8,2, obtendo um $\text{Turnover} = 5,4 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ (SMITH, et al., 2009).

Os dois centros metálicos se encontram hexacoordenados, onde o Mn(II) encontra-se na esfera de coordenação N_3O_3 , enquanto que o Mn(III) se encontra na esfera de coordenação N_2O_4 . Os autores propuseram um mecanismo para clivagem hidrolítica, como mostrado na Figura 22 (SMITH, et al., 2009).

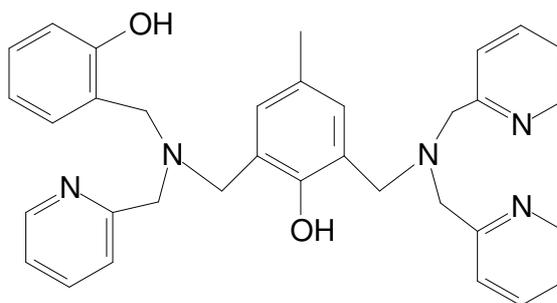


Figura 21. Estrutura do ligante H₂L1 (Fonte: SMITH, et al., 2009).

Em pH menor que 8, o nucleófilo é o hidróxido ligado ao Mn(III), estando o substrato ligado apenas ao íon divalente, sendo o mecanismo inicial similar ao proposto para complexos do tipo M(II)Fe(III), onde M=Cu, Zn, Mn, Fe, Ni. De acordo com o espectro de massas e dados de sistemas miméticos similares, na ausência do substrato, há uma molécula de água coordenada ao íon Mn(II). Após a desprotonação do hidróxido, o átomo de oxigênio se torna uma ponte entre os íons metálicos (SMITH, et al., 2009).

Em pH alto, a formação da ponte μ -OH foi proposta. Tanto a ponte hidroxio quanto o grupo hidróxido ligado ao íon, Mn(III), podem agir como nucleófilo, mas através de comparação com o complexo M(II)Fe(III), seria esperado que o hidróxido ligado ao Mn(III) fosse tão reativo como o hidróxido ligado ao Fe(III), mas a menor atividade apresentada pelo complexo binuclear de manganês sugere que a ponte hidroxio atue como nucleófilo, já que esta apresenta uma menor nucleofilicidade (SMITH, et al., 2009).

O valor de turnover encontrado ($5,4 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$) é menor do que o obtido para o composto de ferro com o mesmo ligante ($3 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$). Portanto, essa menor atividade catalítica quando comparada ao ferro, pode refletir a seleção de íons metálicos para funções específicas em um ambiente biológico. Enquanto o manganês é ideal para realização de reações químicas redox, como observado em catalases e peroxidases, o mesmo é raramente usado em processos hidrolíticos (SMITH, et al., 2009).

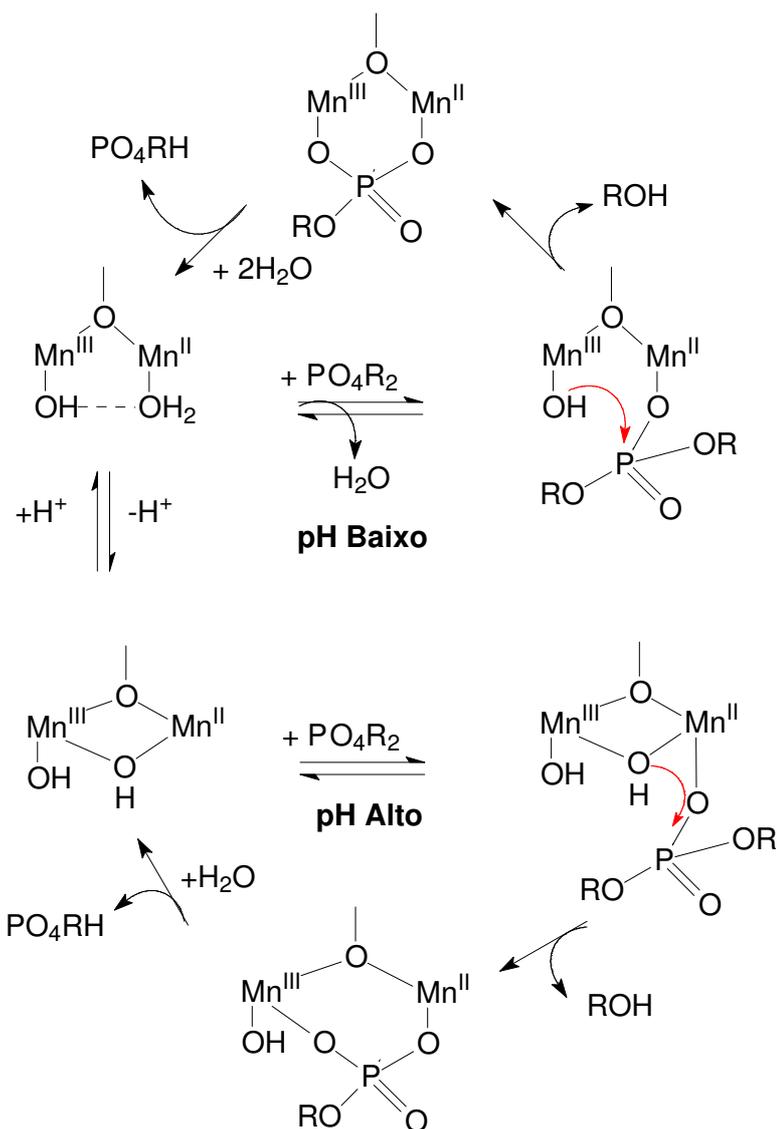


Figura 22. Proposta de mecanismo para reação de hidrólise do BDNPP promovida por $[Mn(II)Mn(III)(L1)(OAc)_2]ClO_4$ em alto e baixo pH (SMITH, et al., 2009).

Um trabalho publicado por Smith e colaboradores relatou a síntese de um complexo binuclear de ferro, contendo valência mista para os centros metálicos ($Fe^{III}-Fe^{II}$), com o objetivo de mimetizar as PAPs. O complexo foi sintetizado a partir do ligante HL^1 , mostrado na Figura 21 (SMITH, et al., 2012).

Através da difração de raios X para o complexo $[Fe^{III}Fe^{II}(L^1)(OAc)_2]BF_4 \cdot H_2O$, observa-se que o centro metálico de ferro(II) encontra-se com uma esfera de coordenação composta por N_3O_3 , sendo dois átomos de nitrogênio provenientes das piridinas e um proveniente da amina terciária, enquanto os átomos de oxigênio estão como ponte, sendo um proveniente da ponte *p*-cresol e os outros dois dos grupos acetatos. Enquanto o centro metálico de Fe(III) possui um ambiente de coordenação N_2O_4 , composto por dois átomos de nitrogênio, um proveniente da piridina e outro da

amina terciária, um átomo de oxigênio é proveniente do fenol, e os outros três átomos de oxigênio são provenientes das pontes que ligam o centro de Fe^{II} ao Fe^{III} (Figura 23) (SMITH, et al., 2012).

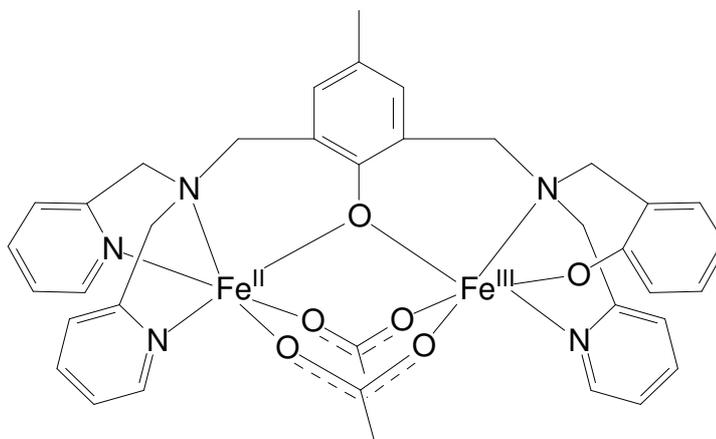


Figura 23. Estrutura do cátion do complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{OAc})_2]\text{BF}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Adaptado de: SMITH, et al., 2012).

Conforme esperado, através dos estudos observa-se que as pontes acetato são dissociadas em solução aquosa, o que permite que os centros metálicos possam interagir com ésteres de fosfatos. Passando os centros metálicos a terem um ambiente de coordenação de acordo com o apresentado na Figura 24 (SMITH, et al., 2012).

Foram observados quatro valores de pK_{a} , sendo os $\text{pK}_{\text{a}2}$ e $\text{pK}_{\text{a}4}$ os mais relevantes. Os $\text{pK}_{\text{a}1}$ e $\text{pK}_{\text{a}3}$ são atribuídos às desprotonações da ponte aquo, gerando a ponte oxo. Os $\text{pK}_{\text{a}2}$ e $\text{pK}_{\text{a}4}$ são atribuídos às desprotonações das moléculas de água coordenadas aos centros de ferro(III) e ferro(II), respectivamente (Figura 24) (SMITH, et al., 2012).

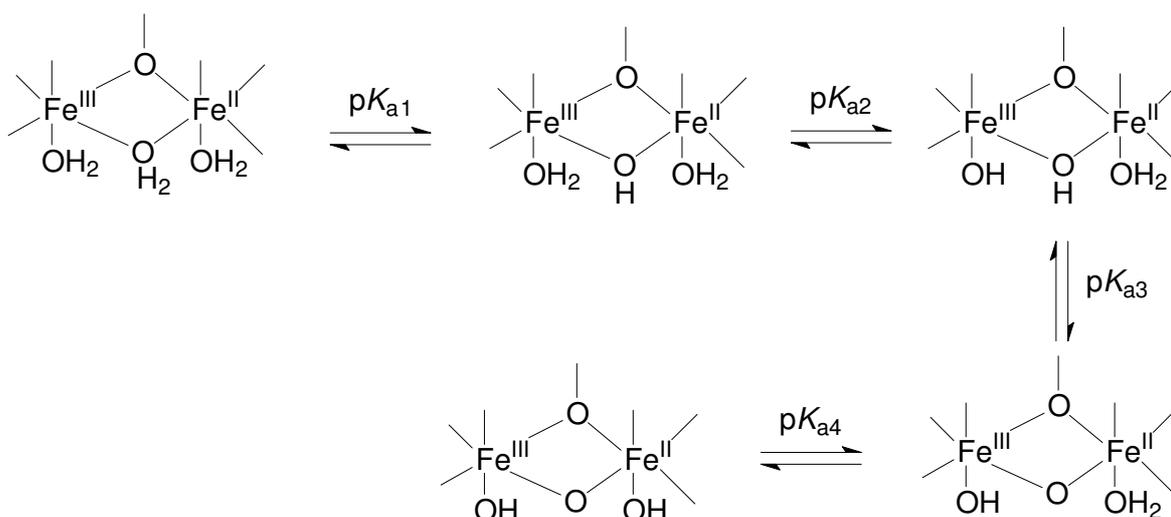


Figura 24. Equilíbrios propostos para a solução do complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{OAc})_2]^+$ (Adaptado de: SMITH, et al., 2012).

Foi observado também que a desprotonação da molécula de H₂O coordenada ao ferro(III) leva a um aumento da atividade catalítica frente ao BDNPP, diferentemente da desprotonação da molécula de H₂O coordenada ao centro de ferro(II) que leva a uma diminuição da atividade catalítica. Para este complexo de ferro, observou-se que o pH ótimo é igual a 5,6, e os valores obtidos para K_{cat} e K_m foram $18,8 \times 10^4 \text{ s}^{-1}$ e $4,63 \text{ mmol.dm}^{-3}$, respectivamente (SMITH, et al., 2012).

Conforme os estudos do perfil cinético e juntamente com o efeito isotópico cinético, foi proposto pelos autores um mecanismo, semelhante ao proposto para as PAPs, como pode ser observado na Figura 25 (SMITH, et al., 2012).

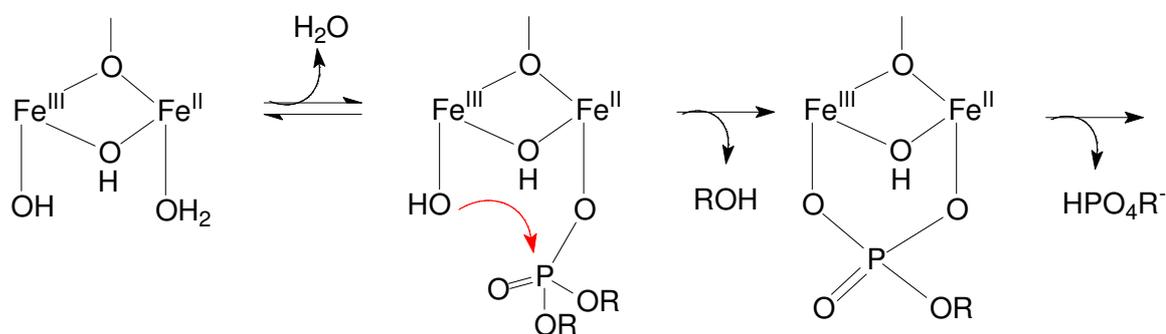


Figura 25. Mecanismo para a hidrólise de BDNPP em solução aquosa de $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{OAc})_2]^+$ (Adaptado de: SMITH, et al., 2012).

De acordo com os autores, a reação provável inicial é o ataque do hidróxido ligado ao Fe^{III}, ao invés da ponte hidroxila, e o substrato se liga ao ferro de carga divalente, semelhante ao que ocorre com algumas PAPs, liberando um álcool, e gerando um monoéster coordenado de forma bidentada, que posteriormente será liberado (SMITH, et al., 2012).

Compostos binucleares de cobalto, contendo ligantes parecidos com o ligante usado no trabalho acima relatado, foram estudados por Daumann e colaboradores. Eles usaram cinco ligantes similares, conforme representados na Figura 26. O complexo do ligante L1 contém o álcool coordenado ao metal, enquanto que os complexos do ligante L2 têm o grupo metóxi coordenado (DAUMANN, et al., 2013).

Foram obtidas estruturas de raios X para quatro dos cinco complexos. Na Figura 27 pode ser observada a estrutura de um dos complexos para o qual foi obtido a estrutura de raios X.

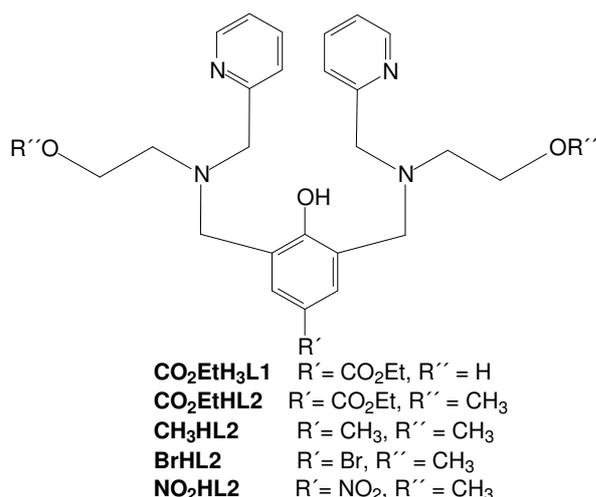


Figura 26. Estrutura dos ligantes usados para complexar com cobalto (DAUMANN, et al., 2013).

A ligação do éster de fosfato em solução foi estudada por espectroscopia de DCM e espectrometria de massas. O espectro de massas do $[\text{Co}_2(\text{CO}_2\text{EtH}_2\text{L1})(\text{CH}_3\text{COO})_2]^+$ na presença de 25 equivalentes de difenilfosfato (DPP) apresentou 2 picos principais. Foi utilizado o DPP para esse estudo, pois o mesmo não sofre hidrólise e é análogo ao BDNPP (DAUMANN, et al., 2013).

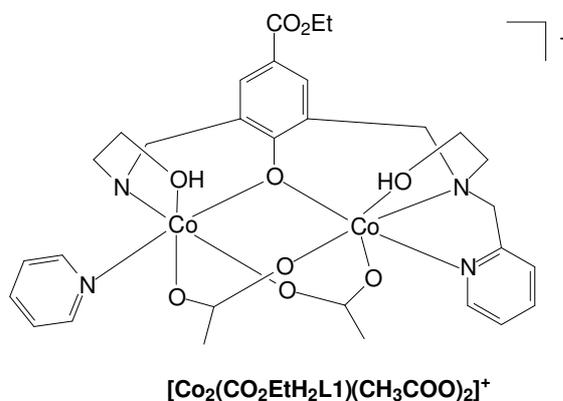


Figura 27. Estrutura do complexo $[\text{Co}_2(\text{CO}_2\text{H}_2\text{L1})(\text{CH}_3\text{COO})_2]^+$.

O pico de m/z igual a 1109,2 é proposto para a espécie $[\text{Co}_2(\text{CO}_2\text{EtH}_2\text{L1})(\text{DPP})_2]^+$. A espécie de m/z 895,0 é proposta para $[\text{Co}_2(\text{CO}_2\text{EtH}_2\text{L1})(\text{DPP})(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})]^+$ (Figura 28). O espectro de massas para o $[\text{Co}_2(\text{CO}_2\text{EtHL2})(\text{CH}_3\text{COO})_2]^+$ apresentou um sinal referente a espécie $[\text{Co}_2(\text{CO}_2\text{EtHL2})(\text{DPP})_2]^+$ e um sinal menor referente a $[\text{Co}_2(\text{CO}_2\text{EtHL2})(\text{DPP})(\text{OH})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$ (DAUMANN, et al., 2013).

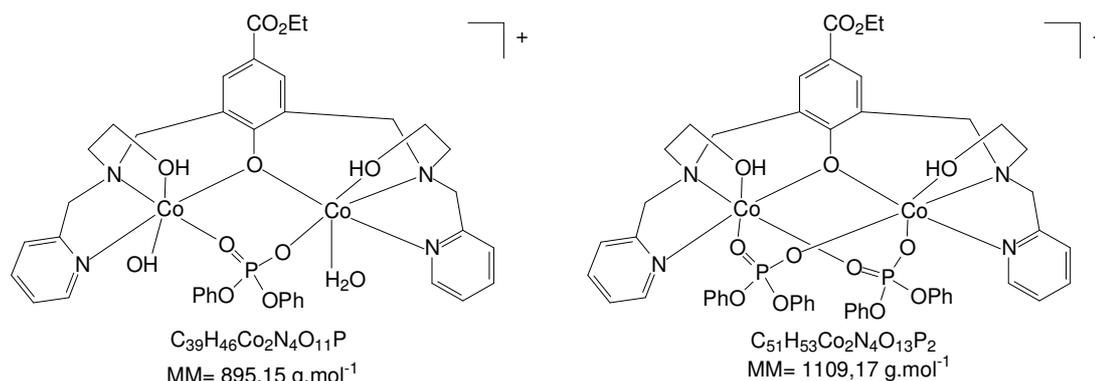


Figura 28. Estruturas propostas com base no espectro de massas, para m/z igual a 895 e 1109. (DAUMANN, *et al.*, 2013).

O estudo de espectroscopia de DCM foi realizado para o $[Co_2(BrL2)(CH_3COO)_2](PF_6)$, pois o espectro deste complexo foi o que teve melhor resolução. Após a adição de 25 equivalentes de DPP, o espectro deste complexo mudou. As intensidades e posições das bandas foram deslocadas. Os íons de Co(II) permaneceram hexacoordenados, mas a mudança pode ser atribuída às duas moléculas de DPP ligadas simultaneamente, e essa atribuição pode ser confirmada através do espectro de massas (DAUMANN, *et al.*, 2013).

A atividade catalítica dos complexos foi testada frente ao BDNPP. Para os complexos contendo o grupo metil-éter doador (L2), o processo de catálise ocorreu preferencialmente numa faixa de pH de 8,12-8,75, sugerindo que a molécula terminal de água ligada ao centro metálico é o nucleófilo ativo. Para o complexo $[Co_2(CO_2EtH_2L1)(CH_3COO)_2](PF_6)$ a melhor velocidade foi no pH = 10,54, sugerindo que o grupo alcóxido seja o nucleófilo ativo. Os cinco complexos são considerados modelos funcionais para as enzimas GpdQ. Exibiram um valor de turnover na faixa de $5,48 \times 10^{-3}$ a $19,10 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, porém esses complexos não são mais eficientes do que a enzima, que apresenta um valor de Turnover = $1,62 \text{ s}^{-1}$ (DAUMANN, *et al.*, 2013).

Mirams e colaboradores relataram um estudo realizado com a enzima Cd₂-GpdQ e um composto binuclear mimético desta enzima, que foi sintetizado a partir do ligante (HP)₂B, similar ao apresentado acima. Na Figura 29 observa-se a estrutura do ligante e do complexo. Segundo dados cristalográficos, o sítio binuclear é assimétrico, sendo um sítio de Cd(II) hexacoordenado, com geometria octaédrica distorcida e o outro sítio de Cd(II) heptacoordenado, apresentando uma geometria bipirâmide pentagonal distorcida. Um grupo álcool proveniente do ligante encontra-se protonado, sendo a carga balanceada pelo íon PF_6^- (MIRAMS, *et al.*, 2008).

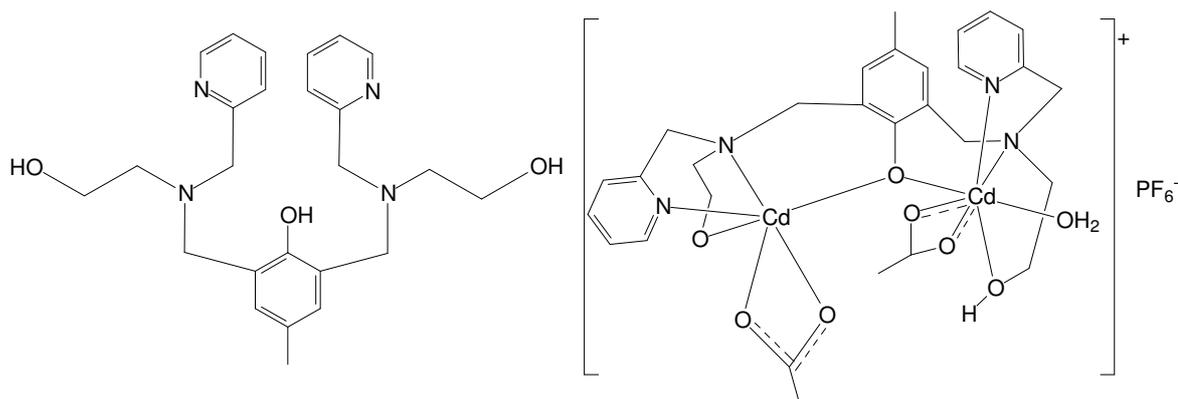


Figura 29. Estruturas do ligante e complexo de cádmio (Adaptado de: MIRAMS, et al., 2008).

Para o sistema natural foi usado como substrato o BPNPP, enquanto que para o sistema biomimético foi o BDNPP. Os dois sistemas exibiram relevante hidrólise em um pK_a de aproximadamente 9,0. Segundo o estudo e relatos da literatura, a molécula de água ligada ao sítio ativo atua como nucleófilo, iniciando o processo de hidrólise. A enzima exibiu uma $Turnover = 15 \text{ s}^{-1}$ enquanto o sistema biomimético foi igual a $0,004 \text{ s}^{-1}$. Apesar do sistema sintético não ser melhor do que o natural, este complexo se mostrou um importante modelo para $\text{Cd}_2\text{-GpdQ}$. Sua taxa catalítica é 20000 vezes melhor do que o sistema não catalisado (espontâneo) (MIRAMS, et al., 2008).

Buchholz e colaboradores relataram um trabalho utilizando o mesmo ligante do trabalho citado acima. Eles complexaram o mesmo com zinco, obtendo um composto binuclear, $[\text{Zn}_2(\text{HL})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{H}_2\text{O})](\text{PF}_6)$. Sua atividade hidrolítica foi testada frente ao BPNPP. Estudos teóricos relatam que a desprotonação da hidroxila (pK_a) do álcool ligado ao Zn(II) ocorre em pH menor do que a desprotonação da água ligado ao mesmo metal (BUCHHOLZ, et al., 2008). Constante de desprotonação da água ligada ao zinco têm sido observada na faixa de 8,2-9,2, enquanto que o pK_a para a ligação Zn(II) -álcool é próximo a 7,2 (GAHAN, et al., 2014). Através de estudos teóricos juntamente com a investigação em solventes não aquosos, Buchholz e colaboradores propuseram que para este complexo, o nucleófilo é a hidroxila do álcool (BUCHHOLZ, et al., 2008).

No entanto, os autores não indicam como o catalisador é regenerado, já que a proposta é que o nucleófilo seja a hidroxila do álcool proveniente do ligante. Sendo assim, Gahan e colaboradores fizeram um experimento no qual usaram como solvente a água marcada isotopicamente (50/50 de ^{16}O - ^{18}O). A investigação foi através de RMN de ^{31}P . Eles tiveram como objetivo verificar se o alcóxido é o

nucleófilo ou se o nucleófilo é a água. Deslocamentos químicos para o ^{31}P são sensíveis a modificações provenientes da mudança de ^{18}O para ^{16}O , sendo que o sinal do ^{18}O é observado em frequências menores do que o ^{16}O . Se a água (^{16}O - ^{18}O) coordenada ao complexo atuar como nucleófilo, é esperado que o produto formado da reação de hidrólise tenha 50% de ^{18}O . Foi observado no espectro de ^{31}P um dublete, com uma separação no sinal de aproximadamente 0,02 ppm, revelando que houve a substituição do ^{16}O por ^{18}O . Portanto, os autores propuseram que a água/hidróxido do solvente age como catalisador, mas, eles não descartaram a hipótese de que a ação dupla dos dois nucleófilos (hidróxido-alcóxido) estejam envolvidos em uma possível via mecanística. Na Figura 30 são observadas as duas propostas para clivagem iniciada pelos diferentes nucleófilos (GAHAN, et al., 2014).

Este composto pode ser considerado mimético às enzimas OPH, OpdA e GpdQ. A constante de velocidade para a reação de hidrólise foi de aproximadamente $1,5 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$, sendo um aumento considerável quando comparado a velocidade do processo não catalisado, que é de $1,1 \times 10^{-11} \text{ s}^{-1}$. No entanto, a atividade catalítica deste complexo é muito inferior à enzimática, sendo que para a OPH e a OpdA as constantes catalíticas são maiores que 1000 s^{-1} (BUCHHOLZ, et al., 2008).

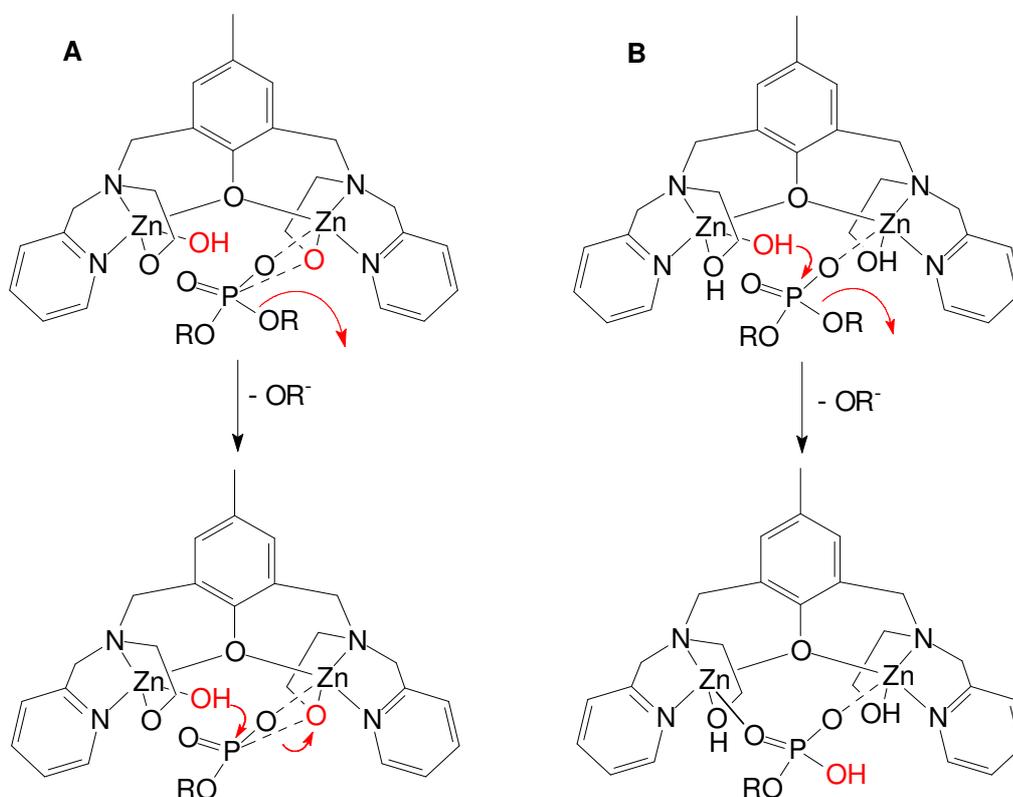


Figura 30. Os diferentes nucleófilos envolvidos na clivagem hidrolítica do BPNPP (GAHAN, et al., 2014).

Um trabalho relatado em 2014 mostra a atividade de compostos de zinco binucleares contendo grupos piridinas. Dentre os ligantes utilizados neste trabalho, destacam-se os ligantes apresentados na Figura 31. Os complexos foram sintetizados usando-se o ligante, acetato de zinco e hexafluorofosfato de sódio, resultando nos seguintes complexos $[Zn_2(L^1)(OAc)_2]PF_6$, $[Zn_2(H_2L^2)(OAc)_2]PF_6$, $[Zn_2(H_2L^3)(OAc)(OH)]PF_6$ e $[Zn_2(L^4)(OAc)_2]PF_6$. Os complexos contendo os ligantes HL^1 , H_3L^2 e HL^4 apresentaram os dois íons Zn^{II} hexacoordenados. Diferentemente, o complexo contendo o ligante H_3L^3 apresentou centros metálicos de Zn^{II} assimétricos, sendo um íon pentacoordenado, com geometria bipirâmide trigonal, enquanto o outro íon se encontra hexacoordenado (BOSCH, et al., 2014).

Através dos estudos cinéticos realizados com o BDNPP, em diferentes valores de pH (de 5 a 11), o gráfico velocidade vs pH para os complexos obtidos através dos ligantes HL^1 , H_3L^2 e HL^4 apresentaram uma forma quase sigmoide, enquanto o composto contendo o ligante H_3L^3 , apresentou uma forma de sino. Este último tipo de perfil indica que o complexo catalisador-substrato (E^*S) é mais ativo em sua forma de protonação mista (aquo-hidroxo), considerando que tanto ambos protonados quanto os dois desprotonados levam a uma diminuição na atividade catalítica (BOSCH, et al., 2014).

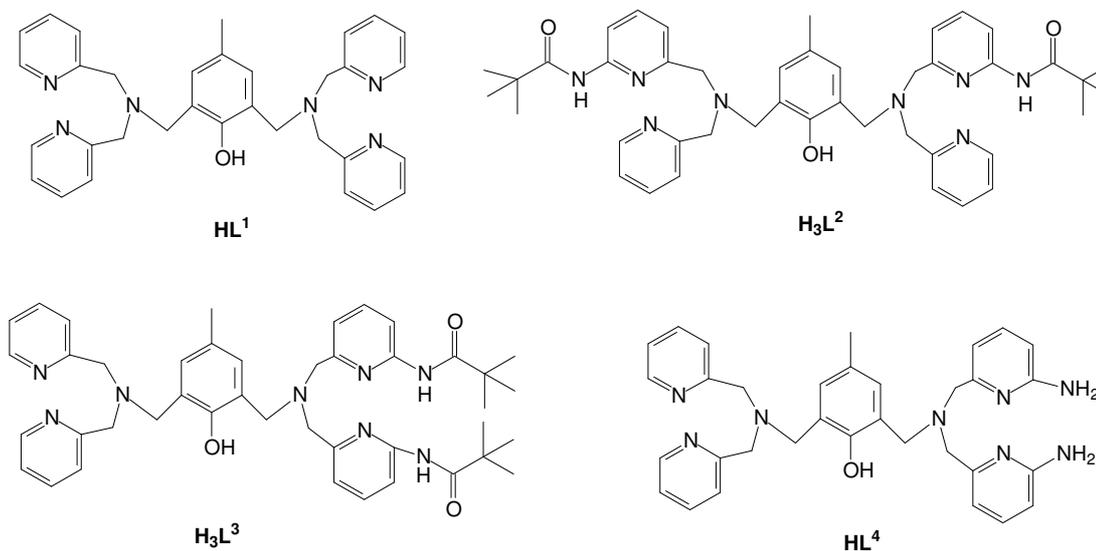


Figura 31. Ligantes usados no trabalho relatado por Bosch e colaboradores (BOSCH, et al., 2014).

De acordo com os autores, e através de equações adaptadas para sistemas monopróticos, os complexos $[Zn_2(L^1)(OAc)_2]^+$ e $[Zn_2(L^4)(OAc)_2]^+$ apresentam a mesma atividade. Enquanto que em pH=7, o complexo $[Zn_2(L^1)(OAc)_2]^+$ que não apresenta ligação de hidrogênio exibiu a maior taxa de hidrólise, o complexo

$[\text{Zn}_2(\text{L}^4)(\text{OAc})_2]^+$ se mostrou um catalisador mais eficiente, já que seu valor de K_m foi o menor. Além disso, todos os complexos que contêm ligação de hidrogênio tiveram seus valores de K_m menores do que o complexo contendo o ligante HL^1 . Os autores concluíram que os complexos $[\text{Zn}_2(\text{H}_2\text{L}^2)(\text{OAc})_2]^+$ e $[\text{Zn}_2(\text{H}_2\text{L}^3)(\text{OAc})(\text{OH})]^+$ apresentam cinco e duas vezes eficiência catalítica mais elevada do que $[\text{Zn}_2(\text{L}^1)(\text{OAc})_2]^+$, respectivamente (BOSCH, et al., 2014).

Com base no que foi apresentado, o desenvolvimento de compostos sintéticos capazes de mimetizar as metalofosfatases fornece informações para abordar questões sobre a estrutura e mecanismo de tais enzimas. Além disso, estes compostos também possuem um potencial significativo para várias aplicações, como por exemplo: quimioterápicos em tratamentos anticancerígenos ou catalisador para a degradação dos compostos tóxicos organofosforados.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Sintetizar, caracterizar e avaliar o comportamento de coordenação de ligantes binucleantes hexa e heptadentados simétricos e não simétricos com zinco e estudar a atividade hidrolítica dos mesmos frente a ésteres de fosfato visando o desenvolvimento de modelos sintéticos de fosfatases.

2.2. Objetivos específicos

- Sintetizar e caracterizar os ligantes binucleantes hexa e heptadentados apresentados na Figura 32 (piridina e/ou fenol);

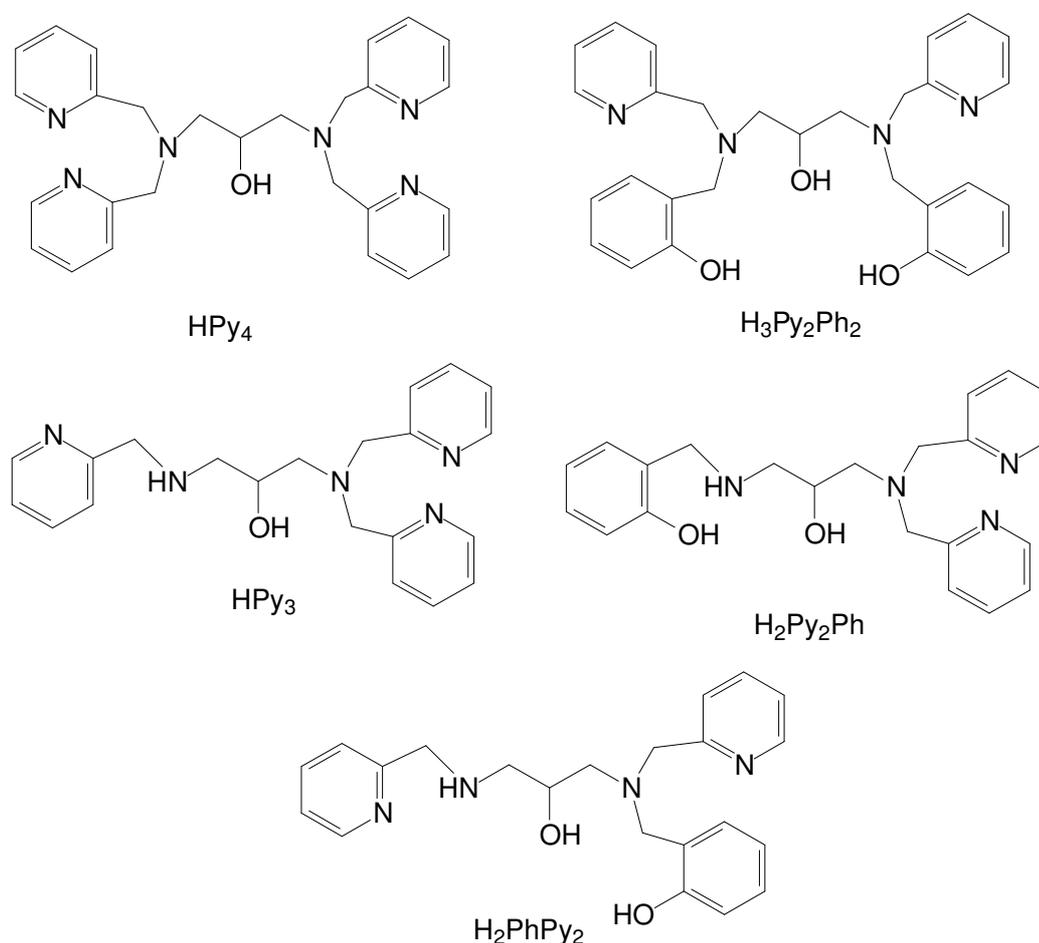


Figura 32. Estruturas dos 5 ligantes utilizados neste trabalho.

- Estudar o comportamento de coordenação dos ligantes sintetizados com zinco, caracterizando os complexos obtidos;

-Estudar a atividade de fosfatase dos complexos obtidos.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Técnicas empregadas

As sínteses dos ligantes e dos complexos foram realizadas utilizando-se solventes grau PA e reagentes de fontes comerciais (Aldrich, Acros, Vetec, Synth e Merck), sem prévia purificação. As reações foram realizadas sob agitação magnética e algumas delas sob aquecimento; neste caso, foi utilizado banho-maria. Para tanto, foram utilizadas placas de agitação com aquecimento marca Fisatom ou Fisher e termômetro para o controle da temperatura do banho. Nas sínteses orgânicas e inorgânicas foi utilizado, quando necessário, evaporador rotatório marca Fisatom.

3.1.1. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

As análises de ressonância magnética nuclear de carbono e hidrogênio foram realizadas para os compostos orgânicos, estes foram registrados em um espectrômetro da BRUKER, modelo Ascend™ 500, operando a 500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C , utilizando-se clorofórmio deuterado como solvente. Para um precursor foi usado água deuterada. As soluções foram preparadas a partir de aproximadamente 15 mg de amostra em 800 μL de solvente em tubos de 2,5 mm, sendo utilizado como referência interna o tetrametilsilano (TMS) e/ou os sinais residuais dos solventes deuterados. Para os complexos de zinco(II), foi realizado apenas RMN de ^1H , devido a pouca solubilidade dos compostos, os mesmos foram realizados de forma similar para os compostos orgânicos, sendo o solvente usado DMSO (dimetilsulfóxido) deuterado. O aparelho se encontra alocado no Centro de Ciência e Tecnologia (LCQUI-UENF), da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro.

Para investigação cinética dos complexos quanto a atividade de fosfatase, foi realizado RMN de ^{31}P . A solução foi preparada usando-se Tampão: CD_3CN :DMSO- D_6 na proporção de 5:4:1, e quantidades estequiométricas dos complexos e do substrato (BDNPP, PNPP, BPNPP). A solução aquosa do tampão foi preparada com 50 $\text{mmol}\cdot\text{dm}^{-3}$ de MES [ácido 2-(*N*-morfolino)-etanossulfônico] (pH 5,5-6,7), 50 $\text{mmol}\cdot\text{dm}^{-3}$ de HEPES [ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanossulfônico] (pH 7,0-8,5), 50 $\text{mmol}\cdot\text{dm}^{-3}$ de CHES [ácido 2-(*N*-cicloexilamino)etanossulfônico] (pH 9,0-10,0) e 50 $\text{mmol}\cdot\text{dm}^{-3}$ CAPS (ácido *N*-cicloexil-3-aminopropanossulfônico) (pH 10,5-

11,0), sendo a mesma preparada com uma solução de 250 mmol.dm^{-3} de LiClO_4 . O pH foi ajustado através da adição de uma solução de NaOH 5 mol.dm^{-3} para $\text{pH}=8,5$.

3.1.2. Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

Os espectros na região do infravermelho dos compostos orgânicos e inorgânicos foram obtidos utilizando-se um espectrômetro de infravermelho Shimadzu IRA ffinity-1, alocado no Centro de Ciência e Tecnologia da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. As amostras foram analisadas em pastilha de KBr. Para os ligantes que são óleos, foi feito um filme do ligante com acetona ou diclorometano na parte superior da pastilha de KBr .

3.1.3. Difração de raios X

Os dados para resolução das estruturas moleculares por difração de raios X de monocristal foram obtidos na Escola de Química e Biociências Molecular da The University of Queensland – Austrália - com a colaboração do Professor Lawrence Gahan. Os dados foram coletados em um difratômetro Oxford Diffraction Gemini Ultra dual source (Mo, $\lambda_{K\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$ ou Cu, $\lambda_{K\alpha} = 1.5418 \text{ \AA}$) CCD. As estruturas foram resolvidas por métodos diretos (SIR-92) ou método de Patterson (SHELX 86) e refinadas (SHELXL 97) por matriz completa, usando os programas através do pacote cristalográfico WINGX 1.70.01.

3.1.4. Ponto de Fusão

A determinação do ponto de fusão dos compostos orgânicos e dos compostos de coordenação foi realizada empregando um aparelho Fisatom, modelo 430. O aparelho se encontra alocado no Laboratório de Ciências Químicas do Centro de Ciência e Tecnologia da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro.

3.1.5. Análise elementar

Os compostos orgânicos e inorgânicos tiveram suas porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio determinadas em um analisador de CHN Perkin Elmer 2400 series ii alocado na Central Analítica do Instituto da Química da Universidade de São Paulo.

3.1.6. Condutivimetria

As análises de condutividade elétrica foram realizadas em um condutivímetro MS 12 Tecnopon1. Foi empregado DMSO de grau espectroscópico e concentração de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.dm}^{-3}$ das espécies analisadas. As medidas foram realizadas a 25°C e o condutivímetro fora previamente calibrado com uma solução padrão de KCl ($1.412 \mu\text{S.cm}^{-1}$ a 25°C). O condutivímetro se encontra alocado no Laboratório de Ciências Químicas do Centro de Ciência e Tecnologia da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro.

3.1.7. Espectroscopia de Massas com ionização por *Electrospray* (ESI – MS/MS)

Os espectros de massas foram obtidos empregando-se espectrômetro de massas microTOF da marca Bruker (LCQUI-UENF). A técnica de ionização utilizada foi a de ionização por *electrospray*, em modo positivo (ESI(+)-MS), empregando-se acetonitrila/água (1:1) como solvente, para os complexos **1**, **2**, **3** e **4**, e para os complexos **5** e **6** foi usado acetonitrila/etanol (1:1). Para as análises, utilizou-se uma pressão de nebulização de 0,4 bar, uma vazão de gás de $4,0 \text{ dm}^3.\text{min}$ e uma diferença de potencial da célula de nebulização de 650 Vpp.

3.1.8. Estudos cinéticos por espectroscopia eletrônica

As medidas cinéticas da atividade de hidrólise de ésteres de fosfatos foram realizadas usando-se como substrato o bis-(2,4-dinitrofenil)fosfato (BDNPP), e o monitoramento foi realizado através da formação do 2,4-dinitrofenolato (DNP) a 400 nm. O valor do coeficiente de absorvidade molecular do DNP é de $12.100 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (BOSCH, et al., 2014). Os espectros eletrônicos foram obtidos em um espectrofotômetro de UV-Vis Cary 50 Bio, Varian acoplado a um computador. As leituras foram efetuadas em cubetas de quartzo com caminho óptico de 10 mm, empregando-se solventes de grau espectroscópico, de acordo com a solubilidade dos compostos em estudo, a cinética foi realizada em temperatura controlada (298 K), através de um banho termostatizado. O aparelho se encontra alocado no Centro de Ciência e Tecnologia da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro.

A solução aquosa do tampão continha 50 mmol.dm⁻³ de MES [ácido 2-(*N*-morfolino)-etanossulfônico] (pH 5,5-6,7), 50 mmol.dm⁻³ de HEPES [ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinaetanossulfônico] (pH 7,0-8,5), 50 mmol.dm⁻³ de CHES [ácido 2-(*N*-cicloexilamino)etanossulfônico] (pH 9,0-10,0) e 50 mmol.dm⁻³ CAPS (ácido *N*-cicloexil-3-aminopropanossulfônico) (pH 10,5-11,0), sendo a mesma preparada com uma solução de 250 mmol.dm⁻³ de LiClO₄. O pH foi ajustado através da adição de uma solução de NaOH 5 mol.dm⁻³ ou HCl PA, originando soluções tamponadas com pH variando de 6 a 11. A solução do BDNPP foi preparada pela dissolução desse substrato em acetonitrila, originando uma solução 15 mmol.dm⁻³. O BDNPP foi doado pelo grupo do professor Schenk. As soluções dos complexos (0,25 ou 0,5 mmol.dm⁻³) foram preparadas pela dissolução dos mesmos em acetonitrila ou DMSO, dependendo da solubilidade do complexo. Os testes iniciais foram realizados com os complexos numa concentração de 0,5 mmol.dm⁻³, a solução do complexo (**4**) foi feita em DMSO, enquanto que para os outros complexos foram feitas soluções em acetonitrila. O aparelho de UV-Vis foi ajustado para realizar corridas, com absorção em 400 nm, de 10 em 10 segundos, durante 360 s. Inicialmente foi colocado na cubeta 0,4 cm³ da solução tampão, 0,268 cm³ da solução de BDNPP 15 mmol.dm⁻³ e 0,052 cm³ de solvente, podendo ser DMSO ou CH₃CN, dependendo da solução do complexo. Quando o complexo foi dissolvido em acetonitrila o solvente adicionado foi DMSO e quando o complexo foi dissolvido em DMSO o solvente adicionado foi CH₃CN. Após 120 s, 0,08 cm³ da solução do complexo foi adicionada e a reação foi seguida até o tempo total de 360 s. Resultando em uma solução final, com concentração do BDNPP igual a 5,0 mmol.dm⁻³ e as concentrações dos complexos **1**, **2**, **3**, **5** e **6** iguais a 0,05 mol.dm⁻³. Para o complexo **4** a concentração foi igual a 0,025 mol.dm⁻³. Os testes foram realizados em triplicata para cada pH testado, sendo a faixa de 6 a 11.

Para os complexos que apresentaram atividade nos testes descritos acima, foram realizados experimentos para verificar a dependência da velocidade da reação em relação a concentração do substrato, o BDNPP. Esses testes foram realizados em pH ótimo (8,5), variando-se a concentração do BDNPP. Os dados foram ajustados a equação de Michellis-Menten.

De acordo com os resultados obtidos no teste acima, os compostos que se mostraram ativos, foram estudados no pH que apresentou a maior atividade de hidrólise. A determinação das velocidades das reações em diferentes valores de pH

permitiu a obtenção dos valores de pK_a cinéticos. As concentrações do substrato (BDNPP) utilizadas foram 1,4, 2,8 e 5,6 $\text{mmol}\cdot\text{dm}^{-3}$. O tratamento dos dados foram realizados pelo Prof. Lawrence Gahan.

3.2. Síntese dos ligantes

3.2.1. Síntese do Ligante N, N, N', N'-tetraquis-(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol (HPy₄)

A síntese do ligante HPy₄ (Figura 33) foi realizada de acordo com a rota sintética descrita na literatura (SATO, et al., 1992). A um balão de fundo redondo de 125 cm^3 foram adicionados 6,01 g de cloridrato de 2-(clorometil)piridina (36,63 mmol) que foi dissolvido em 3 cm^3 de água desionizada, seguido da adição de 15 cm^3 de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5 $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$, sob agitação. Foram adicionados ao meio reacional 0,825 g de 1,3-diaminopropan-2-ol (9,15 mmol), 15 cm^3 de solução aquosa de hidróxido de sódio 5 $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ e 0,10 g de brometo de tetraoctilamônio (0,183 μmol). A mistura foi deixada sob agitação, a temperatura ambiente, durante a noite. No dia seguinte, a mistura resultante foi extraída usando-se 40 cm^3 de clorofórmio e 40 cm^3 de solução brine. Após a separação das fases, a parte aquosa foi extraída mais duas vezes com 10 cm^3 de clorofórmio. Juntou-se as fases orgânicas obtidas e estas foram lavadas com 50 cm^3 de água desionizada. À fase orgânica obtida foi acrescentado sulfato de magnésio anidro, sendo então filtrada e concentrada em rota-evaporador. O produto obtido foi purificado por coluna de sílica gel, usando-se metanol como eluente. O produto purificado foi concentrado e obteve-se 3,66 g de um óleo laranja (8,05 mmol). O rendimento foi de 88%. Infravermelho (KBr, cm^{-1}): 3400-3150 (v OH), 3064, 3015, 2927, 2817 (v C-H), 1589, 1567, 1473, 1436 (v C=C, C=N), 1368 (δ O-H), 1152 (v C-O), 1053 (v C-N), 766, 622 (δ C-H_{arom}). RMN ¹H (em CDCl_3), δ (ppm): 8,48 (*dd*, $J=4,9$ Hz, $J=1,0$ Hz, 4H), 7,57 (*td*, $J=7,6$ Hz, $J=1,6$ Hz, 4H), 7,35 (*d*, $J=7,9$ Hz, 4H), 7,10 (*t*, $J=6,5$ Hz, 4H), 3,98-3,94 (*m*, 1H), 3,89 (*d*, $J=14,6$ Hz, 4H), 3,83 (*d*, $J=14,7$ Hz, 4H), 2,67 (*dd*, $J=13,2$ Hz, $J=3,9$ Hz, 2H), 2,59 (*dd*, $J=13,2$ Hz, $J=8,0$ Hz, 2H). RMN ¹³C (em CDCl_3) δ (ppm): 159,1, 148,6, 136,1, 122,8, 121,7, 66,9, 60,5, 58,8.

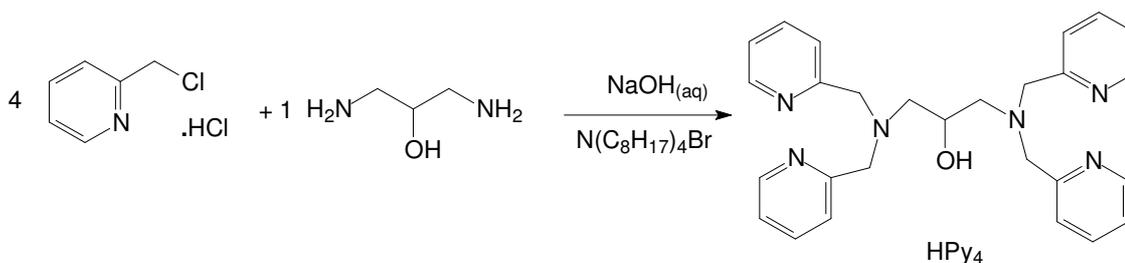


Figura 33. Esquema de síntese do ligante HPy₄.

3.2.2. Síntese do Ligante N, N'-bis-(2-hidroxi-benzil)-N, N'-bis-(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol (H₃Py₂Ph₂)

3.2.2.1. Síntese do precursor N, N'-bis-(2-hidroxi-benzil)-1,3-diaminopropan-2-ol

A síntese do precursor do H₃Py₂Ph₂ foi realizada seguindo-se a metodologia descrita por KREBS (1994) com algumas modificações (Figura 34). A um balão de fundo redondo de 500 cm³ foi adicionado 5 g de 1,3-diaminopropan-2-ol (56,5 mmol) que foi dissolvido em metanol. Sob agitação e banho de gelo, foi adicionado 11,85 cm³ de salicilaldeído (13,82 g, 113 mmol). Após 1 hora, foram adicionados aos poucos 5,64 g de boro-hidreto de sódio (149 mmol), sendo a reação mantida sob banho de gelo. Após aproximadamente 2 horas de reação, a solução que era amarela foi se tornando incolor. A reação foi deixada, a temperatura ambiente, sob agitação durante a noite. No dia seguinte, a mistura reacional foi concentrada. O óleo obtido foi dissolvido em água desionizada e extraído com diclorometano e solução brine. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. Foi obtido 11,44 g de um óleo incolor (35,9 mmol). O rendimento da reação foi de 67%. Infravermelho (KBr, cm⁻¹): 3400-2700 (ν O-H, N-H), 2888, 2849 (ν C-H), 1609, 1589, 1491, 1458 (ν C=C), 1258 (ν C-O), 1150 (ν C-N), 754 (δ C-H_{arom}). RMN ¹H (em CDCl₃), δ (ppm): 7,16 (*td*, *J*=7,8 Hz, *J*=1,7 Hz, 2H), 6,97 (*dd*, *J*=7,4 Hz, *J*=1,4 Hz, 2H), 6,82-6,76 (*m*, 4H), 3,96 (*q*, *J*=13,9 Hz, 4H), 3,88-3,57(*m*, 1H), 2,71-2,30 (*m*, 4H). RMN ¹³C (em CDCl₃), δ (ppm): 157,5, 128,6, 128,2, 122,0, 119,0, 116,0, 68,7, 52,1, 52,0.

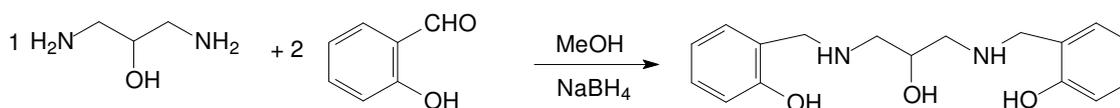


Figura 34. Esquema de síntese do precursor do ligante H₃Py₂Ph₂.

3.2.2.2. Síntese do Ligante N, N'-bis-(2-hidroxibenzil)-N, N'-bis-(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol (H₃Py₂Ph₂)

A síntese do ligante H₃Py₂Ph₂ (Figura 35) foi realizada seguindo-se a metodologia descrita por KREBS (1994). A um balão de fundo redondo de 500 cm³ foi adicionado 5,7g (18,8 mmol) do precursor que foi dissolvido em 40 cm³ de etanol. Uma solução aquosa (10 cm³) de cloridrato de 2-(clorometil)piridina (6,19 g, 36,63 mmol) foi preparada e adicionada a solução do precursor. Solução de hidróxido de sódio 5 mol.dm⁻³ foi adicionada até atingir o pH 9. A mistura foi deixada sob agitação. Durante 5 dias, foi adicionado solução de hidróxido de sódio 5 mol.dm⁻³ para manter o pH em 9. Durante este procedimento, verificou-se a formação de um precipitado que foi filtrado e descartado. A solução foi concentrada e extraída com clorofórmio e solução brine. À fase orgânica foi adicionado sulfato de sódio anidro e a solução foi filtrada e concentrada. Ao óleo obtido foi adicionado uma mistura de 200 cm³ de éter etílico e 30 cm³ de diclorometano, gerando uma mistura turva que foi filtrada e concentrada, originando 5,32 g de um óleo laranja, rendendo 58,3%.
 Infravermelho (KBr, cm⁻¹): 3500-2500 (ν OH), 3055, 2825 (ν C-H), 1595, 1573, 1488, 1434 (ν C=C, C=N), 1374 (δ O-H), 1254, 1152 (ν C-O), 1098 (ν C-N), 758 (δ C-H_{arom}).
 RMN ¹H (em CDCl₃), δ (ppm): 8,54 (*d*, *J*=4,8 Hz, 2H), 7,61(*td*, *J*=7,6 Hz, *J*=1,6 Hz, 2H), 7,19-7,12 (*d*, 6H), 6,95 (*d*, *J*=7,4 Hz, 2H), 6,82 (*d*, *J*=7,7 Hz, 2H), 6,72 (*td*, *J*=7,4 Hz, *J*=1,0 Hz, 2H), 4,0-3,96 (*m*, 1H), 3,93 (*d*, *J*=15,3 Hz, 2H), 3,84(*d*, *J*=13,2 Hz, 2H), 3,82 (*d*, *J*=11,4 Hz, 2H), 3,68 (*d*, *J*=13,6 Hz, 2H), 2,56-2,55 (*m*, 4H).
 RMN ¹³C (em CDCl₃), δ (ppm): 157,5, 157,4, 148,7, 136,9, 129,6, 128,9, 123,2, 122,5, 122,3, 118,9, 116,4, 66,6, 59,0, 58,1, 58,0.

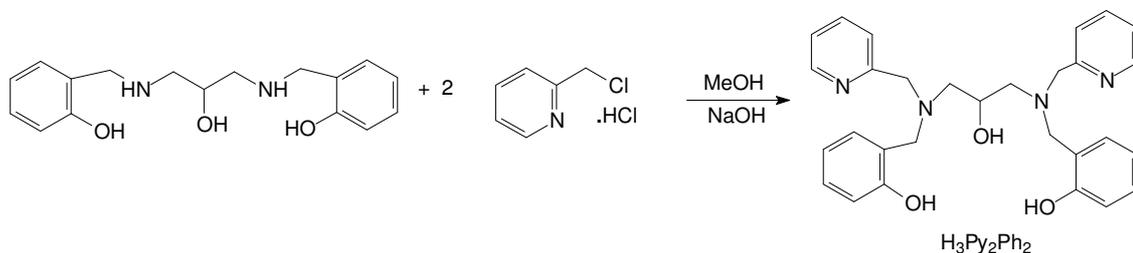


Figura 35. Esquema de síntese do ligante H₃Py₂Ph₂.

3.2.3. Síntese do Ligante N, N', N'-tris-(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol (HPy₃)

Para realizar a síntese do ligante HPy₃ foi necessário sintetizar 5 moléculas precursoras.

3.2.3.1. Síntese do precursor ftalimida potássica

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 8 g (54 mmol) de ftalimida e 160 cm³ de etanol. A reação foi colocada sob refluxo por 30 minutos à 100 °C. Enquanto isso, foi preparada uma solução através da mistura de 6,1 g (108 mmol) de hidróxido de potássio com 6 cm³ de água destilada e 18 cm³ de etanol. Metade desta solução foi adicionada a solução contendo ftalimida. A reação foi deixada sob agitação à temperatura ambiente por 5 minutos. Observou-se a formação de um precipitado branco esverdeado (Figura 36), o qual foi filtrado em filtro de placa porosa. À solução filtrada foi adicionado mais 8 g (54 mmol) de ftalimida, e a reação foi colocada em refluxo novamente por 30 minutos à 100 °C. Em seguida, a outra metade da solução de KOH foi adicionada, obtendo-se novamente um precipitado branco esverdeado. A solução foi filtrada e o precipitado foi seco em dessecador sob vácuo. Rendimento: 90%. PF > 300°C. Infravermelho (KBr, cm⁻¹): 1705 (ν C=O), 1609, 1595, 1580 (ν C=C), 1375 (ν C-N), 718 (δ C-H_{arom}). RMN ¹H (em D₂O), δ (ppm): 7,56-7,44 (*m*, 4H). RMN ¹³C (em D₂O) δ (ppm): 176,3, 175,2, 137,9, 133,4, 130,6, 129,2, 127,7, 127,2.

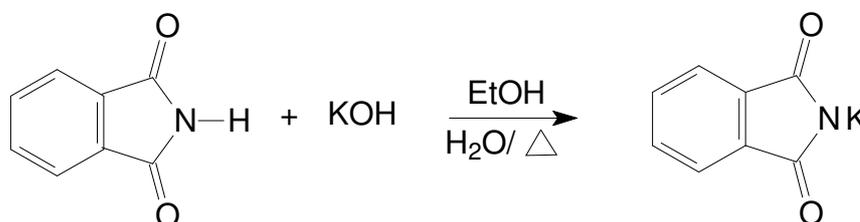


Figura 36. Esquema de síntese do precursor Ftalimida Potássica.

3.2.3.2. Síntese do precursor ftalimidometiloxirano (FO)

A síntese do FO foi realizada de acordo com o procedimento descrito na literatura (HAYASHI et al., 1995, ROSSI, et al., 2005). A um balão de fundo redondo foram adicionados 16 g (86,4 mmol) de ftalimida potássica e 70 cm³ de epiclorigrina (Figura 37), o balão foi envolto em papel alumínio. A reação foi colocada sob refluxo à 120 °C por 6 horas. Passado este tempo, a solução foi concentrada em rota-evaporador, originando um óleo amarelo. Adicionou-se metanol quente, o que resultou na formação de um precipitado (KCl), que foi filtrado e descartado. A solução foi colocada no congelador. No dia seguinte, observou-se a presença de mais precipitado, que foi filtrado em filtro de placa porosa, sendo colocado para

secar em dessecador, resultando em 11,07 g de um sólido branco. O rendimento da reação foi de 63,1%. PF= 95 °C (Citado na literatura por Rossi e colaboradores, 96 °C). Infravermelho (KBr, cm^{-1}): 3083, 2941 (ν C-H), 1771, 1721, 1711 (ν C=O), 1610, 1470, 1431 (ν C=C), 1398 (ν C-N), 1260 (ν C-O), 725 (δ C-H_{arom}). RMN ^1H (em CDCl_3), δ (ppm): 7,88-7,86 (*m*, 2H), 7,75-7,73 (*m*, 2H), 3,96 (*dd*, $J=14,4$ Hz, $J=5,2$ Hz, 1H), 3,81 (*dd*, $J=9,3$ Hz, $J=5,0$ Hz, 1H), 3,26-3,23 (*m*, 1H), 2,82-2,80 (*m*, 1H), 2,70-2,67 (*m*, 1H). RMN ^{13}C (em CDCl_3) δ (ppm): 167,7, 133,9, 131,7, 123,2, 48,8, 45,8, 39,4.

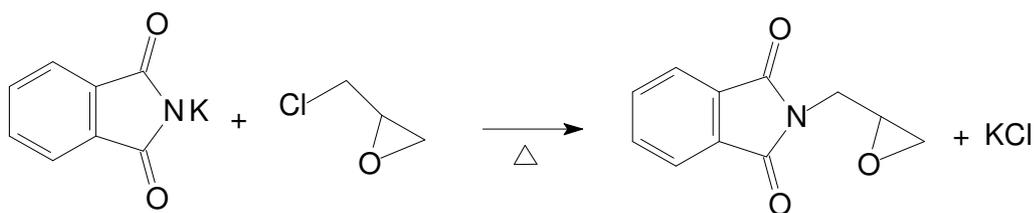


Figura 37. Esquema de síntese do precursor FO.

3.2.3.3. Síntese do precursor bis-(2-piridilmetil)amina (BMPA)

A síntese do BMPA já foi descrita na literatura (CARVALHO, et al., 2006). A reação de condensação do 2-amino-metilpiridina ($12,5 \text{ cm}^3$, 0,121 mol) com $12,5 \text{ cm}^3$ (0,131 mol) de 2-carboxipiridinaldeído, em 50 cm^3 de metanol, ficou sob agitação por 1 hora (Figura 38). Em seguida, foi colocada a reação em banho de gelo, e foram adicionados aos poucos 6,3 g (166,5 mmol) de borohidreto de sódio. A reação ficou em agitação por 48 horas em temperatura ambiente. A reação foi colocada novamente em banho de gelo e lentamente foi adicionado ácido clorídrico até obter pH=4, observando-se a formação de um precipitado (NaCl). A reação foi concentrada em rota-evaporador, seguido da adição de 30 cm^3 de água desionizada. Esta solução foi submetida a sucessivas extrações com diclorometano, até a fase orgânica sair incolor. A mesma foi descartada. À fase aquosa foi adicionado carbonato de sódio, lentamente, sob agitação até chegar à pH=10. A solução foi filtrada e a reação foi submetida a extrações com clorofórmio. À fase orgânica foi adicionado sulfato de sódio anidro e deixado por 30 minutos. A solução foi filtrada e concentrada no rotaevaporador, rendendo 19,34 g de um óleo laranja, obtendo-se um rendimento de 81%. Infravermelho (KBr, cm^{-1}): 3600-2770 (ν N-H), 1593, 1570, 1470, 1435 (ν C=C, C=N), 1050 (ν C-N), 764 (δ C-H_{arom}). RMN ^1H (em CDCl_3), δ

(ppm): 8,52 (*m*, 2H), 7,61 (*m*, 2H), 7,33 (*m*, 2H), 7,12 (*m*, 2H), 3,95 (*s*, 4H). RMN ^{13}C (em CDCl_3) δ (ppm): 159,8, 149,4, 136,6, 122,5, 122,1, 54,9.

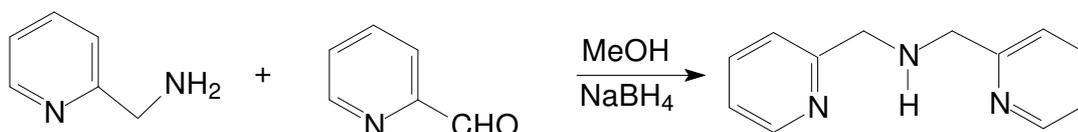


Figura 38. Esquema de síntese do precursor BMPA.

3.2.3.4. Síntese do precursor N-ftaloil-N',N'-bis-(2-piridilmetil)1,3 diaminopropan-2-ol (FOBMPA)

A síntese do FOBMPA foi similar a síntese descrita por Hayashi (1995) e colaboradores, a modificação realizada foi na mudança da temperatura e tempo reacional. Em um balão foram adicionados 4,99 g (24,6 mmol) de FO em 70 cm^3 de metanol, seguido de quantidade equimolar de BMPA (4,9 g, 24,6 mmol) (Figura 39). A reação foi deixada sob temperatura ambiente em agitação por 48 horas. Após este período, a reação foi concentrada em rota-evaporador, resultando em um óleo marrom escuro. Este óleo foi purificado em coluna de sílica gel, onde utilizou-se $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (99/1) como eluente. Obteve-se 4,25 g de um óleo laranja. O rendimento da reação foi de 43%. Infravermelho (KBr , cm^{-1}): 3500-2500 (ν OH), 2936, 2897, 2845 (ν C-H), 1713, 1711 (ν C=O), 1591, 1570, 1470 (ν C=C), 1248 (ν C-O), 1151 (ν C-N) 764, 721 (δ C-H_{arom}). RMN ^1H (em CDCl_3), δ (ppm): 8,49-8,47 (*m*, 2H), 7,85-7,81 (*m*, 2H), 7,72-7,68 (*m*, 2H), 7,53 (*td*, $J=7,7$ Hz, $J=1,8$ Hz, 2H), 7,26 (*d*, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,11 (*ddd*, $J=13,6$ Hz, $J=4,9$ Hz, $J=1,1$ Hz, 2H), 4,17-4,12 (*m*, 1H), 3,95 (*d*, $J=14,8$ Hz, 2 H), 3,89 (*d*, $J=14,8$ Hz, 2 H), 3,79 (*dd*, $J=13,8$ Hz, $J=7,6$ Hz, 1H), 3,64 (*dd*, $J=13,9$ Hz, $J=4,9$ Hz, 1H), 2,92 (*dd*, $J=13,4$ Hz, $J=2,9$ Hz, 1H), 2,74 (*dd*, $J=13,4$ Hz, $J=9,2$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (em CDCl_3) δ (ppm): 168,5, 158,9, 148,9, 136,5, 133,8, 132,1, 123,2, 123,1, 122,1, 67,2, 60,2, 59,2, 41,9.

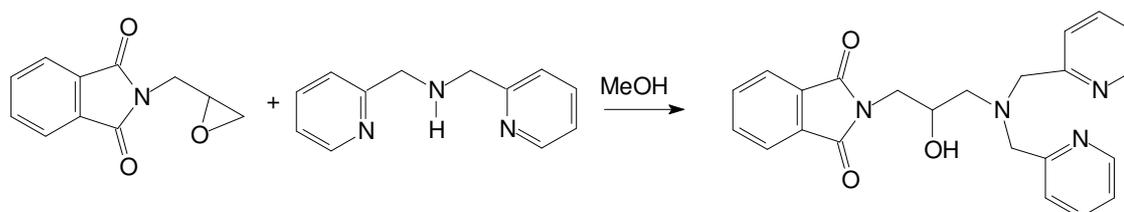


Figura 39. Esquema de síntese do precursor FOBMPA.

3.2.3.5. Síntese do precursor N, N-bis-(2-piridilmetil)-(1,3-diaminopropan-2-ol) (HBPPNOL)

A síntese do precursor HBPPNOL foi realizada de acordo com a rota sintética descrita anteriormente por Hayashi e colaboradores (1995). A reação foi realizada com 3,37 g (8,4 mmol) de FOBMPA em etanol (40 cm³) com excesso de hidrazina (0,61 cm³, 12,6 mmol) (Figura 40). A reação foi deixada sob refluxo por 20 horas. Depois de resfriar até a temperatura ambiente, foi adicionado ácido clorídrico até pH=4, levando a formação de um precipitado. A mistura ácida voltou a ser refluxada por 1 hora. Após resfriar, foi filtrada e o filtrado foi concentrado, obtendo-se um óleo de cor laranja escuro, ao qual foram adicionados 7 cm³ de água desionizada e foi novamente filtrado. Ao filtrado foi adicionado hidróxido de potássio até pH 10. A solução alcalina foi extraída com clorofórmio, até a fase orgânica sair incolor. À fase orgânica foi adicionado sulfato de sódio anidro e deixada em repouso por 30 minutos. Em seguida, foi filtrado e concentrado, obtendo-se 1,65 g de óleo, rendendo 72,4%. Infravermelho (KBr, cm⁻¹): 3680-2400 (ν OH, N-H), 1594, 1478 (ν C=C, C=N), 1192(ν C-O), 1155 (ν C-N), 765 (δ C-H_{arom}). RMN ¹H (em CDCl₃), δ (ppm): 8,55-8,51 (*m*, 2H), 7,60 (*td*, *J*=7,8 Hz, *J*=1,6 Hz, 2H), 7,30 (*d*, *J*=7,8 Hz, 2H), 7,15 (*dd*, *J*=4,9 Hz, *J*=1,0 Hz, 2H), 3,98 (*d*, *J*=14,7 Hz, 2H), 3,86 (*d*, *J*=14,8 Hz, 2H), 3,82-3,78 (*m*, 1H), 2,75-2,71 (*m*, 2H), 2,63-2,61 (*m*, 2H). RMN ¹³C (em CDCl₃) δ (ppm): 159,1, 149,0, 136,5, 123,1, 122,1, 70,0, 60,4, 58,9, 45,8.

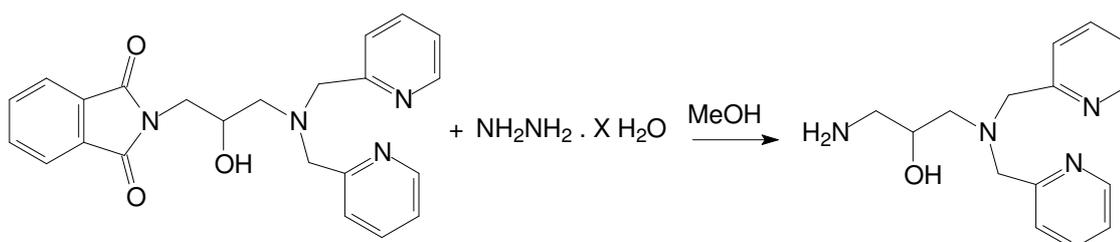


Figura 40. Esquema de síntese do precursor HBPPNOL.

3.2.3.6. Síntese do Ligante N, N', N'-tris(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol [HPy₃]

A síntese do ligante HPy₃ foi realizada de acordo com a rota sintética descrita por Fernandes e colaboradores, em 2000 (Figura 41). A um balão de fundo redondo de 500 cm³ foi adicionado 2,83 g do precursor HBPPNOL (10,4 mmol) que foi dissolvido em 40 cm³ de metanol. Sob agitação e banho de gelo, foi adicionado 2-carboxipiridinaldeído (1,3 cm³, 10,4 mmol). Após 1 hora, foram adicionados aos

poucos 0,4 g de borohidreto de sódio (10,4 mmol), também sob banho de gelo. A reação ficou sob agitação durante a noite. No dia seguinte, a mistura reacional foi concentrada e extraída com clorofórmio/solução brine. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, sendo então filtrada e concentrada. Obtendo-se 2,11 g de um óleo laranja, sendo o rendimento da reação de 55,9 %. Infravermelho (KBr, cm^{-1}): 3500-2750 (ν OH, N-H), 2928, 2825 (ν C-H), 1589, 1569, 1473, 1433 (ν C=C, C=N), 1365 (δ O-H), 1149 (ν C-O), 1050 (ν C-N), 762 (δ C-H_{arom}). RMN ^1H (em CDCl_3), δ (ppm): 8,46-8,43 (*m*, 3H), 7,57-7,48 (*m*, 3H), 7,25-7,22 (*m*, 3H), 7,08-7,03 (*m*, 3H), 3,92-3,76 (*m*, 7H), 2,74-2,52 (*m*, 4H). RMN ^{13}C (em CDCl_3) δ (ppm): 159,4, 159,1, 149,1, 148,9, 136,43, 136,42, 123,1, 122,1, 122,0, 121,9, 67,8, 60,4, 59,4, 55,0, 53,2.

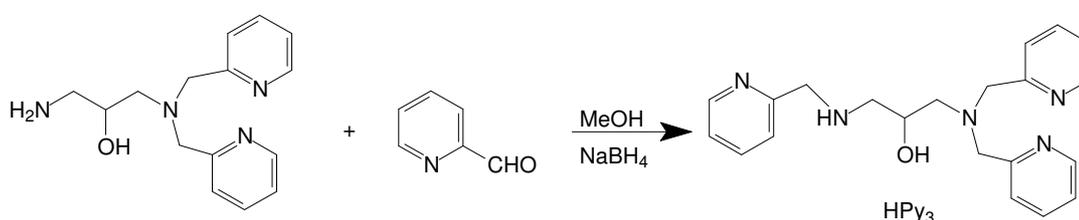


Figura 41. Esquema de síntese do ligante HPy₃.

3.2.4. Síntese do ligante N-(2hidroxibenzil)-N', N'-bis-(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol (H₂Py₂Ph)

A síntese do ligante H₂Py₂Ph foi descrita por Rossi e colaboradores (2005), sendo realizada com uma modificação, pois não foi adicionado base, como descrito na literatura. Em banho de gelo, foram adicionados a um balão 0,85 g (3,125 mmol) de HBPPNOL (precursor já descrito) em 30 cm^3 de metanol, em seguida adicionou-se quantidade equimolar (0,33 cm^3) de salicilaldeído, e foi deixada a reação por 1 hora. Ainda em banho de gelo, após 1 hora, foram adicionados aos poucos 0,129 g (3,4 mmol) de boro-hidreto de sódio (Figura 42). Decorridas 24 horas, a reação foi concentrada em rota-evaporador. O óleo obtido foi extraído com CH_2Cl_2 /solução brine. À fase orgânica foi adicionado sulfato de sódio anidro e deixado em repouso por 30 minutos. A solução foi filtrada e concentrada. Obteve-se 0,9 g do óleo laranja, com rendimento de 76,3%. Infravermelho (KBr, cm^{-1}): 3400-2800 (ν OH, NH), 2835 (ν C-H), 1592, 1568, 1491, 1456, 1434 (ν C=C, C=N), 1370 (δ O-H), 1261, 1152 (ν C-O), 1100 (ν C-N), 762 (δ C-H_{arom}). RMN ^1H (em CDCl_3), δ (ppm): 8,45 (*ddd*, $J=4,9$ Hz, $J=1,7$ Hz, $J=0,8$ Hz, 2H), 7,58 (*td*, $J=7,6$ Hz, $J=1,8$ Hz, 2H), 7,23 (*d*, $J=7,8$ Hz,

2H), 7,18-7,13 (*m*, 3H), 7,03 (*dd*, $J=7,4$ Hz, $J=1,5$ Hz, 1H), 6,87 (*dd*, $J=8,1$ Hz, $J=1,0$ Hz, 1H), 6,77 (*td*, $J=7,4$ Hz, $J=1,1$ Hz, 1H) 4,1-4,0 (*m*, 3H), 3,95 (*d*, $J=14,6$ Hz, 2H), 3,83 (*d*, $J=14,6$ Hz, 2H), 2,82-2,76 (*m*, 2H), 2,71-2,63 (*m*, 2H). RMN ^{13}C (em CDCl_3) δ (ppm): 159,0, 158,3, 149,0, 136,6, 128,5, 128,3, 123,1, 122,4, 122,2, 116,2, 118,8, 116,2, 67,3, 60,2, 59,4, 52,6, 52,1.

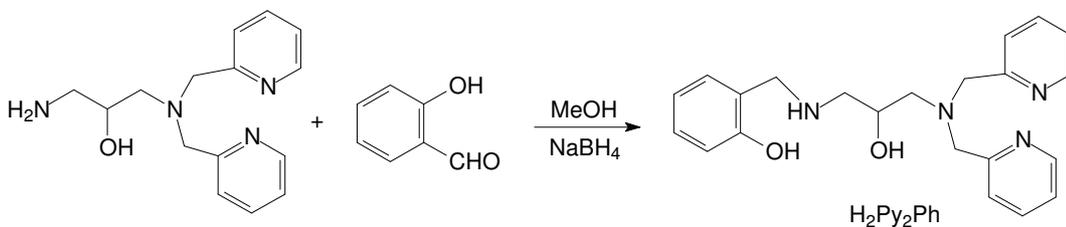


Figura 42. Esquema de síntese do ligante $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$.

3.2.5. Síntese do ligante N-(2-hidroxibenzil)-N, N'-bis-(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol (H_2PhPy_2)

3.2.5.1. Síntese do precursor N-(2-hidroxibenzil)-N-(2-piridilmetil)amina (HBPA)

A rota sintética foi similar à síntese relatada por Neves e colaboradores (1995). A um balão de 250 cm^3 foram adicionados 60 cm^3 de metanol, 9 cm^3 de 2-aminometilpiridina (87,3 mmol) e 9 cm^3 de salicilaldeído (94,6 mmol), a reação foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 1 h. Após esse tempo, a reação foi colocada em banho de gelo e foram adicionados, aos poucos, 3,24 g de borohidreto de sódio (85,6 mmol) (Figura 43). A reação ficou sob agitação, a temperatura ambiente, durante a noite. No dia seguinte, a mistura foi concentrada e o óleo obtido foi dissolvido em diclorometano, para ser extraído com solução brine. À fase orgânica foi adicionado sulfato de magnésio anidro. Após 30 minutos, foi realizada a filtração e concentração da solução. O óleo foi vertido em um béquer e, no dia seguinte, observou-se a formação de um sólido castanho claro. Este foi lavado com isopropanol gelado, resultando em 10,5 g de um sólido branco. O rendimento da reação foi de 56,4%. PF: 60 °C (literatura 62-63 °C). Infravermelho (KBr , cm^{-1}): 3263 (ν NH), 3200-2200 (ν OH), 3043, 3011, 2947, 2860 (ν C-H), 1593, 1568, 1454, 1429 (ν C=C, C=N), 1280 (ν C-O), 1087 (ν C-N). RMN ^1H (em CDCl_3) δ (ppm): 8,60-8,59 (*m*, 1H), 7,67 (*td*, $J=7,7$ Hz, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,23-7,17 (*m*, 3H), 6,98 (*d*, $J=7,4$ Hz, 1H), 6,87 (*dd*, $J=8,2$ Hz, $J=1,2$ Hz, 1H), 6,79 (*td*, $J=7,4$ Hz, $J=1,2$ Hz,

1H), 4,02 (s, 2H), 3,93 (s, 2H). RMN ^{13}C (em CDCl_3) δ (ppm): 158,4, 158,0, 149,7, 136,9, 129,0, 128,8, 122,9, 122,6, 119,3, 116,7, 53,3, 52,1.

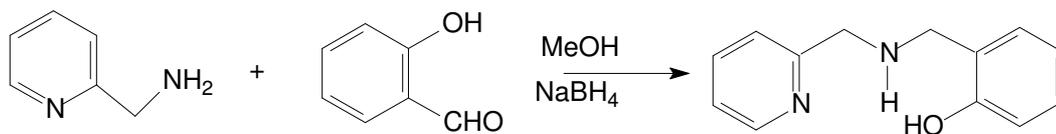


Figura 43. Esquema de síntese do precursor HBPA.

3.2.5.2. Síntese do precursor N-ftaloil-N'-(2-hidroxibenzil)-N'-(2-piridilmetil)1,3-diaminopropan-2-ol (FOHBPA)

A um balão de fundo redondo foram adicionados 3,01 g de FO (14,8 mmol) em 50 cm^3 de metanol, seguido de 3,0 g de HBPA (14,8 mmol). A reação foi deixada sob temperatura ambiente durante 2 dias (Figura 44). No terceiro dia, foi observado a presença de precipitado, que foi filtrado e seco, resultando numa massa de 2,51 g de um sólido branco (5,8 mmol), sendo o rendimento de 39,1%. PF= 127-129 °C. Infravermelho (KBr, cm^{-1}): 3200-3000 (v OH), 2940, 2924, 2843 (v C-H), 1769, 1709 (v C=O), 1589, 1489 (v C=C, C=N), 1260 (v C-O), 1103 (v C-N) 756, 725(δ C-H_{arom}). RMN ^1H (em CDCl_3) δ (ppm): 8,54 (ddd, $J=4,9$ Hz, $J=1,8$ Hz, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,71-7,68 (m, 2H), 7,63 (td, $J=7,7$ Hz, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,19 (ddd, $J=7,5$ Hz, $J=5,0$ Hz, $J=1,0$ Hz, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,98 (dd, $J=7,5$ Hz, $J=1,5$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J=8,2$ Hz, $J=1,0$ Hz, 1H), 6,72 (td, $J=7,3$ Hz, $J=1,2$ Hz, 1H) 4,20-4,15 (m, 1H), 4,03 (d, $J=15,5$ Hz, 1H), 3,94 (d, $J=13,6$ Hz, 1H), 3,87 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 3,72 (dd, $J=13,8$ Hz, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,64 (dd, $J=14,0$ Hz, $J=5,0$ Hz, 1H), 2,75-2,72 (m, 2H). RMN ^{13}C (em CDCl_3) δ (ppm): 168,4, 157,3, 157,1, 148,7, 137,1, 133,9, 133,9, 131,9, 129,4, 129,1, 123,2, 122,5, 122,1, 119,0, 116,6, 67,0, 58,4, 58,3, 57,8, 42,0.

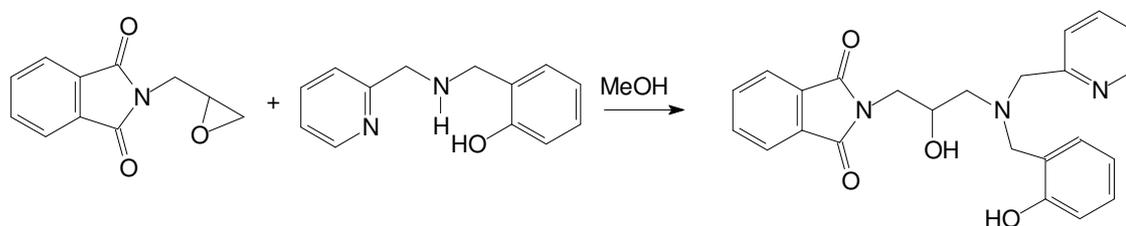


Figura 44. Esquema de síntese do precursor FOHBPA.

3.2.5.3. Síntese do precursor N-(2-hidroxibenzil)-N-(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol (H₂PyPh)

A reação foi realizada com 5,13 g (12,3 mmol) de FOHBPA em etanol (150 cm³) com excesso de hidrazina (0,92 cm³, 18,9 mmol) (Figura 45). A reação foi deixada sob refluxo por 20 horas. Passado este tempo, o aquecimento foi desligado, e esperou-se até que a mistura reacional chegasse a temperatura ambiente. Foi adicionado ácido clorídrico concentrado, até pH=4, ocasionando a formação de um precipitado. Esta mistura voltou a ser refluxada por 1 hora. Após resfriar, a mistura foi filtrada e concentrada. Ao óleo obtido foram adicionados 7 cm³ de água desionizada e em seguida a mistura foi filtrada. Ao filtrado foi adicionado hidróxido de potássio até pH=10. A solução alcalina originada foi extraída com clorofórmio até a fase orgânica sair incolor. À fase orgânica foi adicionado sulfato de sódio anidro e deixada em repouso por 30 minutos. A mistura foi filtrada e concentrada, obtendo-se 2,74 g de um óleo laranja, rendendo 77,6%. Infravermelho (KBr, cm⁻¹): 3650 (ν N-H), 3250-2400 (ν OH), 1585, 1484 (ν C=C, C=N), 1253 (ν C-O), 1190 (ν C-N), 752 (δ C-H_{arom}). RMN ¹H (em CDCl₃), δ (ppm): 8,59-8,53 (*m*, 1H), 7,69-7,58 (*m*, 1H), 7,22-7,09 (*m*, 3H), 7,0-6,93 (*m*, 1H), 6,83-6,92 (*m*, 2H), 4,10-3,62 (*m*, 5H), 2,86-2,45 (*m*, 3H), 2,11-1,99 (*m*, 1H). RMN ¹³C (em CDCl₃) δ (ppm): 157,0, 156,8, 148,4, 136,8, 129,6, 128,7, 123,2, 122,3, 122,2, 118,8, 116,1, 67,1, 58,5, 57,5, 57,2, 44,4.

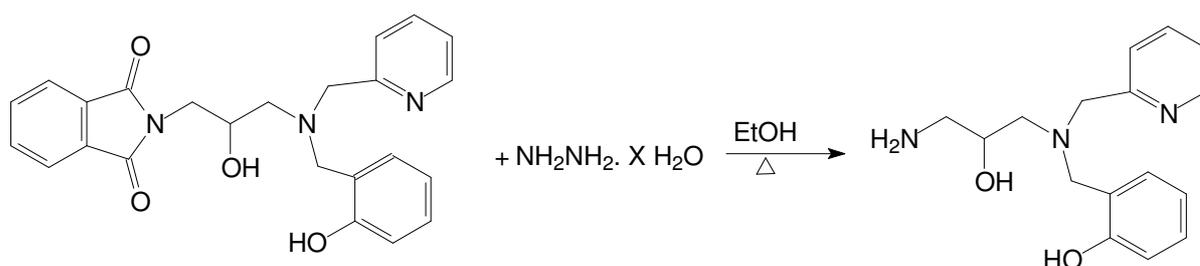


Figura 45. Esquema de síntese do precursor H₂PyPh.

3.2.5.4. Síntese do ligante N-(2-hidroxibenzil)-N, N'-bis-(2-piridilmetil)-1,3-diaminopropan-2-ol (H₂PhPy₂)

Em banho de gelo, foram adicionados a um balão 1,14 g (4,17 mmol) do precursor H₂PyPh em 40 cm³ de metanol seguido pela adição de quantidade equimolar (0,40 cm³) de 2-piridincarboxialdeído. Após 1 h de reação, ainda em banho de gelo, foi adicionado lentamente 0,16 g (4,2 mmol) de boro-hidreto de sódio

(Figura 46). Decorridas 24 horas, a reação foi concentrada em rota-evaporador, resultando na obtenção de um óleo que foi submetido a extrações com CH_2Cl_2 /solução brine. À fase orgânica foi adicionado sulfato de sódio anidro e deixado em repouso por 30 minutos. A solução foi filtrada e concentrada. Obteve-se 1,23 g de um óleo alaranjado, com rendimento de 76,3%. Infravermelho (KBr, cm^{-1}): 3300-2800 (ν OH, N-H), 2933, 2827 (ν C-H), 1591, 1570, 1489, 1456, 1432 (ν C=C, C=N), 1370 (δ O-H), 1253, 1187 (ν C-O), 1151 (ν C-N), 758 (δ C-H_{arom}). RMN ^1H (em CDCl_3), δ (ppm): 8,57-8,51 (*m*, 2H), 7,69-7,60 (*m*, 2H), 7,24-7,13 (*m*, 5H), 7,00 (*dd*, $J=7,0$ Hz, $J=1,6$ Hz, 1H), 6,83 (*dd*, $J=8,0$ Hz, $J=0,7$ Hz, 1H), 6,76 (*td*, $J=7,3$ Hz, $J=1,0$ Hz, 1H), 4,02-3,84 (*m*, 6H), 3,74-3,69 (*m*, 1H), 2,72-2,54 (*m*, 4H). RMN ^{13}C (em CDCl_3) δ (ppm): 159,6, 157,6, 157,4, 149,1, 148,8, 137,0, 136,5, 129,5, 129,0, 123,2, 122,5, 122,4, 122,1, 122,0, 119,0, 116,5, 67,6, 59,0, 58,4, 58,1, 54,8, 53,1.

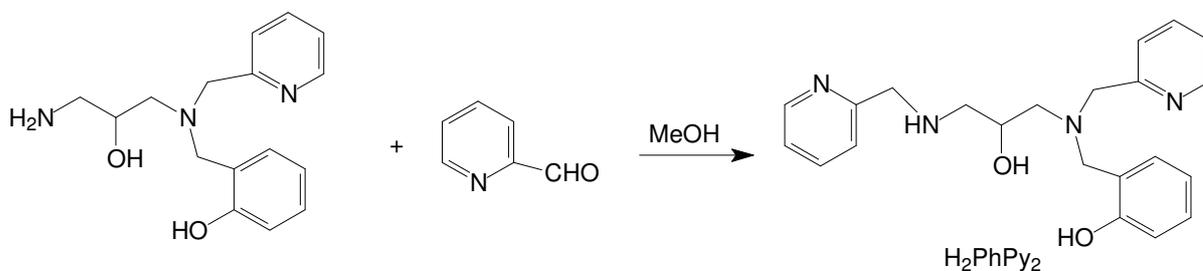


Figura 46. Esquema de síntese do ligante H_2PhPy_2 .

3.3. Síntese dos complexos

3.3.1. Síntese do complexo $[\text{Zn}_2(\text{Py}_4)(\text{OAc})](\text{ClO}_4)_2$ (1)

A síntese deste complexo já foi relatada na literatura por Adams e colaboradores (2002), porém o método de síntese usado foi diferente. A um balão de fundo redondo contendo uma solução em metanol (10 cm^3) de perclorato de zinco hexaidratado (0,74 g, 2,0 mmol), adicionou-se solução metanólica (10 cm^3) do ligante HPy_4 (0,45 g, 1,0 mmol) com acetato de sódio anidro (0,16 g, 2,0 mmol) (Figura 47). A reação foi deixada sob refluxo por 30 minutos. Após a solução chegar a temperatura ambiente, um sólido branco foi formado e então filtrado e lavado com éter etílico. O sólido foi recristalizado em acetonitrila, obtendo-se 0,41 g de monocristais incolores, rendendo 49%. $\text{PF} > 300 \text{ }^\circ\text{C}$. Análise elementar, C, H, N (%), calculada para $\text{Zn}_2\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_{11}\text{Cl}_2$: C= 41,35, H= 3,83, N= 9,98; encontrado C= 41,86, H= 3,92, N= 9,95. Infravermelho (KBr, cm^{-1}): 3442 (ν OH), 2911, 2847 (ν C-H),

1609, 1572, 1489, 1436 (ν C=C, C=N), 1559 (ν_{as} OAc), 1436 (ν_s OAc) 1160 (ν C–O), 1044 (ν C–N), 1111, 1089 (ν ClO₄), 771, 621 (δ C–H_{arom}).

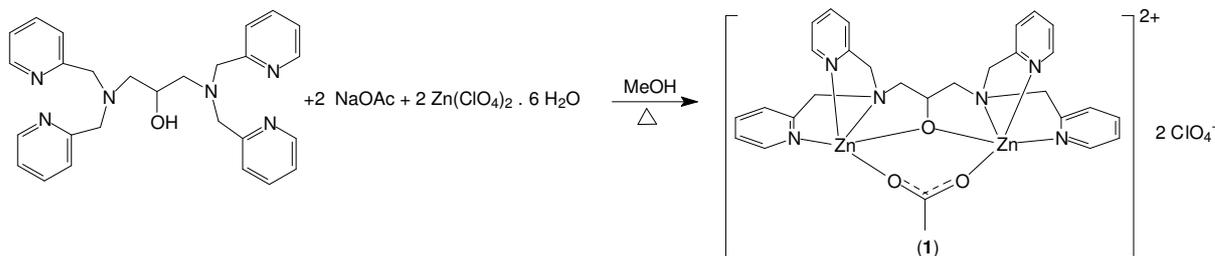


Figura 47. Esquema de síntese do complexo (1).

3.3.2. Síntese do complexo [Zn₂(HPy₂Ph₂)(OAc)]ClO₄·H₂O (2)

À um béquer contendo uma solução de metanol (3 cm³) do perclorato de zinco hexaidratado (0,37 g, 1,09 mmol), adicionou-se solução metanólica (5 cm³) do ligante H₃Py₂Ph₂ (0,24 g, 0,49 mmol) com acetato de sódio tri-hidratado (0,20 g, 1,49 mmol) (Figura 48). A reação foi deixada sob agitação com leve aquecimento por 1 hora. A mesma foi deixada na bancada a temperatura ambiente e no dia seguinte observou-se a formação de precipitado. A solução foi filtrada e o sólido foi colocado no dessecador para secar, obtendo-se 0,16 g (rendimento de 41%). Análise elementar, C, H, N (%), calculada para Zn₂C₃₁H₃₃N₄O₉Cl·H₂O: C= 47,14, H= 4,47, N= 7,09; encontrado C= 47,05, H= 4,51, N= 7,00. Infravermelho (KBr, cm⁻¹): 3405 (ν OH), 3076, 2922, 2850 (ν C–H), 1609, 1591, 1482, 1453 (ν C=C, C=N), 1571 (ν_{as} OAc), 1438 (ν_s OAc), 1295, 1244 (δ C–O), 1113, 1090 (ν ClO₄), 761 (δ C–H_{arom}).

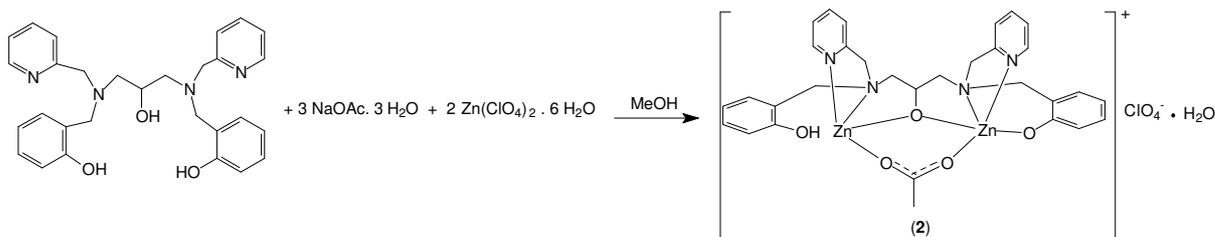


Figura 48. Esquema de síntese do complexo (2).

3.3.3. Síntese do complexo [Zn(HPy₃)](ClO₄)₂ (3)

A um balão de fundo redondo contendo uma solução de etanol (5 cm³) de perclorato de zinco hexaidratado (0,41 g, 1,1 mmol), adicionou-se solução etanólica (15 cm³) do ligante HPy₃ (0,36 g, 1,0 mmol). Observou-se a imediata formação de um precipitado. Foram adicionados mais 20 cm³ de etanol e a solução foi deixada sob refluxo por 2 h (Figura 49). O sólido formado foi filtrado e seco em dessecador,

obtendo-se 0,45 g. O sólido foi recristalizado em metanol a quente, resultando em 0,33 g monocristais (rendimento de 53%). Análise elementar, C, H, N (%), calculada para $C_{21}H_{25}N_5O_9Cl_2Zn$: C= 40,18, H= 4,01, N= 11,16; encontrado C= 40,02, H= 4,08, N= 10,83. Infravermelho (KBr, cm^{-1}): 3550-3200 (ν OH), 3039, 2882 (ν C-H), 1613, 1571, 1488, 1442 (ν C=C, C=N), 1374 (δ O-H), 1021 (ν C-N), 1156, 1115, 1078 (ν ClO_4), 772, 627 (δ C-H_{arom}).

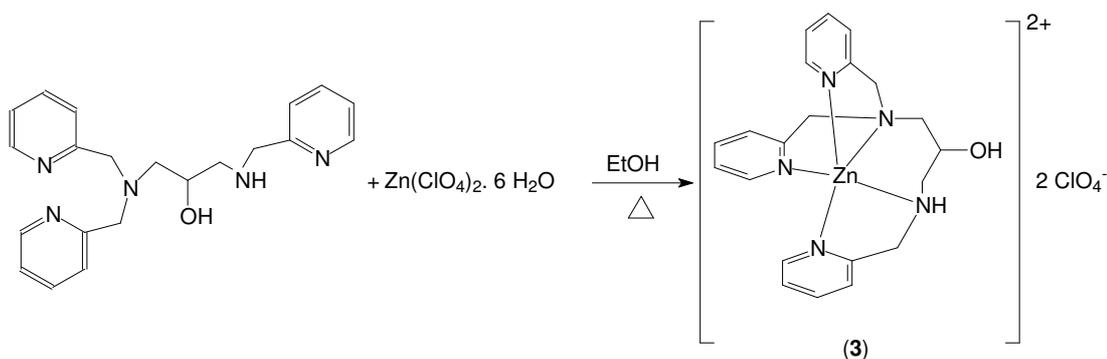


Figura 49. Esquema de síntese do complexo (3).

3.3.4. Síntese do complexo $[Zn_4(Py_3)_2(OAc)_3](ClO_4)_3 \cdot 2H_2O$ (4)

A um balão de fundo redondo contendo uma solução metanólica (10 cm^3) de perclorato de zinco hexaidratado (0,83 g, 2,2 mmol), adicionou-se solução metanólica (20 cm^3) do ligante HPy_3 (0,39 g, 1,1 mmol) contendo acetato de sódio anidro (0,18g, 2,2 mmol) (Figura 50). A solução foi mantida sob refluxo por 3 h. A solução foi transferida para um béquer, que ficou sob temperatura ambiente por 3 dias, resultando na formação de um sólido branco, que foi filtrado e lavado com éter etílico. O sólido foi recristalizado em metanol a quente. Após o resfriamento da solução metanólica, observou-se a formação de cristais incolores. Rendimento: 0,35 g, 44%. Análise elementar, C, H, N (%), calculada para $C_{48}H_{57}N_{10}O_{20}Cl_3Zn_4 \cdot 2H_2O$: C= 38,49, H= 4,10, N= 9,35; encontrado C= 38,79, H= 4,06, N= 9,11. Infravermelho (KBr, cm^{-1}): 3442 (ν OH), 2927, 2853 (ν C-H), 1611, 1586, 1489 (ν C=C, C=N), 1560 (ν_{as} OAc), 1438 (ν_s OAc), 1147 (ν C-O), 1028 (ν C-N), 1117, 1090 (ν ClO_4), 769, 628 (δ C-H_{arom}).

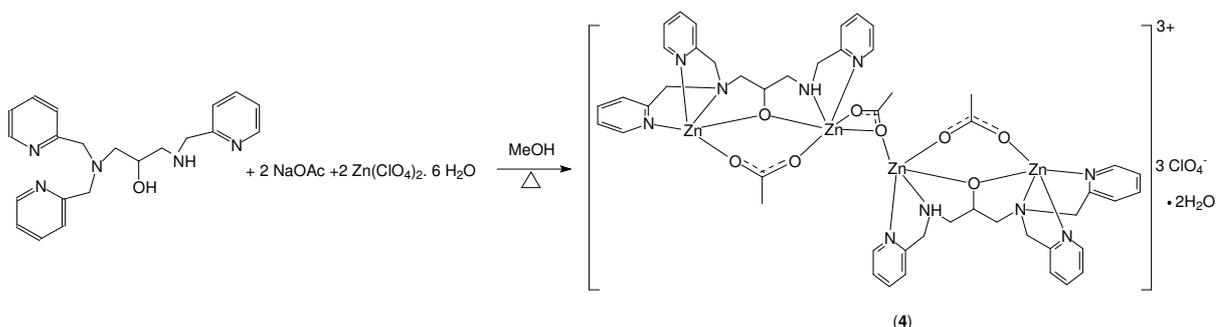


Figura 50. Esquema de síntese do complexo (4).

3.3.5. Síntese do complexo $[Zn_2(Py_2Ph)(OAc)]ClO_4 \cdot H_2O$ (5)

A um béquer contendo uma solução de metanol (3 cm^3) do perclorato de zinco hexaidratado (0,47 g, 1,27 mmol), adicionou-se solução metanólica (5 cm^3) do ligante H_2Py_2Ph (0,22 g, 0,58 mmol) com acetato de sódio tri-hidratado (0,24 g, 1,74 mmol) (Figura 51). A reação foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 30 min, seguido da adição de 6 mL de água desionizada, resultando na formação de um precipitado. A solução foi filtrada, o sólido foi lavado com água desionizada e posteriormente com éter etílico. O sólido foi colocado no dessecador para secar, obtendo-se 0,10 g (rendimento de 41%). Análise elementar, C, H, N (%), calculada para $C_{24}H_{26}N_4O_8ClZn_2 \cdot H_2O$: C= 42,22, H= 4,13, N= 8,21; encontrado C= 42,54, H= 4,13, N= 7,90. Infravermelho (KBr, cm^{-1}): 3424 (v OH), 2936, 2835 (v C-H), 1606, 1592, 1478 (v C=C, C=N), 1563 (ν_{as} OAc), 1441 (ν_s OAc), 1271, 1148 (v C-O), 1025 (v C-N), 1121, 1086 (v ClO_4), 763, 627 (δ C-H_{arom}).

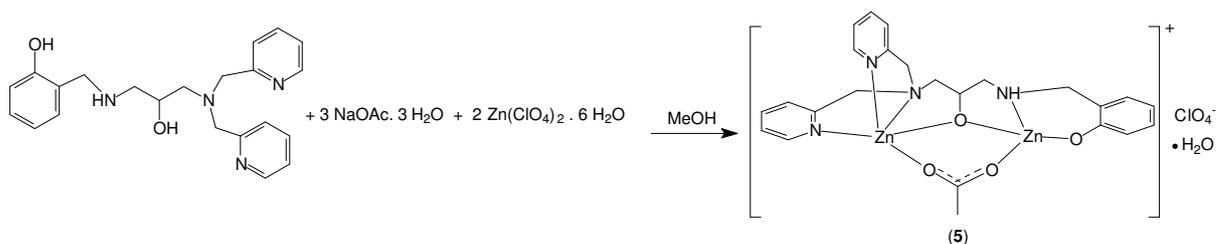


Figura 51. Esquema de síntese do complexo (5).

3.3.6. Síntese do complexo $[Zn_2(PhPy_2)(OAc)]ClO_4 \cdot H_2O$ (6)

A um béquer contendo uma solução de metanol (3 cm^3) do perclorato de zinco hexaidratado (0,65 g, 1,74 mmol), adicionou-se solução metanólica (10 cm^3) do ligante H_2PhPy_2 (0,33 g, 0,87 mmol) com acetato de sódio anidro (0,14 g, 1,74 mmol) (Figura 52). A reação foi deixada sob agitação a temperatura ambiente. Após aproximadamente 10 min, observou-se a formação de um precipitado. Passado 1 h de reação, a solução foi filtrada, o sólido foi lavado com água desionizada e

posteriormente com éter etílico. O sólido foi colocado no dessecador para secar, obtendo-se 0,18 g (rendimento de 31%). Análise elementar, C, H, N (%), calculada para $C_{24}H_{26}N_4O_8ClZn_2 \cdot H_2O$: C= 42,22, H= 4,13, N= 8,21; encontrado C= 42,29, H= 4,14, N= 8,01. Infravermelho (KBr, cm^{-1}): 3500-3300 (ν OH), 2929, 2856 (ν C-H), 1610, 1584, 1479 (ν C=C, C=N), 1568 (ν_{as} OAc), 1442 (ν_s OAc), 1247, 1152 (ν C-O), 1020 (ν C-N), 1107, 1084 (ν ClO_4), 762, 625 (δ C-H_{arom}).

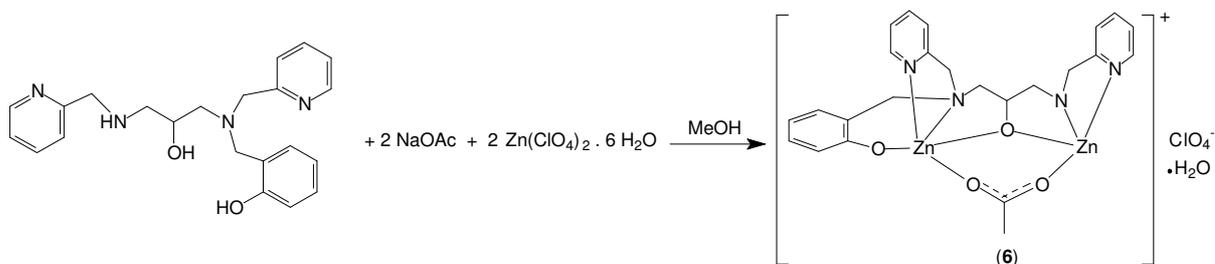


Figura 52. Esquema de síntese do complexo (6).

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1. Caracterização dos compostos por RMN ^1H

4.1.1. RMN ^1H do ligante HPy_4 e seu complexo de zinco (1)

O espectro de RMN ^1H do ligante HPy_4 se encontra na Figura 53, e os dados dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C estão na Tabela 3.

Os dados de RMN confirmam a obtenção do ligante HPy_4 , estando de acordo com os dados apresentados por HUANG e colaboradores (2012). De acordo com o espectro de RMN ^1H obtido podem ser observados 4 sinais na região mais desblindada. O duplo duplete em 8,48 ppm é atribuído aos 4 hidrogênios piridínicos (9) localizados em posição *orto* em relação ao nitrogênio, no qual as constantes de acoplamento são 4,9 e 1,0 Hz, segundo Silverstein (2012), para um hidrogênio vizinho ao nitrogênio presente em uma piridina, é esperado uma constante de acoplamento para este hidrogênio e o hidrogênio vizinho de 5 a 6 Hz, assim pelo valor calculado pode-se atribuir ao acoplamento do hidrogênio ligado ao carbono 9 com o hidrogênio ligado ao C-8, enquanto a constante de acoplamento igual a 1,0 Hz é atribuída ao acoplamento com o hidrogênio ligado ao carbono 7. Os hidrogênios ligados aos carbonos 7 apresentaram um triplo duplete em 7,57 ppm, cujo a constante de acoplamento deste hidrogênio com o hidrogênio do carbono vizinho (*orto* em relação ao mesmo) foi de 7,6 Hz, condizente com o esperado (7 a 9 Hz) e o outro valor calculado foi 1,6 Hz que pode ser atribuído ao acoplamento deste hidrogênio com o hidrogênio na posição *meta* em relação ao mesmo, o valor esperado é de 1-2 Hz.

Um duplete foi observado em 7,35 ppm, sendo atribuído aos hidrogênios ligados aos carbonos 6, cuja constante de acoplamento foi 7,9 Hz, sendo atribuída ao acoplamento do hidrogênio 6 com o hidrogênio vizinho, ou seja, com o hidrogênio 7. Os hidrogênios 8 apresentaram um tripleto em 7,10 ppm, com constante de acoplamento igual a 6,5 Hz, proveniente do acoplamento com os hidrogênios presentes nos carbonos 7 e 9.

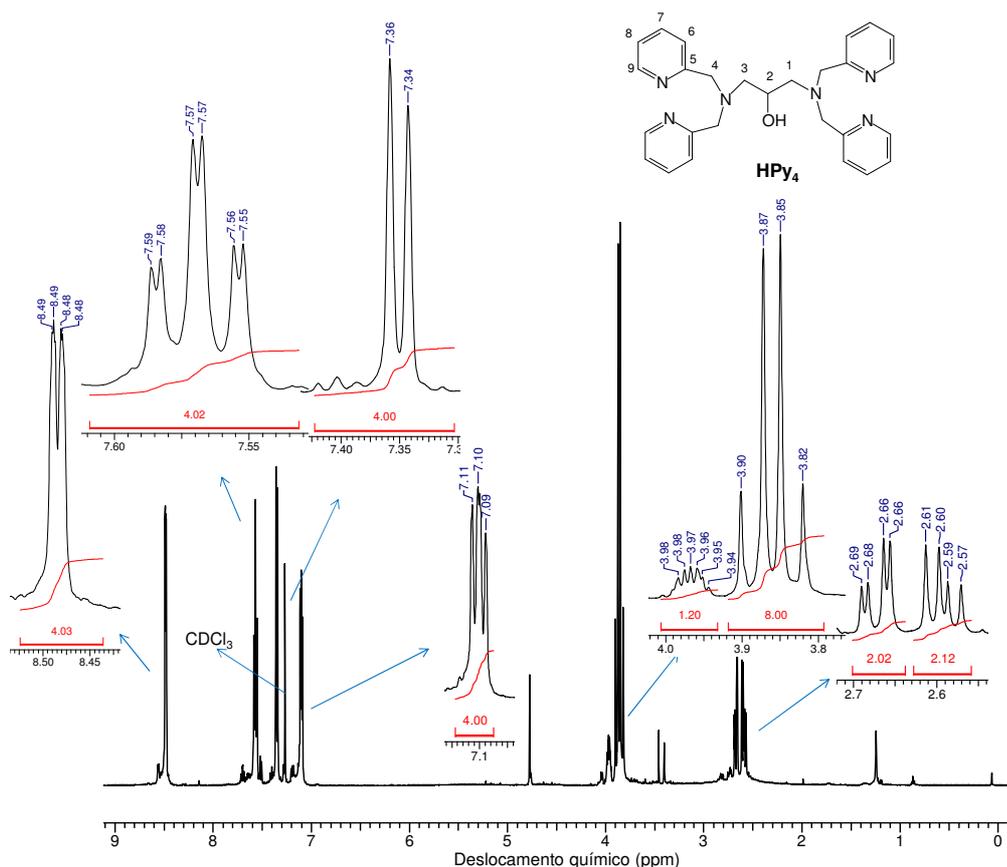


Figura 53. Espectro de RMN ^1H do ligante HPy_4 , realizado em CDCl_3 . Operando a 500 MHz.

Mais quatro sinais foram observados no espectro, na região mais blindada. O hidrogênio ligado ao carbono 2 apresentou-se como um multipletto na região de 3,98 a 3,94 ppm, enquanto que para os hidrogênios 4, observou-se dois dupletos entre 3,90 e 3,82 ppm. Dois duplos dupletos foram observados de 2,69 a 2,58 ppm. O sinal em 2,67 ppm apresentou duas constantes de acoplamento, 13,2 e 3,9 Hz referentes aos acoplamentos vicinais e geminais, respectivamente. Em 2,59 ppm, as constantes de acoplamento foram 13,2 e 8,0 Hz, também características de acoplamentos vicinais e geminais, respectivamente. Esses sinais são atribuídos aos hidrogênios 1 e 3. Outros sinais foram observados, como 4,77, 3,40 e 1,24 ppm, esses sinais podem ser atribuídos a impurezas e/ou solventes residuais, tais como éter etílico.

O RMN ^1H do complexo (1) (Figura 54) é similar ao espectro do ligante HPy_4 . Os sinais foram deslocados quando comparado ao espectro do ligante puro, o que é justificado pela presença dos átomos de zinco. O sinal referente aos hidrogênios ligados aos carbonos 9, apresentaram-se como 2 dupletos, diferentemente do ligante livre, indicando que os grupos piridínicos presentes na molécula do complexo não são equivalentes (BOSCH, et al., 2014).

Enquanto no ligante livre o sinal referente ao hidrogênio ligado ao C-7 apareceu como triplo duplete em 7,57 ppm, o sinal referente ao mesmo hidrogênio presente no complexo apresentou-se como um multiplete próximo a 8,0 ppm. No ligante livre, os hidrogênios ligados aos carbonos C-6 e C-8 se apresentaram como duplete (7,35 ppm) e tripleto (7,10 ppm), respectivamente. No complexo esses sinais foram deslocados para aproximadamente 7,6 (multiplete) e 7,55 ppm (duplete). Com isso, nota-se que os hidrogênios aromáticos do complexo tiveram um deslocamento para campos mais baixos, ou seja, que os mesmos se encontram mais desblindados do que os hidrogênios presentes no ligante livre, isso é justificável, devido ao fato dos íons de zinco(II) atraírem densidade eletrônica do ligante (BOSCH, et al., 2014).

Na região dos hidrogênios alifáticos, houve uma mudança no deslocamento do hidrogênio ligado ao C-2, que no ligante era um multiplete próximo a 3,97 ppm, enquanto que no complexo passou para próximo de 3,7 ppm. No ligante livre os hidrogênios ligados aos carbonos 1 e 3 foram observados como dois duplo dupletos próximos a 2,6 ppm. No complexo, esses hidrogênios foram observados como um duplo duplete em 3,06 ppm e um tripleto em 2,03 ppm. Para os hidrogênios ligados aos carbonos 4 foram observados dois sinais, um multiplete entre 4,35-4,21 e um duplete em 4,01 ppm, indicando que os mesmos se encontram em ambientes químicos distintos (BOSCH, et al., 2014). No ligante livre esses hidrogênios foram observados como um multiplete entre 3,90 e 3,82 ppm.

No espectro do complexo também foi observado um simpleto em 2,53 ppm atribuído aos hidrogênios do grupo metila provenientes da ponte acetato entre os átomos de zinco. Foi realizado RMN ^1H do acetato de zinco di-hidratado $[\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2(\text{H}_2\text{O})]$, (Apêndice A), sendo observado o sinal dos átomos de hidrogênio metílico em 1,81 ppm. No acetato de zinco o carboxilato se encontra bidentado (NIEKERK, et al., 1953) enquanto que no complexo (1) o mesmo se apresenta como ponte, justificando a diferença no deslocamento químico.

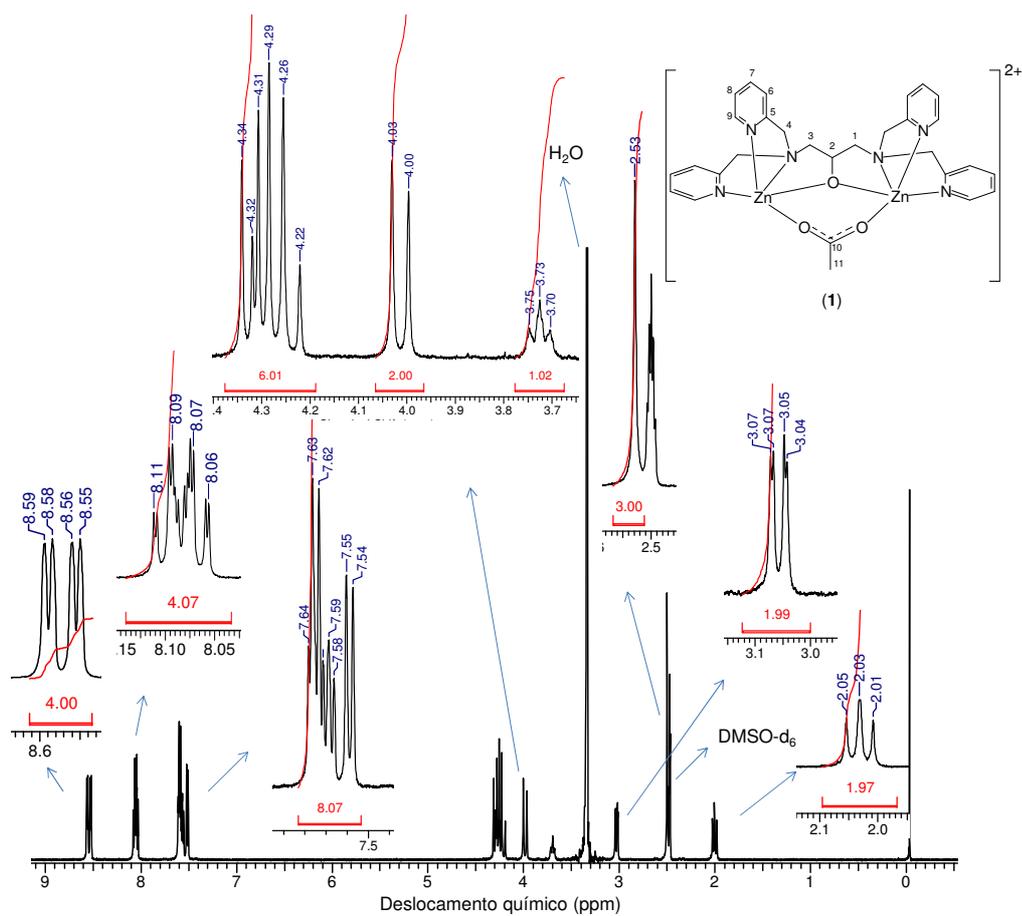


Figura 54. Espectro de RMN ^1H do complexo (1), realizado em DMSO-D_6 . Operando a 500 MHz.

Tabela 3. Dados de RMN ^1H e ^{13}C do ligante HPy_4 obtidos em CDCl_3 comparados com valores da literatura. Dados de RMN ^1H do complexo (1) obtido em DMSO-D_6 . (Valores de constante de acoplamento em Hz).



	δ_{H}	δ_{H}^*	δ_{C}	δ_{C}^*	δ_{H}
C					
5	-	-	159,1	159,0	-
10	-	-	-	-	-
CH					
9	8,48 (<i>dd</i> , $J_{\text{orto}}=4,9$; $J_{\text{meta}}=1,0$)	8,49 (<i>dd</i> , $J=10,8$; $3,9$)	148,6	148,8	8,59 (<i>d</i> , $J_{\text{orto}}=5,2$) 8,56 (<i>d</i> , $J_{\text{orto}}=5,2$)
7	7,57 (<i>td</i> , $J_{\text{orto}}=7,6$; $J_{\text{meta}}=1,6$)	7,58 (<i>td</i> , $J=7,7$; $1,8$)	136,1	136,4	8,12-8,05 (<i>m</i>)
6	7,35 (<i>d</i> , $J_{\text{orto}}=7,9$)	7,37 (<i>d</i> , $J=7,8$)	122,8	123,1	7,65-7,57 (<i>m</i>)
8	7,10 (<i>t</i> , $J_{\text{orto}}=6,5$)	7,18-7,03 (<i>m</i>)	121,7	122,0	7,55 (<i>d</i> , $J_{\text{orto}}=7,8$)
2	3,98-3,94 (<i>m</i>)	3,99 (<i>dd</i> , $J=7,8$; $3,9$)	66,9	66,9	3,76-3,68 (<i>m</i>)
CH₂					
4	3,89 (<i>d</i> , $J=14,6$); 3,83 ($J=14,7$)	3,95-3,79 (<i>m</i>)	60,5	60,6	4,35-4,21 (<i>m</i>) 4,01 (<i>d</i> , $J=17,0$)
1	2,67 (<i>dd</i> , $J=13,2$, $J=3,9$)	2,70 (<i>dd</i> , $J=13,3$; $3,9$)	58,8	58,9	3,06 (<i>dd</i> , $J=2,5$, $J=12,3$) 2,03 (<i>t</i> , $J=11,5$)
3	2,59 (<i>dd</i> , $J=13,2$, $J=8,0$)	2,61 (<i>dd</i> , $J=13,3$; $7,9$)			
CH₃					
11	-	-	-	-	2,53 (<i>s</i>)

*Literatura, fonte: HUANG, et al., 2012. *d*= duplete; *dd*= duplo duplete; *m*= multiplete; *s*= simpleto; *s*/= sinal alargado; *t*=tripleto; *td*= triplo duplete.

4.1.2. RMN ^1H do ligante $\text{H}_3\text{Py}_2\text{Ph}_2$ e seu complexo de zinco (2)

O espectro de RMN ^1H do ligante $\text{H}_3\text{Py}_2\text{Ph}_2$ se encontra na Figura 55, e os dados dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C estão na Tabela 4.

Os dados de RMN ^1H confirmam a obtenção do ligante $\text{H}_3\text{Py}_2\text{Ph}_2$, e estão de acordo com os dados relatados por NEVES e ERTHAL (1992). Um duplete em 8,54 ppm, foi observado. Esse sinal é atribuído aos dois hidrogênios piridínicos (9) em posição *orto* ao nitrogênio, cuja constante de acoplamento do mesmo com o hidrogênio vicinal foi de 4,8 Hz. Em 7,61 ppm, se encontra o triplo duplete proveniente do hidrogênio 7, cujas constantes de acoplamento foram 7,6 e 1,6 Hz, sendo atribuídos aos acoplamentos deste hidrogênio com os hidrogênios vizinhos e com o hidrogênio 9, respectivamente. Na faixa de 7,19 a 7,12 ppm há um multiplete que pode ser atribuído aos hidrogênios 6, 8 e 14. Os hidrogênios 16 apresentaram-se como um duplete em 6,95 ppm, sendo sua constante de acoplamento 7,4 Hz, a qual caracteriza o acoplamento destes hidrogênios com os hidrogênios vicinais (15), os quais apresentam-se como um triplo duplete em 6,72 ppm, proveniente do acoplamento dos mesmos com os hidrogênios vicinais (16 e 14) e com os hidrogênios 13. Já os hidrogênios 13 apresentaram um duplete em 6,82 ppm, mostrando o acoplamento destes hidrogênios com os hidrogênios 14.

O espectro de RMN ^1H do complexo (2) revela a presença do ligante em sua estrutura (Figura 56). Porém, diferentemente do espectro do complexo (1) que foi muito similar ao do seu ligante, o espectro desse complexo apresentou mais sinais na região de 6 a 9 ppm, quando comparado com o espectro do ligante puro. Por exemplo, os hidrogênios ligados aos carbonos 9 apresentaram 4 dupletos na região de 8,5 a 8,8 ppm, com intensidades diferentes. Foi observado um comportamento semelhante para um composto de zinco contendo o ligante HBPA, enquanto que para compostos de zinco contendo o ligante BMPA, o mesmo não acontecia. Fernandes atribuiu o aumento na quantidade de sinais para esse tipo de composto a presença, em solução, de diferentes estereoisômeros. Sendo assim, esses sinais, podem ser atribuídos aos 2 hidrogênios vizinhos ao átomo de nitrogênio presente na piridina, que apresentam diferentes ambientes químicos. Para os outros sinais referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos, também foi observada uma quantidade maior de sinais em comparação com o ligante. No entanto, a integração desses sinais revela que a quantidade de átomos de hidrogênio é

equivalente a uma molécula do ligante. Portanto, pode-se sugerir que os anéis aromáticos estão submetidos a diferentes ambientes químicos. O mesmo ocorreu para os sinais referentes aos hidrogênios ligados ao C-7 e C-8. Para os hidrogênios ligados ao C-7 e C-8 no ligante livre observou-se dois sinais, um em 7,61 (duplo tripleto) e um multipletto próximo a 7,15 ppm, respectivamente. Enquanto que no complexo, os hidrogênios ligados ao C-7 apresentaram dois sinais, um multipletto próximo a 8,0 e um tripleto em 7,95 ppm. Para os hidrogênios ligados aos C-6 e C-8 observou-se um multipletto próximo a 7,5 ppm, e ainda para um dos hidrogênios ligados ao C-8 observou-se um dupletto em 7,4 ppm. Os hidrogênios ligados aos carbonos 13, 14, 15 e 16 apresentaram dois multipletos na região entre 7,08 e 6,36 ppm (FERNANDES, et al., 2014).

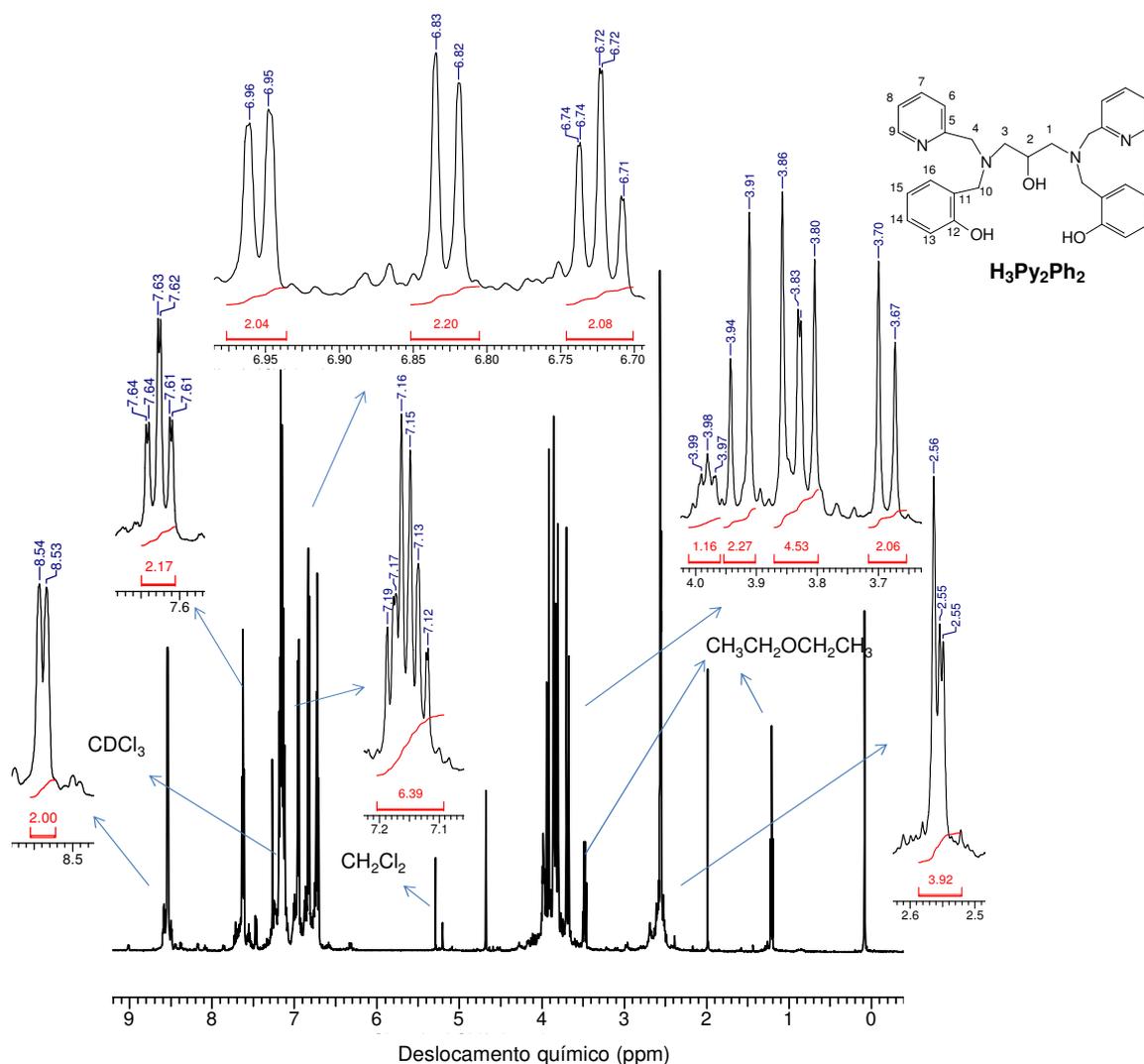
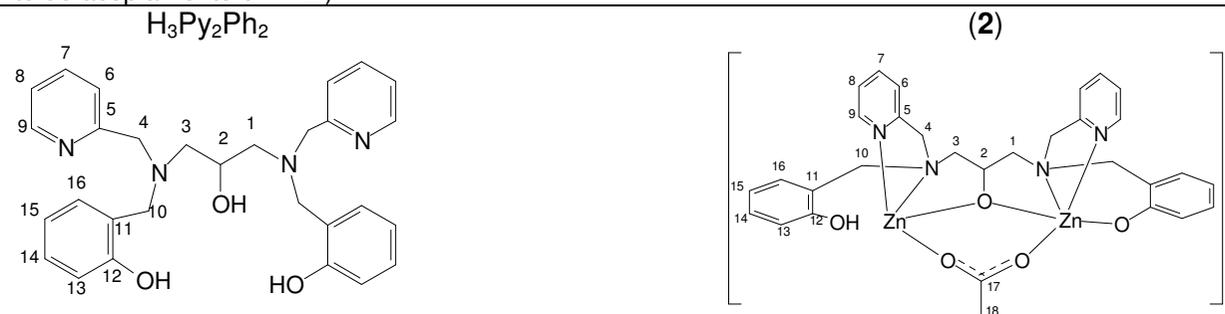


Figura 55. Espectro de RMN ^1H do ligante $\text{H}_3\text{Py}_2\text{Ph}_2$, realizado em CDCl_3 . Operando a 500 MHz.

Tabela 4. Dados de RMN ^1H e ^{13}C do ligante $\text{H}_3\text{Py}_2\text{Ph}_2$ obtidos em CDCl_3 , RMN ^1H comparado com valor da literatura. Dados de RMN ^1H do complexo (2) obtido em DMSO-D_6 . (Valores de constante de acoplamento em Hz.)



	δ_{H}	δ_{H}^*	δ_{C}	δ_{H}
C				
5	-	-	157,5	-
12	-	-	157,4	-
11	-	-	122,5	-
17	-	-	-	-
CH				
9	8,54 (<i>d</i> , $J=4,8$)		148,7	8,72 (<i>d</i> , $J=4,9$), 8,66 (<i>d</i> , $J=4,7$), 8,61 (<i>d</i> , $J=5,2$), 8,54 (<i>d</i> , $J=4,7$)
7	7,61 (<i>td</i> , $J_{\text{orto}}=7,6$; $J_{\text{meta}}=1,6$)		136,9	8,10-8,0 (<i>m</i>), 7,95 (<i>t</i> , $J=7,3$)
6	7,19-7,12 (<i>m</i>)		123,2	7,66-7,49 (<i>m</i>), 7,40 (<i>d</i> , $J_{\text{orto}}=7,8$)
8		6,9-8,3 (<i>m</i>)	122,3	
14	7,19-7,12 (<i>m</i>)		128,9	7,08-6,96 (<i>m</i>)
16	6,95 (<i>d</i> , $J_{\text{orto}}=7,4$)		129,6	7,08-6,96 (<i>m</i>)
13	6,82 (<i>d</i> , $J_{\text{orto}}=7,7$)		116,4	6,62-6,36 (<i>m</i>)
15	6,72 (<i>td</i> , $J_{\text{orto}}=7,4$; $J_{\text{meta}}=1,0$)		118,9	6,62-6,36 (<i>m</i>)
2	4,0-3,96 (<i>m</i>)	3,9-4,4 (<i>m</i>)	66,6	4,62-3,66 (<i>m</i>)
CH₂				
4	3,93 (<i>d</i> , $J=15,3$), 3,84 (<i>d</i> , $J=13,2$),		59,0	4,62-3,66 (<i>m</i>)
10	3,82 (<i>d</i> , $J=11,4$), 3,68 (<i>d</i> , $J=13,6$)	2,6-3,0 (<i>m</i>)	58,1	
1			58,0	3,00-2,69 (<i>m</i>), 2,57-2,53 (<i>m</i>), 2,41-2,30 (<i>m</i>)
3	2,56-2,55 (<i>m</i>)			
CH₃				
18	-	-	-	2,17 (<i>sl</i>)

*Literatura, fonte: NEVES e ERTHAL, 1992. *d*= dupletto; *dd*= duplo dupletto; *m*= multipletto; *s*= simpleto; *sl*= sinal alargado; *t*=tripletto; *td*= triplo dupletto.

Na região dos hidrogênios alifáticos, também há a confirmação da presença do ligante, havendo modificações no deslocamento químico e o aumento do número de alguns sinais para um mesmo grupo de hidrogênios. Os sinais referentes a esses hidrogênios não ficaram muito bem resolvidos, aparecendo como multipletos.

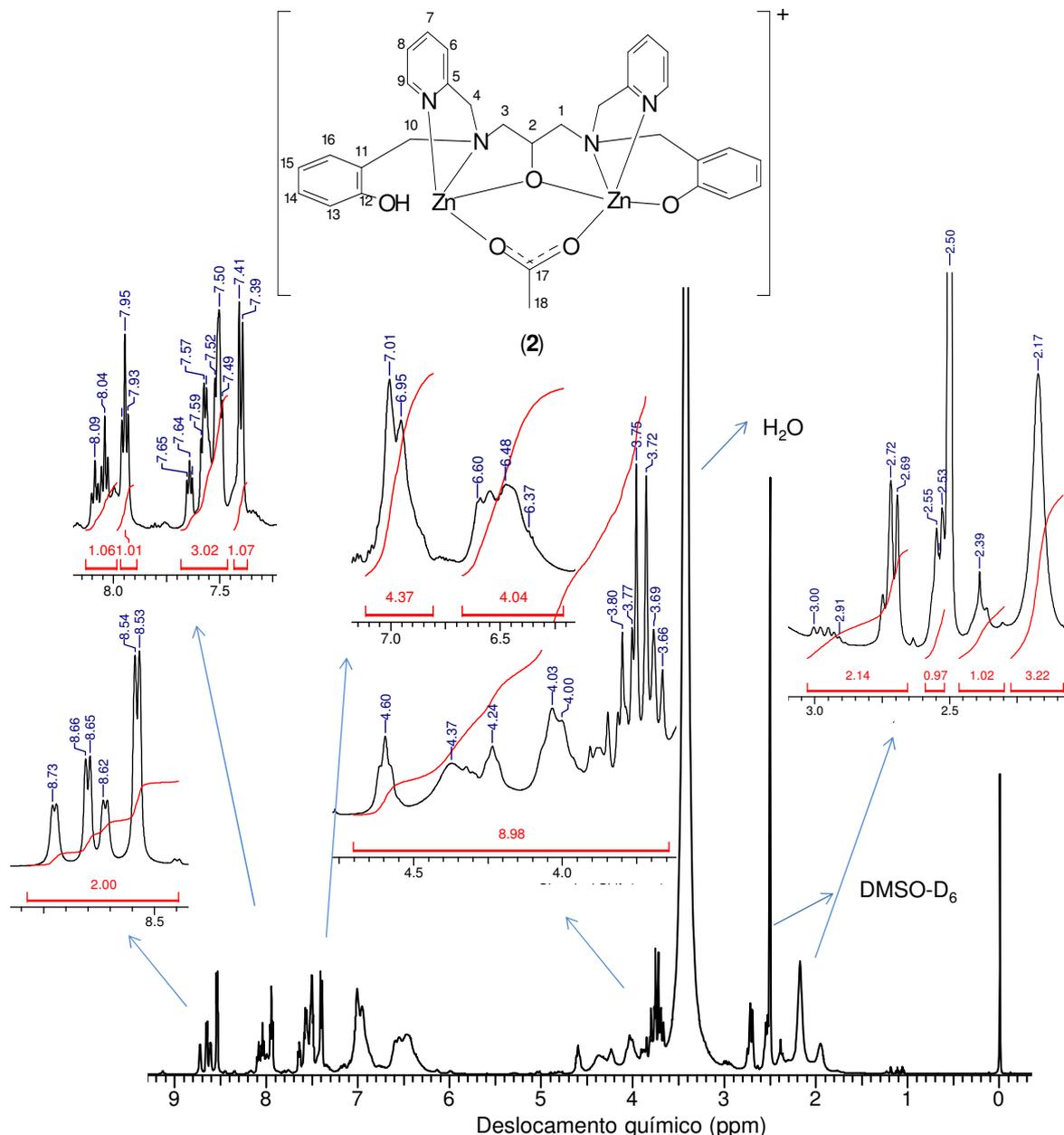


Figura 56. Espectro de RMN ^1H do complexo (2), realizado em DMSO-D_6 . Operando a 500 MHz.

Os hidrogênios ligados aos carbonos 2, 4 e 10 foram atribuídos ao multipletto de 4,62 a 3,66 ppm. Para os hidrogênios ligados aos carbonos 1 e 3 foram observados três multipletos de 3,0 a 2,3 ppm, onde nota-se a separação do sinal de dois átomos de hidrogênio pertencentes ao mesmo carbono, esse comportamento também já foi descrito na literatura por Bosch e colaboradores, onde observaram

que para compostos assimétricos binucleares de zinco, os sinais dos prótons de cada grupo metilênico foram separados, indicando um ambiente químico diferente para cada próton ligado ao mesmo carbono metilênico (BOSCH, et al., 2014).

O espectro deste complexo apresentou um simpleto em 2,17 ppm, atribuído ao grupo acetato (NIEKERK, et al., 1953).

4.1.3. RMN ^1H do ligante HPy₃ e seus complexos de zinco (3) e (4)

O espectro de RMN ^1H do ligante HPy₃ se encontra na Figura 57, e os dados dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C estão na Tabela 5.

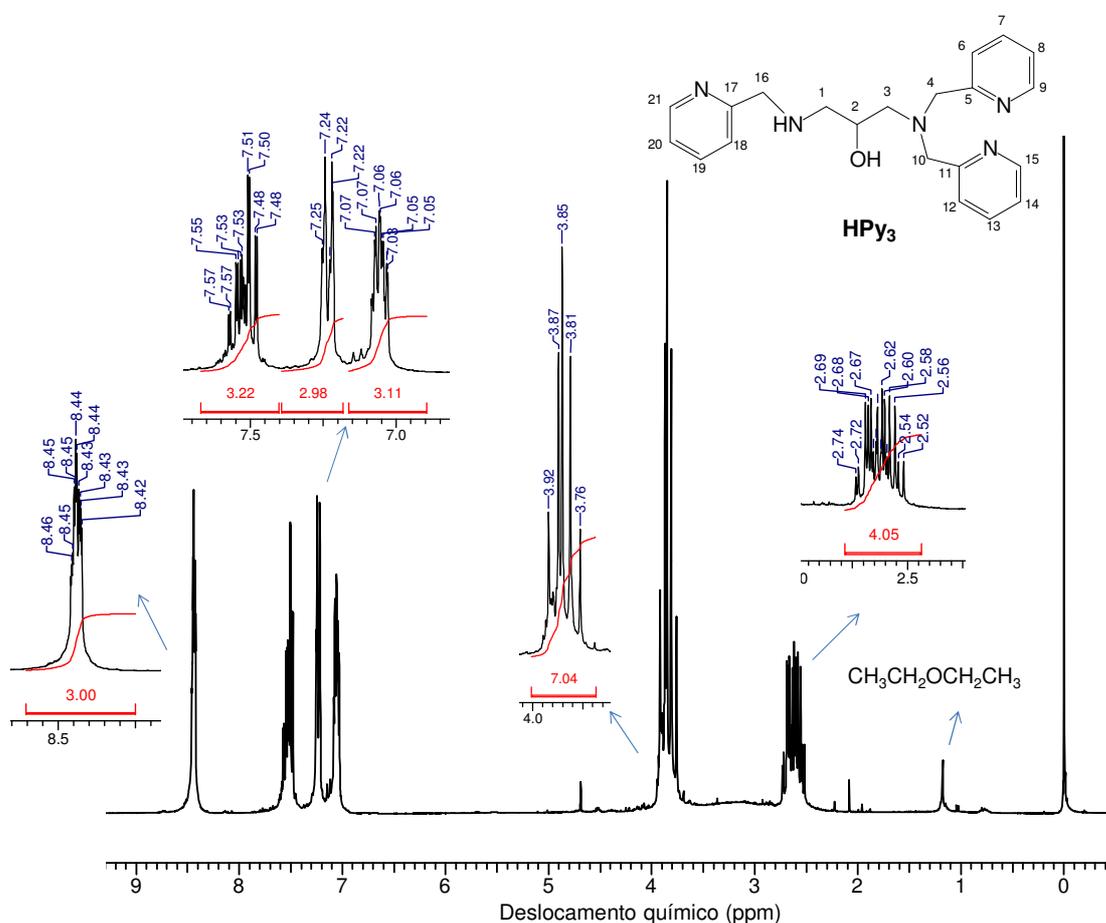


Figura 57. Espectro de RMN ^1H do ligante HPy₃, realizado em CDCl₃. Operando a 500 MHz.

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C confirmam a obtenção do ligante HPy₃. Na região mais desblindada podem ser observados quatro multipletos. Diferente dos espectros apresentados anteriormente, o espectro para esse ligante não teve os sinais bem resolvidos. O sinal de 8,46 a 8,43 ppm é atribuído aos hidrogênios ao lado do nitrogênio da piridina. O multipletos referente aos hidrogênios ligados aos C-7, C-13 e C-19 se encontra entre 7,57 e 7,48 ppm. Enquanto o multipletos de 7,25 a

7,22 ppm, é atribuído aos hidrogênios ligados aos carbonos 6, 12 e 18. Os hidrogênios ligados aos carbonos 8, 14 e 20 apresentaram um multipletto de 7,08 a 7,03 ppm.

Os hidrogênios ligados aos carbonos alifáticos apresentaram 2 mutipletos na região mais blindada. Os hidrogênios 2, 4, 10 e 16 apresentaram um sinal de 3,92 a 3,76 ppm. E os hidrogênios 1 e 3 apresentaram um multipletto entre 2,74 e 2,52 ppm.

Os espectros dos complexos (3) e (4) (Figuras 58 e 59) também mostram que o ligante está presente nos mesmos.

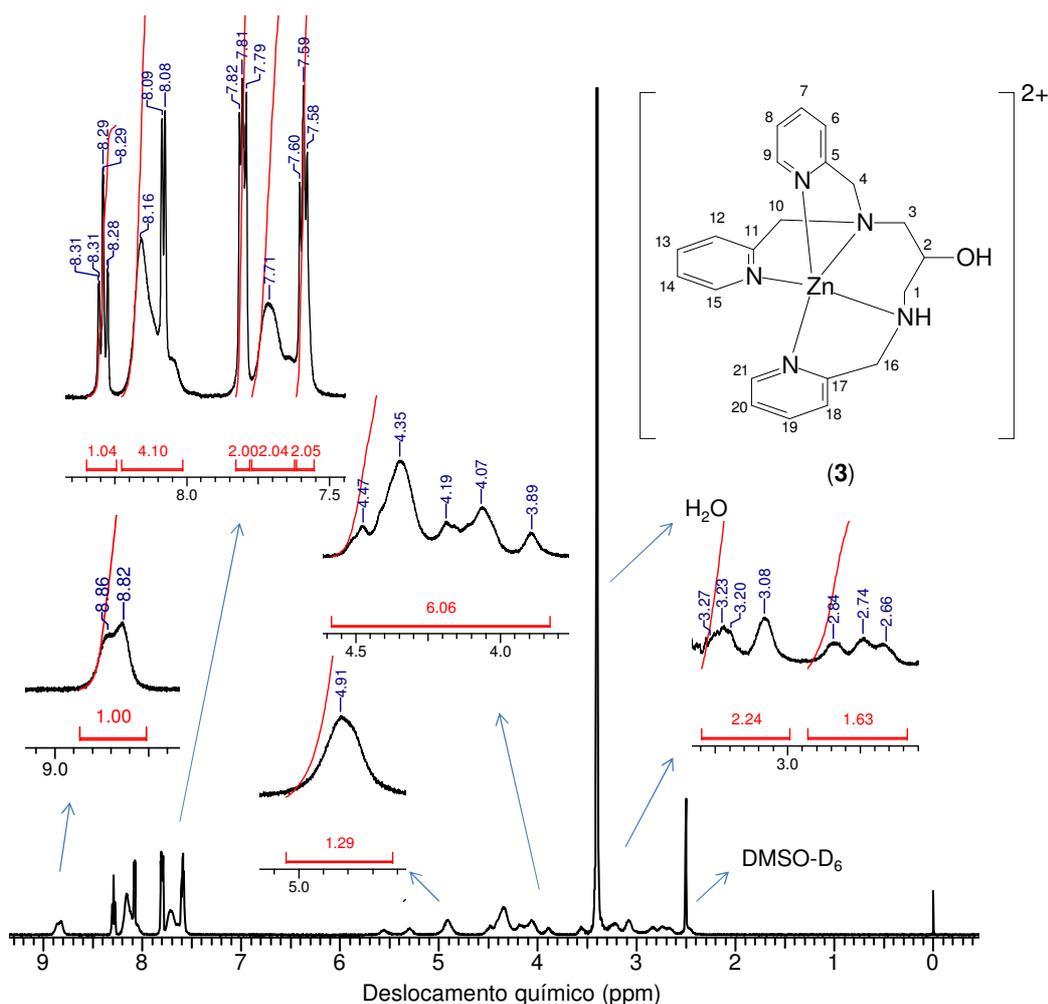


Figura 58. Espectro de RMN ^1H do complexo (3), realizado em DMSO-D_6 . Operando a 500 MHz.

Para o composto (3) observou-se um multipletto com deslocamento significativo para a região mais desblindada, próximo a 8,82 ppm e um triplo dupletto em 8,29 ppm. Estes sinais são atribuídos aos hidrogênios ligados aos carbonos vizinhos do nitrogênio presente na piridina, juntamente com um sinal alargado de 8,16 a 8,03 ppm, sendo este último sinal equivalente a 4 átomos de hidrogênio. Sendo assim, este sinal também é atribuído aos prótons ligados ao C-7, C-13 e C-

19. O desmembramento desses sinais revela que o composto apresenta os hidrogênios do C-9, C-15 e C-21 em ambientes químicos diferentes (BOSCH, et al., 2014).

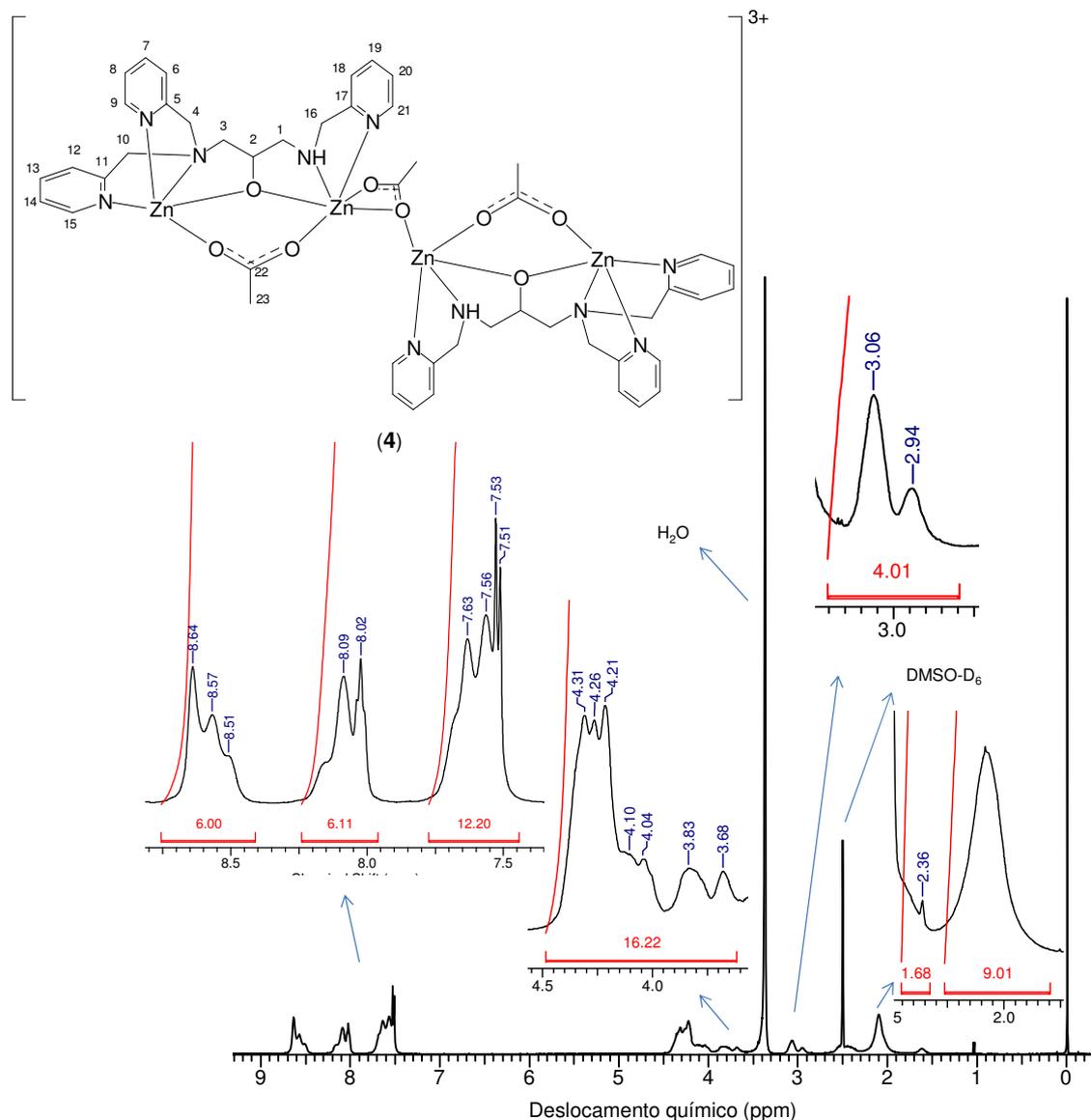
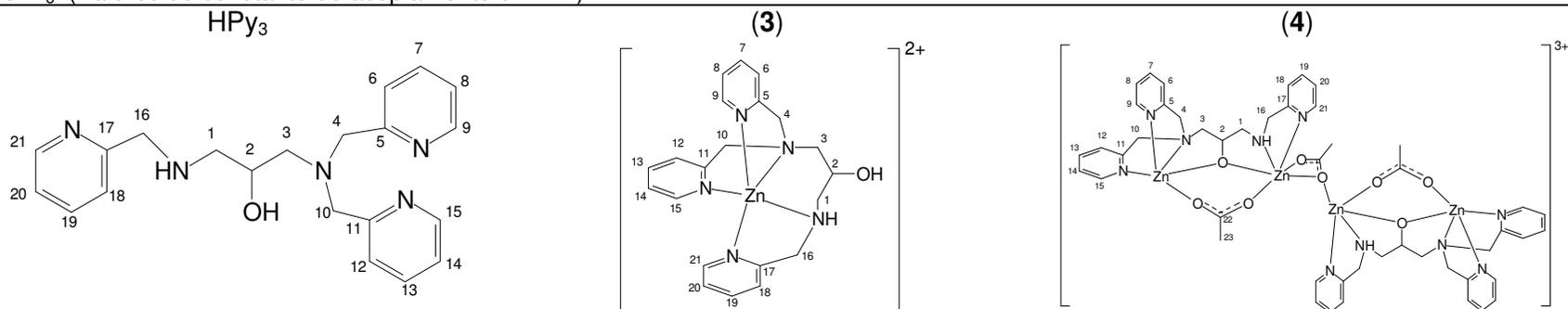


Figura 59. Espectro de RMN ¹H do complexo (4), realizado em DMSO-D₆. Operando a 500 MHz.

Foram observados mais três sinais na região mais desblindada, um multipletto de 7,82 a 7,79 ppm, um sinal alargado em 7,71 ppm e um tripleto em 7,59 ppm, sendo atribuídos aos hidrogênios aromáticos restantes. Na região mais blindada, também houve modificações no deslocamento químico, um sinal alargado em 4,91 ppm pode ser atribuído ao hidrogênio ligado ao carbono 2. Um multipletto de 4,47 a 3,89 ppm é atribuído aos 6 hidrogênios ligados aos carbonos 4, 10 e 16. Mais dois multiplettos, na região de 3,27 a 2,66 ppm, são atribuídos aos hidrogênios ligados aos carbonos 1 e 3.

O espectro do composto (4) apresenta algumas diferenças em relação ao composto (3). Na região mais desblindada, observaram-se apenas 3 multipletos, sendo atribuídos aos hidrogênios aromáticos. Vários sinais largos são observados na região mais blindada, sendo atribuídos aos hidrogênios alifáticos. Também foi observado um sinal alargado em 2,10 ppm que pode ser atribuído aos nove hidrogênios presentes nos grupos metilas do carboxilato, estando de acordo com os resultados de difração de raios X, que mostra 3 grupos carboxilatos nesse complexo.

Tabela 5. Dados de RMN ^1H e ^{13}C do ligante HPy_3 obtidos em CDCl_3 , RMN ^1H comparado com valor da literatura. Dados de RMN ^1H dos complexos (3) e (4) obtido em DMSO-D_6 . (Valores de constante de acoplamento em Hz.)



	δ_{H}	δ_{H}^*	δ_{C}		δ_{H}		δ_{H}
C							
5/11	-	-	159,4		-		-
17	-	-	159,1		-		-
22	-	-	-		-		-
CH							
9/15 21	8,46-8,43 (m)	8,7-8,4 (d)	149,1 148,9	8,87-8,82 (m), 8,29 (td, $J_{\text{orto}}=7,8$; $J_{\text{meta}}=1,3$), 8,21-8,07 (m)		8,64-8,51 (m)	
7/13 19	7,57-7,48 (m)	7,9-7,5 (m)	136,43 136,42	8,21-8,07 (m)		8,10-8,02 (m)	
6/12/18	7,25-7,22 (m)	7,5-7,3 (d)	123,1	7,82-7,79 (m), 7,71 (sl)		7,63-7,51 (m)	
8/14 20	7,08-7,03 (m)	7,3-7,0 (t)	122,1/122,0 121,9	7,71 (sl), 7,59 (t, $J_{\text{orto}}=6,0$)		7,63-7,51 (m)	
2	3,92-3,76 (m)	4,1-3,7 (m)	67,8	4,92 (sl)		4,31-3,68 (m)	
CH₂							
4/10 16	3,92-3,76 (m)	4,1-3,7 (m)	60,4 59,4	4,47-3,89 (m)		4,31-3,68 (m)	
1 3	2,74-2,52 (m)	3,0-2,4 (m)	53,2 55,0	3,27-3,08 (m), 2,84-2,66 (m)		4,31-3,68 (m), 3,06-2,94 (m), 2,36 (sl)	
CH₃							
23	-	-	-	-		2,10 (sl)	

*Literatura, fonte: FERNANDES, et al., 2000. *d*= duplete; *m*= multiplete; *s*= simpleto; *sl*= sinal alargado; *t*=tripleto; *td*= triplo duplete.

4.1.4. RMN ^1H dos ligantes $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$ e H_2PhPy_2 e dos complexos de zinco (5) e (6)

Os espectros de RMN ^1H dos ligantes $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$ e H_2PhPy_2 se encontram nas Figuras 60 e 61. Os dados dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C desses ligantes e de seus complexos são apresentados na Tabela 6.

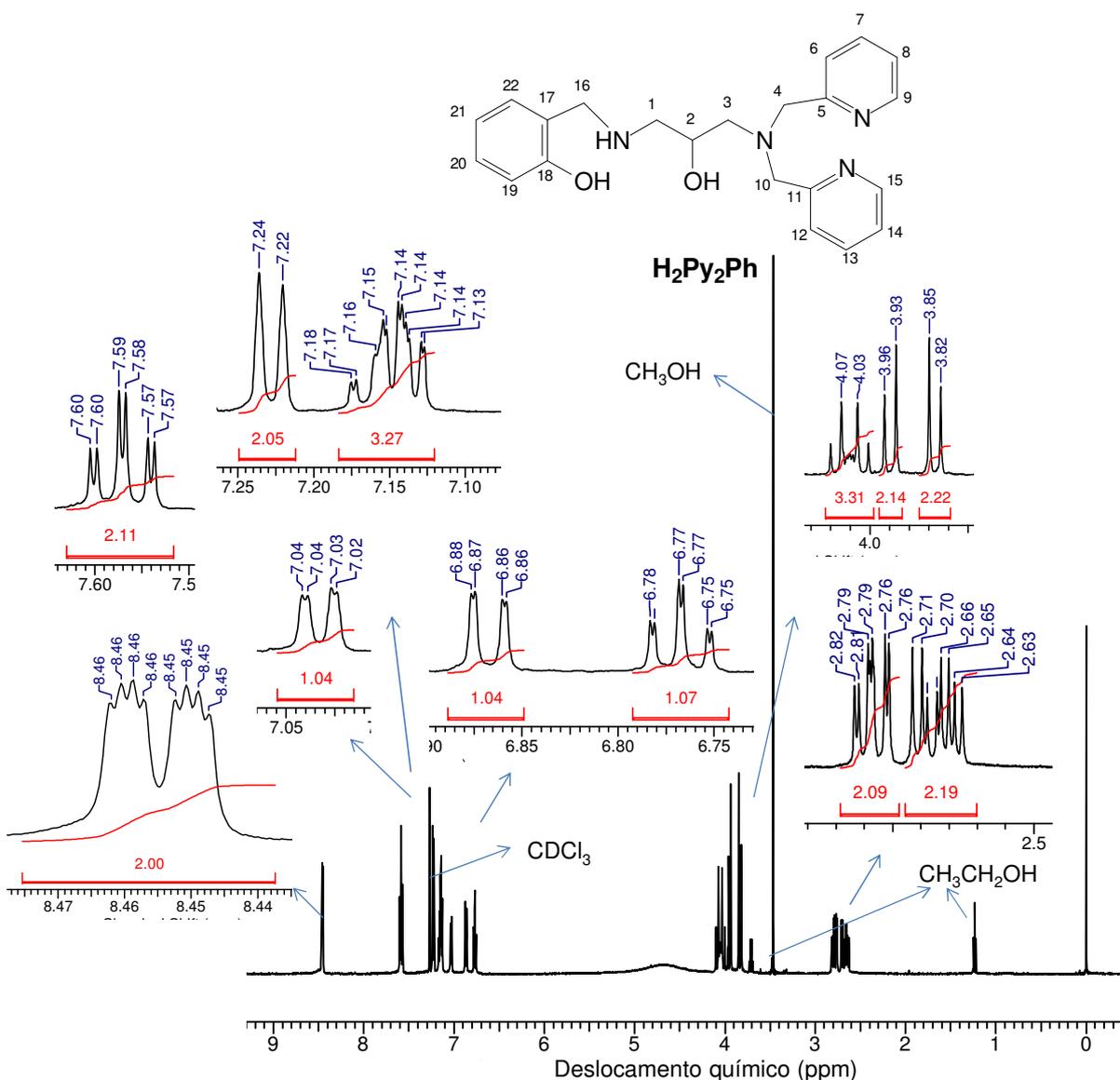


Figura 60. Espectro de RMN ^1H do ligante $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$, realizado em CDCl_3 . Operando a 500 MHz.

O espectro de RMN ^1H confirma a obtenção do ligante $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$, estando de acordo com o descrito na literatura por ROSSI e colaboradores (2005). Um duplo duplete de duplete em 8,45 ppm é observado, sendo atribuído aos hidrogênios ligados aos carbonos vizinhos ao nitrogênio da piridina, com constantes de

acoplamento iguais a 4,9, 1,7 e 0,8 Hz, referentes ao acoplamento destes hidrogênios com os hidrogênios ligados aos carbonos nas posições *orto*, *meta* e *para* em relação aos mesmos, estando de acordo com o previsto na literatura (SILVERSTEIN, 2012). Em 7,58 ppm há um triplo duplete que pode ser atribuído aos hidrogênios ligado ao C-7 (C-13), as constantes de acoplamento foram 7,6 e 1,8 Hz, os valores dessas constantes são característicos do acoplamento do hidrogênio 7/13 com o hidrogênio presente nos carbonos vizinhos (6/12 e 8/14) e com o hidrogênio presente no carbono 9/15, respectivamente. Os hidrogênios 8 (14) e 20 são observados como multipletos na faixa de 7,18 a 7,13 ppm. Os hidrogênios 22 e 19 apresentaram-se como dois duplos dupletos em 7,03 e 6,87 ppm, respectivamente, devido ao acoplamento dos mesmos com os hidrogênios vizinhos. O hidrogênio 21 apresentou um triplo duplete em 6,77 ppm, revelando seu acoplamento com os hidrogênio vizinhos (20 e 22) e com o hidrogênio na posição meta em relação ao mesmo (hidrogênio 19).

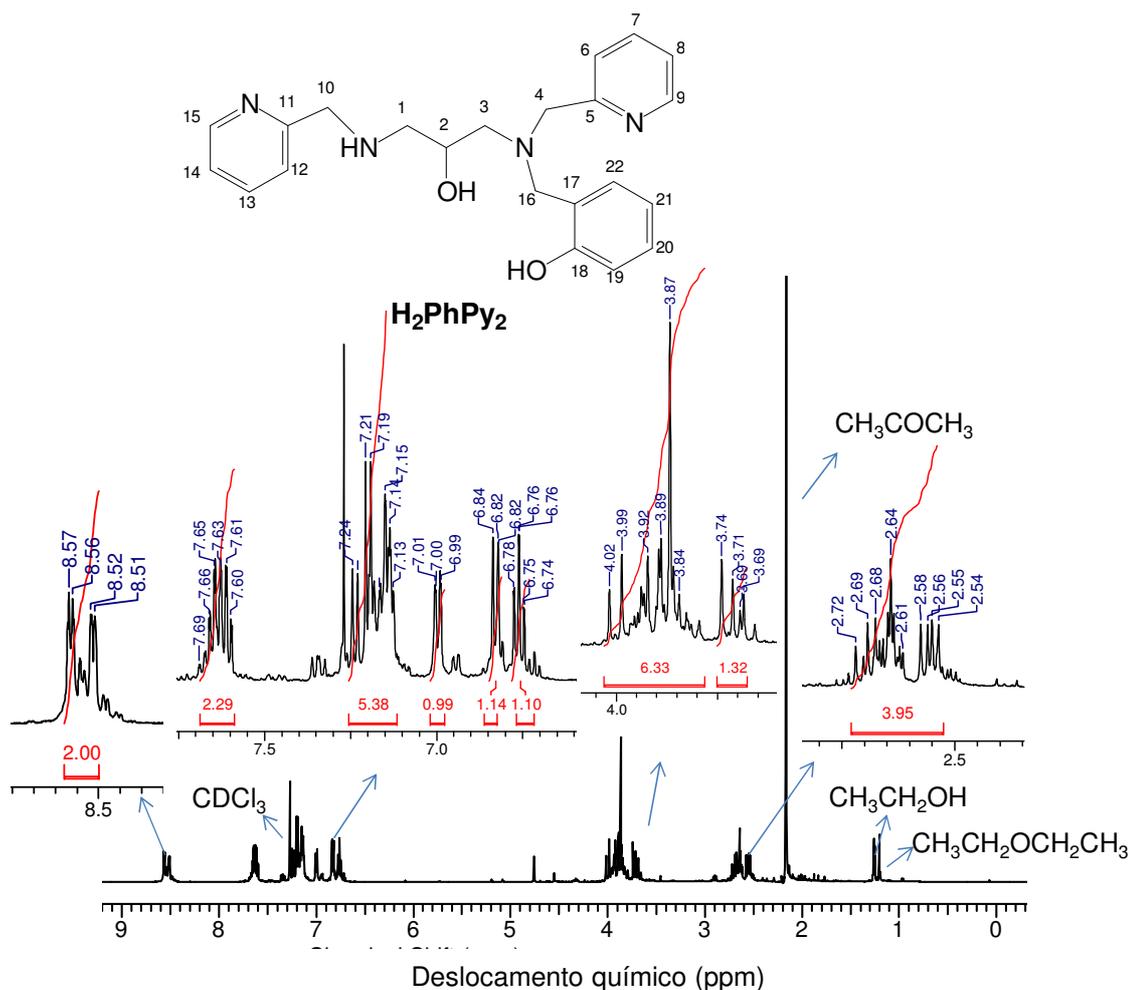


Figura 61. Espectro de RMN ^1H do ligante H_2PhPy_2 , realizado em CDCl_3 . Operando a 500 MHz.

Na região mais blindada, observam-se um multipletto próximo a 4,0 ppm, e dois dupletos, um em 3,95 e o outro em 3,83 ppm, que são atribuídos aos hidrogênios ligados aos carbonos 2, 4, 10 e 16. Entre 2,82 a 2,63 ppm são observados dois multipletos referentes aos hidrogênios metilênicos ligados aos carbonos 1 e 3. Foram observados mais alguns sinais que são atribuídos a solventes residuais, tais como etanol (3,72 e 1,23 ppm) e metanol (3,47 ppm).

O espectro de RMN ^1H do ligante H_2PhPy_2 é similar ao espectro do seu isômero, $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$. Os sinais não tiveram uma boa resolução como a do seu isômero. Na faixa de 8,57 a 8,51 e 7,69 a 7,60 ppm podem ser observados dois multipletos referentes aos hidrogênios 9 e 15 e aos hidrogênios 7 e 13, respectivamente. Os hidrogênios 6, 8, 12, 14 e 20 apresentaram um multipletto de 7,24 a 7,13 ppm. Um duplo dupletto em 7,00 ppm é atribuído ao hidrogênio 22, cujas constantes de acoplamento são 7,0 e 1,6 Hz, provenientes dos acoplamentos desse hidrogênio com os hidrogênios 21 e 20, respectivamente. O hidrogênio 19 também apresentou um duplo dupletto, observado em 6,83 ppm, as constantes de acoplamento são 8,0 e 0,7 Hz. Esses valores são típicos de acoplamento entre hidrogênios na posição *orto* e *para*, respectivamente. Sendo assim podem ser atribuídos aos acoplamentos entre o hidrogênio 19 com o 20 e com o 22. O hidrogênio ligado ao carbono 21 apresentou um triplo dupletto em 6,76 ppm, proveniente dos acoplamentos entre esse hidrogênio e o 20 (22) e com o hidrogênio 19.

Os hidrogênios 4, 10 e 16 apresentaram um multipletto na faixa de 4,02 a 3,84 ppm. O multipletto próximo a 3,7 ppm pode ser atribuído ao hidrogênio 2. Enquanto o multipletto de 2,72 a 2,54 ppm pode ser atribuído aos hidrogênios 1 e 3. Foram observados mais alguns sinais que são atribuídos a solventes residuais, tais como acetona (2,17 ppm), etanol (1,25 ppm) e éter etílico (1,21 ppm).

O espectro de RMN de ^1H do complexo (5) (Figura 62) apresentou uma menor resolução quando comparado com os espectros dos outros complexos, o que prejudicou a integração dos sinais. Na região mais desblindada observam-se vários sinais alargados. Os hidrogênios ligados aos C-9 e C-15 são observados como um multipletto de 8,94 a 8,51 ppm. O multipletto entre 8,36 e 7,5 ppm refere-se aos hidrogênios 6, 7, 8, 12, 13 e 14. Os hidrogênios ligados aos carbonos 19, 20, 21 e 22 são observados no multipletto entre 7,26 e 6,3 ppm. Na região mais blindada, os sinais dos hidrogênios alifáticos são observados sobrepondo-se ao sinal alargado

referente a molécula de água. Observa-se um multipletto alargado de 4,46 a 3,76 ppm, referente a quatro átomos de hidrogênios, que podem ser atribuídos aos hidrogênios metilênicos (4 e 10). E um sinal alargado entre 3,17 e 2,98 ppm, que pode ser atribuído ao hidrogênio ligado ao C-2. Por fim, um sinal largo entre 2,36 e 1,87 ppm, que pode ser atribuídos aos hidrogênios metílicos presentes no grupo acetato.

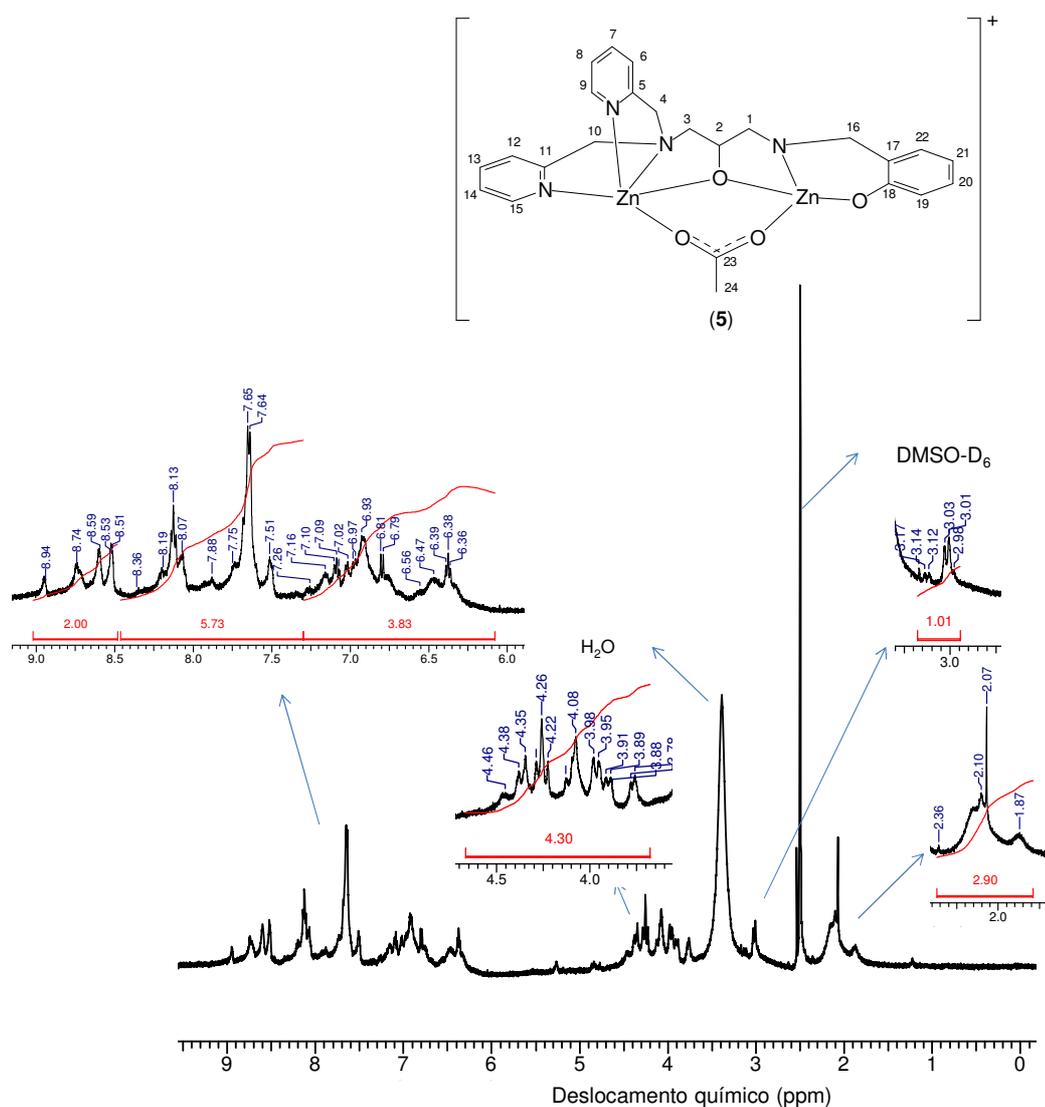


Figura 62. Espectro de RMN ^1H do complexo (5), realizado em DMSO- D_6 . Operando a 500 MHz.

O espectro do composto (6) apresenta cinco multipletos na região mais desblindada, sendo atribuídos aos hidrogênios aromáticos (Figura 63). O multipletto entre 8,70 e 8,53 ppm é atribuído aos hidrogênios ligados aos C-9 e C-15. Os hidrogênios ligados aos carbonos 7 e 13 podem ser atribuídos ao multipletto de 8,09 a 7,92 ppm. Já os hidrogênios ligados aos carbonos 6, 8, 12 e 14 são atribuídos ao multipletto próximo a 7,5 ppm. Os prótons presentes no fenol, ligados aos carbonos

20 e 22 são atribuídos ao multipeto de 6,93 a 6,81 ppm. Por fim, o multipeto próximo a 6,4 ppm é correspondente aos hidrogênios ligados aos C-19 e C-21.

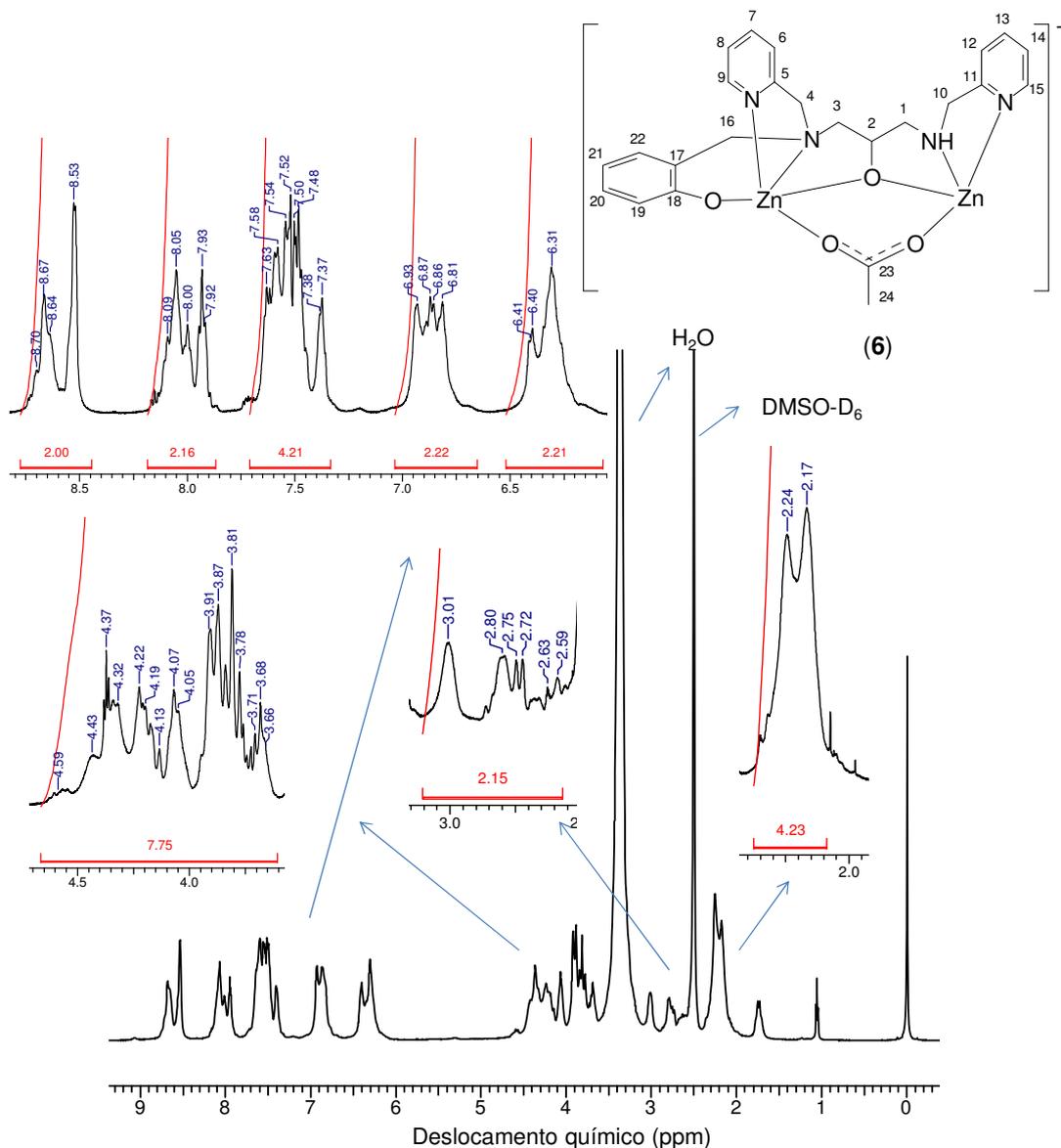
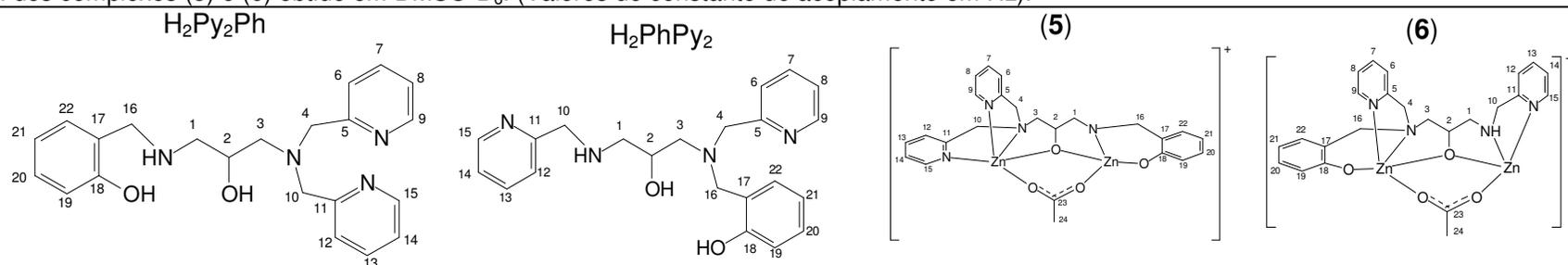


Figura 63. Espectro de RMN ¹H do complexo (6), realizado em DMSO-D₆. Operando a 500 MHz.

Entre 4,59 e 3,66 ppm, observa-se um multipeto que pode ser atribuído aos sete hidrogênios ligados aos carbonos 2, 4, 10 e 16, porém a integral para este sinal mostra que o sinal é referente a oito átomos de hidrogênio, sendo assim, esse sinal pode ser atribuído, também, a um dos hidrogênios ligados aos carbonos 1 ou 3, que apresentaram mais um multipeto de 3,01 a 2,59 ppm, e um sinal alargado próximo a 2,2ppm, esse desdobramento de sinais para hidrogênios pertencentes ao mesmo carbono, indica que os mesmos se encontram em ambientes químicos diferentes (BOSCH, et al., 2014). Esse sinal alargado também é atribuído aos hidrogênios metílicos presentes no grupo acetato.

Tabela 6. Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos ligantes $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$ e H_2PhPy_2 obtidos em CDCl_3 , RMN ^1H do ligante $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$ comparado com valor da literatura. Dados de RMN ^1H dos complexos (5) e (6) obtido em $\text{DMSO}-\text{D}_6$. (Valores de constante de acoplamento em Hz).



	δ_{H}	δ_{H}^*	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{H}
C							
5	-	-	159,0	-	159,6	-	-
11	-	-	158,3	-	157,6	-	-
18	-	-	122,4	-	122,5	-	-
17	-	-	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-	-	-
CH							
9	8,45 (<i>ddd</i> , $J_{\text{orto}}=$	8,46-8,48	149,0	8,57-8,51 (<i>m</i>)	149,1	8,49-8,51 (<i>m</i>)	8,70-8,53 (<i>m</i>)
15	4,9; $J_{\text{meta}}=1,7$; $J_{\text{para}}=0,8$)	(<i>d</i>)			148,8		
7	7,58 (<i>td</i> , $J_{\text{orto}}=$	7,51-7,56	136,6	7,69-7,60 (<i>m</i>)	137,0	8,36-7,5 (<i>m</i>)	8,09-7,92 (<i>m</i>)
13	7,6, $J_{\text{meta}}=1,8$)	(<i>dt</i>)			136,5		
6	7,23 (<i>d</i> , $J_{\text{orto}}=$	7,26-7,0	123,1	7,24-7,13 (<i>m</i>)	123,2	8,36-7,5 (<i>m</i>)	7,63-7,37 (<i>m</i>)
12	7,8)	(<i>m</i>)			122,4		
8			122,2		122,1	8,36-7,5 (<i>m</i>)	7,63-7,37 (<i>m</i>)
14	7,18-7,13 (<i>m</i>)	7,26-7,0		7,24-7,13 (<i>m</i>)	122,0		
		(<i>m</i>)	128,3			7,26-6,3 (<i>m</i>)	6,93-6,81 (<i>m</i>)
20					129,0		
22	7,03 (<i>dd</i> , $J_{\text{orto}}=$	7,26-7,0(<i>m</i>)	128,5	7,00 (<i>dd</i> , $J_{\text{orto}}=7,0$,	129,5	7,26-6,3 (<i>m</i>)	6,93-6,81 (<i>m</i>)
	7,4; $J_{\text{meta}}=1,5$)			$J_{\text{meta}}=1,6$)			
19	6,87 (<i>dd</i> , $J_{\text{orto}}=$	6,72-6,80	116,2	6,83 (<i>dd</i> , $J_{\text{orto}}=8,0$,	116,5	7,26-6,3 (<i>m</i>)	6,41-6,31 (<i>m</i>)
	8,1; $J_{\text{meta}}=1,0$)	(<i>m</i>)		$J_{\text{para}}=0,7$)			

Continua na página 89.

Continuação da Tabela 6.

	H_2Py_2Ph			H_2PhPy_2		(5)	(6)
	δ_H	δ_H^*	δ_C	δ_H	δ_C	δ_H	δ_H
21	6,77 (<i>td</i> , $J_{orto}=7,4$, $J_{meta}=1,1$)	6,72-6,80 (<i>m</i>)	118,8	6,76 (<i>td</i> , $J_{orto}=7,3$, $J_{meta}=1,0$)	119,0	7,26-6,3 (<i>m</i>)	6,41-6,31 (<i>m</i>)
2	4,1-4,0 (<i>m</i>)	3,85-4,0 (<i>m</i>)	67,3	3,74-3,69 (<i>m</i>)	67,6	3,17-2,98 (<i>m</i>)	4,59-3,66 (<i>m</i>)
CH₂							
4/10 16	4,1-4,0 (<i>m</i>); 3,95 (<i>d</i> , $J=14,6$); 3,83 (<i>d</i> , $J=14,6$)	3,85-4,0 (<i>m</i>)	60,2 59,4	4,02-3,84 (<i>m</i>)	59,0/58,4 58,1	4,46-3,76 (<i>m</i>) -	4,59-3,66 (<i>m</i>)
1 3	2,82-2,76 (<i>m</i>) 2,71-2,63 (<i>m</i>)	2,65-2,72 (<i>m</i>)	52,1 52,6	2,72-2,54 (<i>m</i>)	53,1 54,8	-	4,59-3,66 (<i>m</i>), 3,01-2,59 (<i>m</i>), 2,26-2,09 (<i>m</i>) 2,36-2,09 (<i>sl</i>)
CH₃							
23	-	-	-	-	-	2,36-1,87 (<i>m</i>)	2,26-2,09 (<i>sl</i>)

*Literatura, fonte: ROSSI et al., 2005. *dd*= duplo dupleto; *ddd*=duplo dupleto de dupleto; *m*= multipleto; *sl*= sinal alargado; *t*=tripleto; *td*=triplo dupleto.

4.2. Caracterização dos ligantes por RMN ^{13}C

4.2.1. RMN ^{13}C do ligante HPy₄

O espectro de RMN de ^{13}C está de acordo com o citado na literatura, havendo pequenas variações no deslocamento químico dos sinais (Figura 64). Como o ligante é simétrico, observam-se apenas 8 sinais. Na região mais desblindada, pode-se observar os sinais referentes aos carbonos aromáticos, sendo os sinais mais desblindados, os mais próximos ao átomo de nitrogênio presente na piridina. Os sinais em 159,1 e 148,6 ppm são referentes aos carbonos 5 e 9, respectivamente. Os carbonos 6, 7 e 8 apresentaram sinais em 122,8, 136,1 e 121,7 ppm, respectivamente. Na região mais blindada, estão os carbonos alifáticos, o sinal em 66,9 ppm é referente ao carbono 2, e em 60,5 ppm é referente ao carbono 4. Como os carbonos 1 e 3 apresentam o mesmo ambiente químico, foi observado apenas um sinal para os mesmos, este sinal se apresenta em 58,8 ppm (HUANG, et al., 2012).

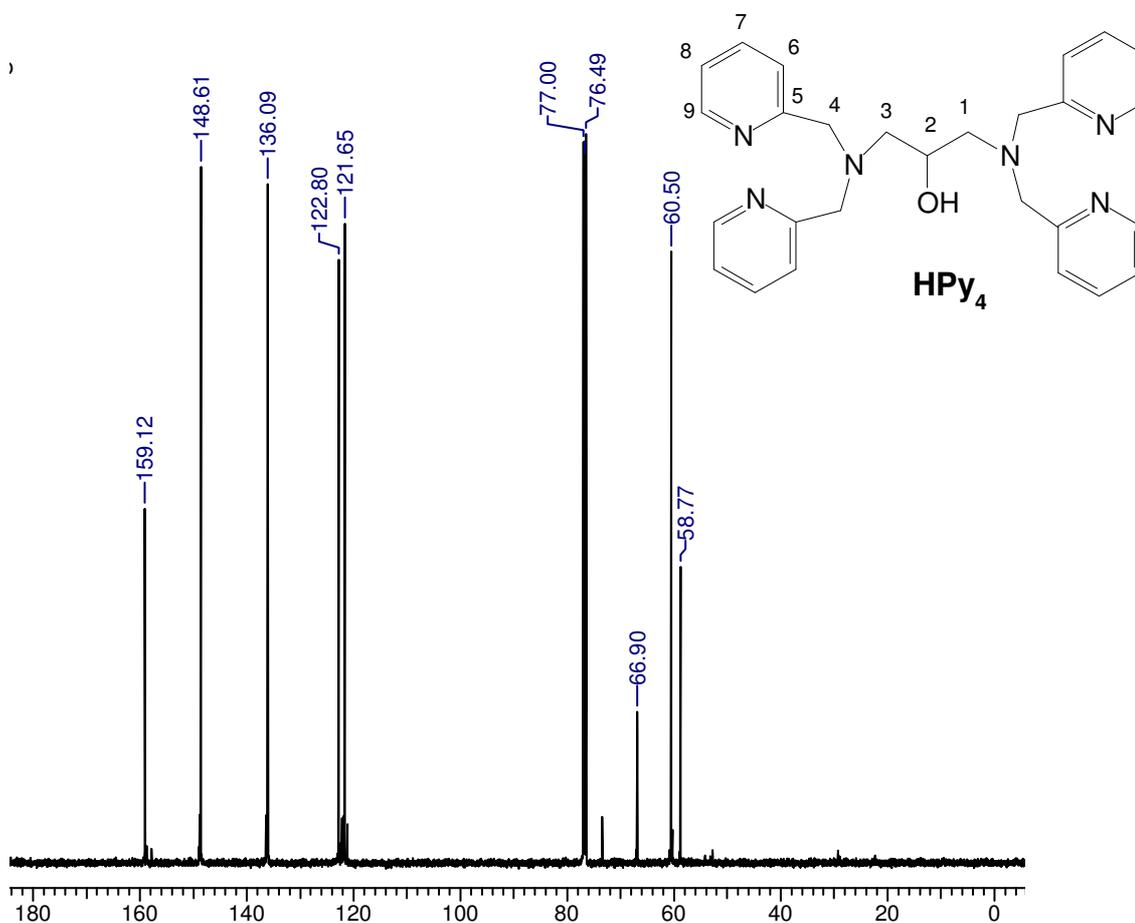


Figura 64. Espectro de RMN ^{13}C do ligante HPy₄, realizado em CDCl_3 . Operando a 125 MHz.

4.2.2. RMN ^{13}C do ligante $\text{H}_3\text{Py}_2\text{Ph}_2$

O espectro de ^{13}C do ligante $\text{H}_3\text{Py}_2\text{Ph}_2$ (Figura 65) confirma a obtenção do mesmo. Esse ligante também é simétrico, mas apresenta dois tipos de grupos aromáticos quando comparado ao ligante HPy_4 , resultando em um maior número de sinais referentes a átomos de carbono quando comparado ao ligante anterior. Na região mais desblindada, observam-se 11 sinais. Os sinais de menor intensidade, na região mais desblindada, em 157,5, 157,4 e 122,5 ppm são referentes aos carbonos substituídos 5, 12 e 11, respectivamente. Os sinais em 148,7, 136,9, 129,6 e 128,9 ppm são atribuídos aos carbonos 9, 7, 16 e 14, respectivamente. Enquanto os carbonos 6, 8, 15 e 13 apresentaram sinais em 123,2, 122,3, 118,9 e 116,4, respectivamente. Na região mais blindada, observa-se um sinal em 66,6 ppm referente ao carbono 2. Os carbonos 4 e 10 apresentaram sinais em 58,99 e 58,08 ppm, respectivamente, enquanto o sinal referentes aos carbonos 1 e 3 apresentaram um sinal em 58,02 ppm.

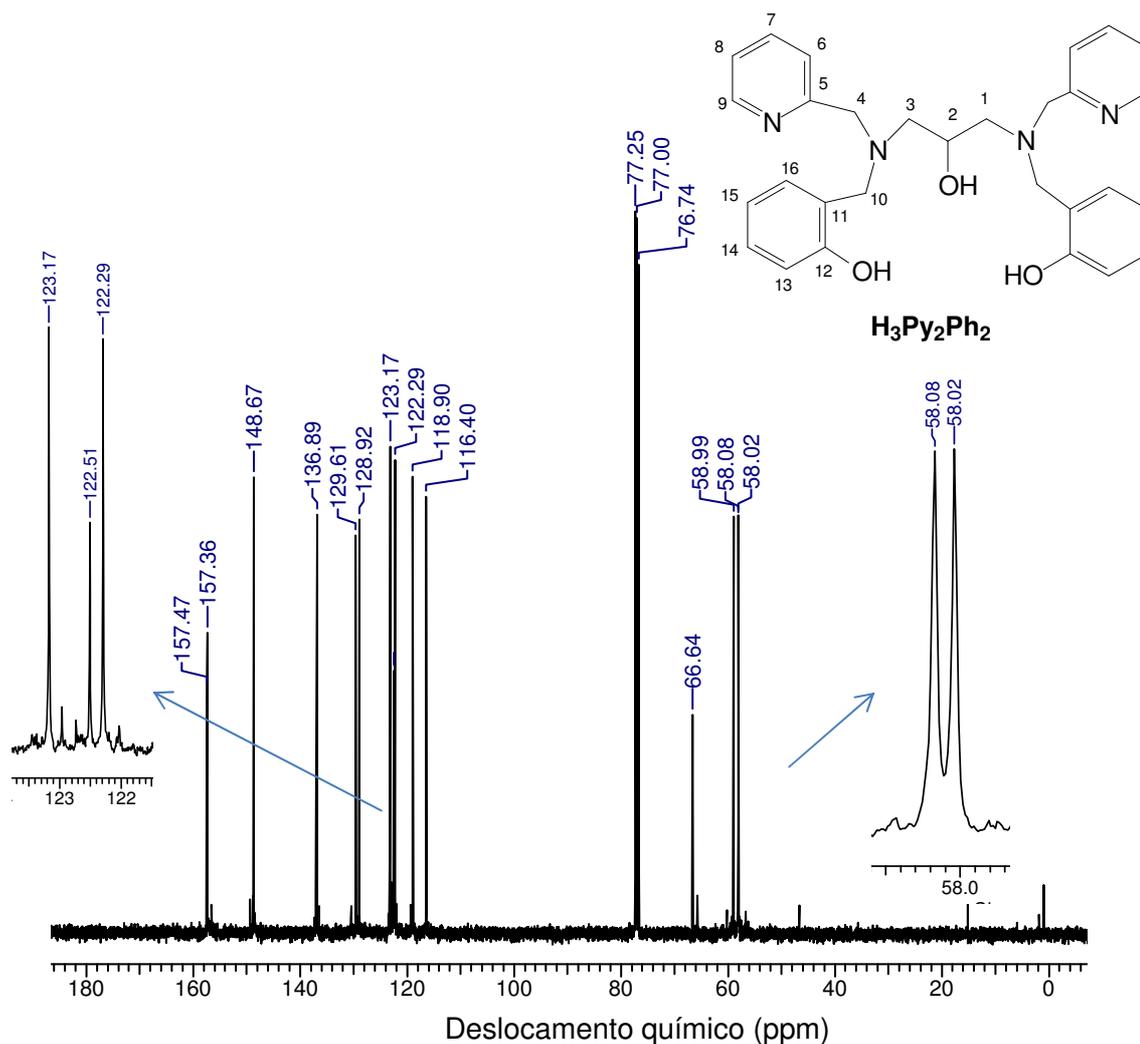


Figura 65. Espectro de RMN ^{13}C do ligante $\text{H}_3\text{Py}_2\text{Ph}_2$, realizado em CDCl_3 . Operando a 125 MHz.

4.2.3. RMN ^{13}C do ligante HPy_3

O RMN ^{13}C confirma a obtenção do ligante HPy_3 (Figura 66). O espectro de ^{13}C para este ligante apresentou mais sinais quando comparado ao ligante HPy_4 , mesmo este tendo maior quantidade de átomos de carbono quando comparado ao ligante HPy_3 . Isto é resultado da falta de simetria do ligante HPy_3 , enquanto HPy_4 é simétrico. Os carbonos substituídos 5 (11) e 17 apresentaram sinais em 159,4 e 159,1 . Mais oito sinais são observados na região mais desblindada, 149,1, 148,9, 136,43, 136,42, 123,0, 122,1, 121,99 e 121,86 ppm que são atribuídos aos carbonos 9 (15), 21, 7 (13), 19, 6 (12 e 18), 8, 14 e 20, respectivamente. Na região mais blindada se encontram os sinais dos átomos de carbono alifático, em 67,8 ppm está localizado o sinal do carbono ligado a hidroxila, carbono 2, em 60,4 e 59,4 ppm são os sinais provenientes dos carbonos 4 (10) e 16, respectivamente. Enquanto os carbonos 1 e 3 apresentaram dois sinais em 53,2 e 55,0, respectivamente.

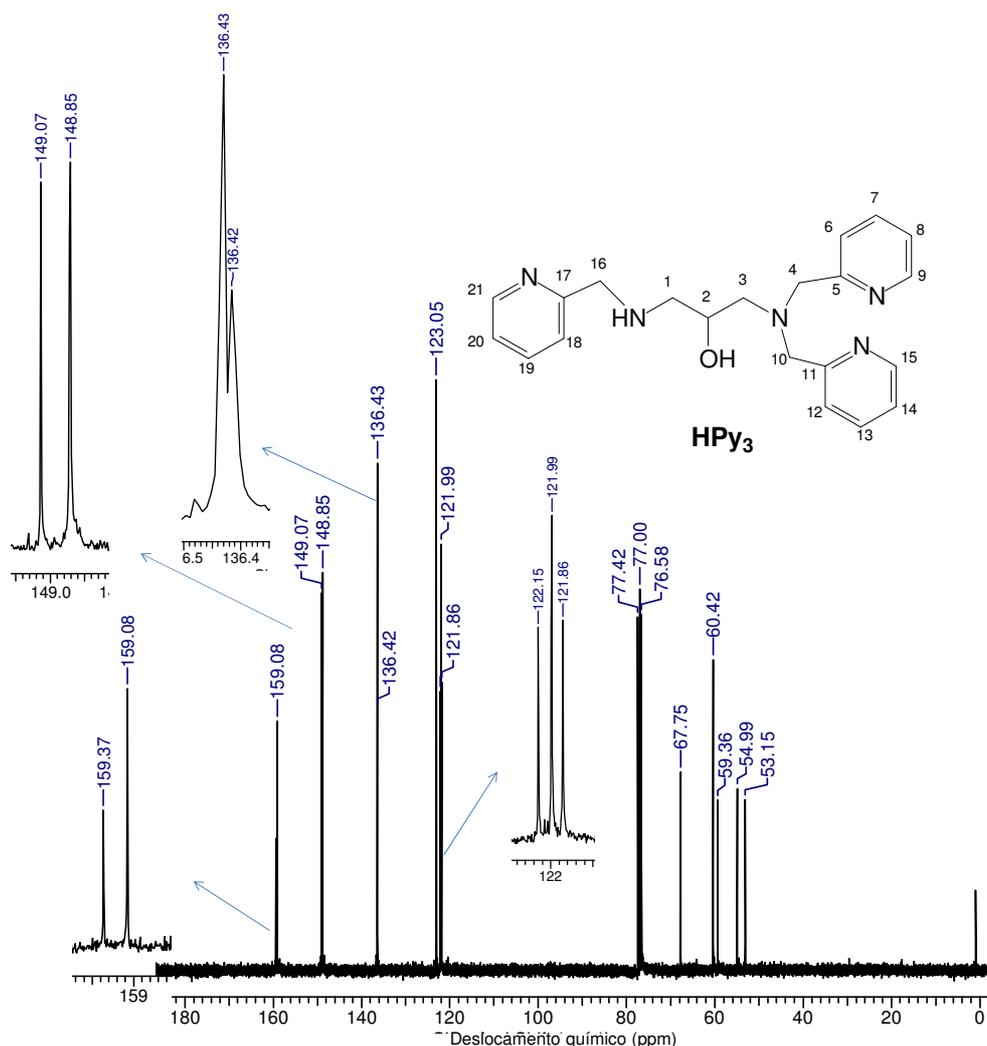


Figura 66. Espectro de RMN ^{13}C do ligante HPy_3 , realizado em CDCl_3 . Operando a 125 MHz.

4.2.4. RMN ^{13}C do ligante $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$

O espectro de RMN ^{13}C apresentou 16 sinais característicos da molécula do ligante $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$ (Figura 67). Os sinais em 159,0, 158,3 e 122,4 ppm são atribuídos aos carbonos aromáticos substituídos, 5 (11), 18 e 17, respectivamente. Os sinais com deslocamento químico em 149,0, 136,6, 128,5 e 128,3 podem ser atribuídos aos carbonos aromáticos 9 (15), 7 (13), 22 e 20, respectivamente. Os carbonos 6 (12), 8 (14), 21 e 19 apresentaram deslocamentos químicos em 123,1, 122,2, 118,8 e 116,2, respectivamente. Na região mais blindada, os sinais em 67,3, 60,2, 59,4, 52,6 e 52,1 ppm são atribuídos, respectivamente, aos carbonos 2, 4 (10), 16, 3 e 1.

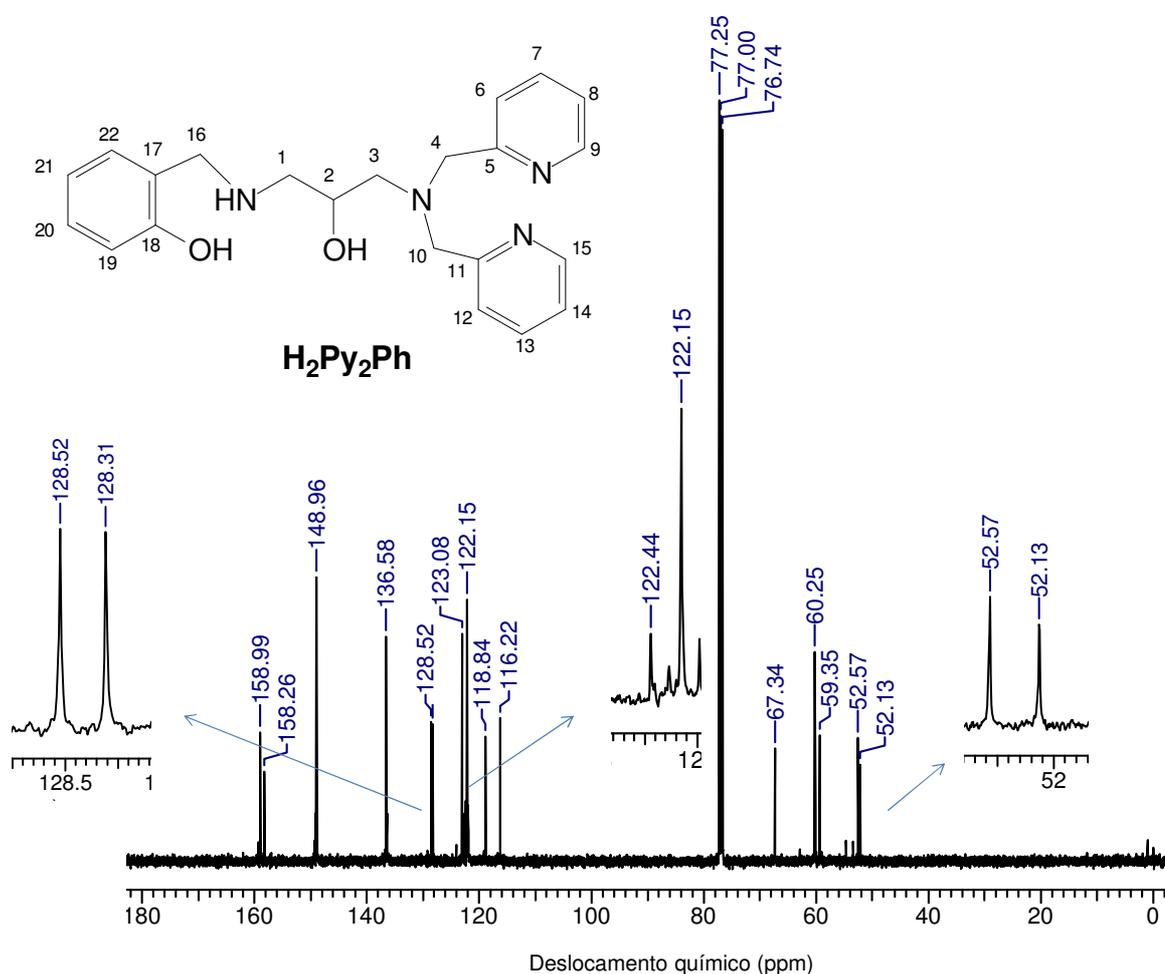


Figura 67. Espectro de RMN ^{13}C do ligante $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$, realizado em CDCl_3 . Operando a 125 MHz.

4.2.5. RMN ^{13}C do ligante H_2PhPy_2

O espectro de RMN ^{13}C do ligante H_2PhPy_2 (Figura 68) quando comparado ao espectro do seu isômero, ligante $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$, apresentou maior quantidade de sinais, o que é justificável, pois em um composto há dois grupos N-metilpiridina com mesmo

ambiente químico e no outro composto não. Na região mais desblindada apareceram sinais que podem ser atribuídos aos carbonos aromáticos, sendo os sinais em 159,6, 157,6, 157,4 e 122,5 ppm referentes aos carbonos substituídos 5, 11, 18 e 17, respectivamente. Os carbonos presentes no anel piridínico 9, 15, 7, 13, 6, 12, 8 e 14 apresentaram os respectivos valores de deslocamento químico: 149,1, 148,8, 137,0, 136,5, 123,2, 122,4, 122,1, 122,0 ppm. Enquanto, o restante de átomos de carbono presentes no anel fenólico tiveram seus deslocamentos químicos em 129,5, 129,0 119,0 e 116,5 ppm correspondentes aos carbonos 22, 20, 21 e 19, respectivamente. Na região mais blindada podem ser observados 6 sinais provenientes dos átomos de carbono alifático. Sendo o sinal presente em 67,6 ppm referente ao carbono contendo a hidroxila, C-2, os carbonos metilênicos apresentaram sinais em 59,0, 58,4, 58,1, 54,8 e 53,1 ppm atribuídos aos C-4, C-10, C-16, C-3 e C-1, respectivamente. O sinal em 30,9 ppm é característico de solvente residual (acetona).

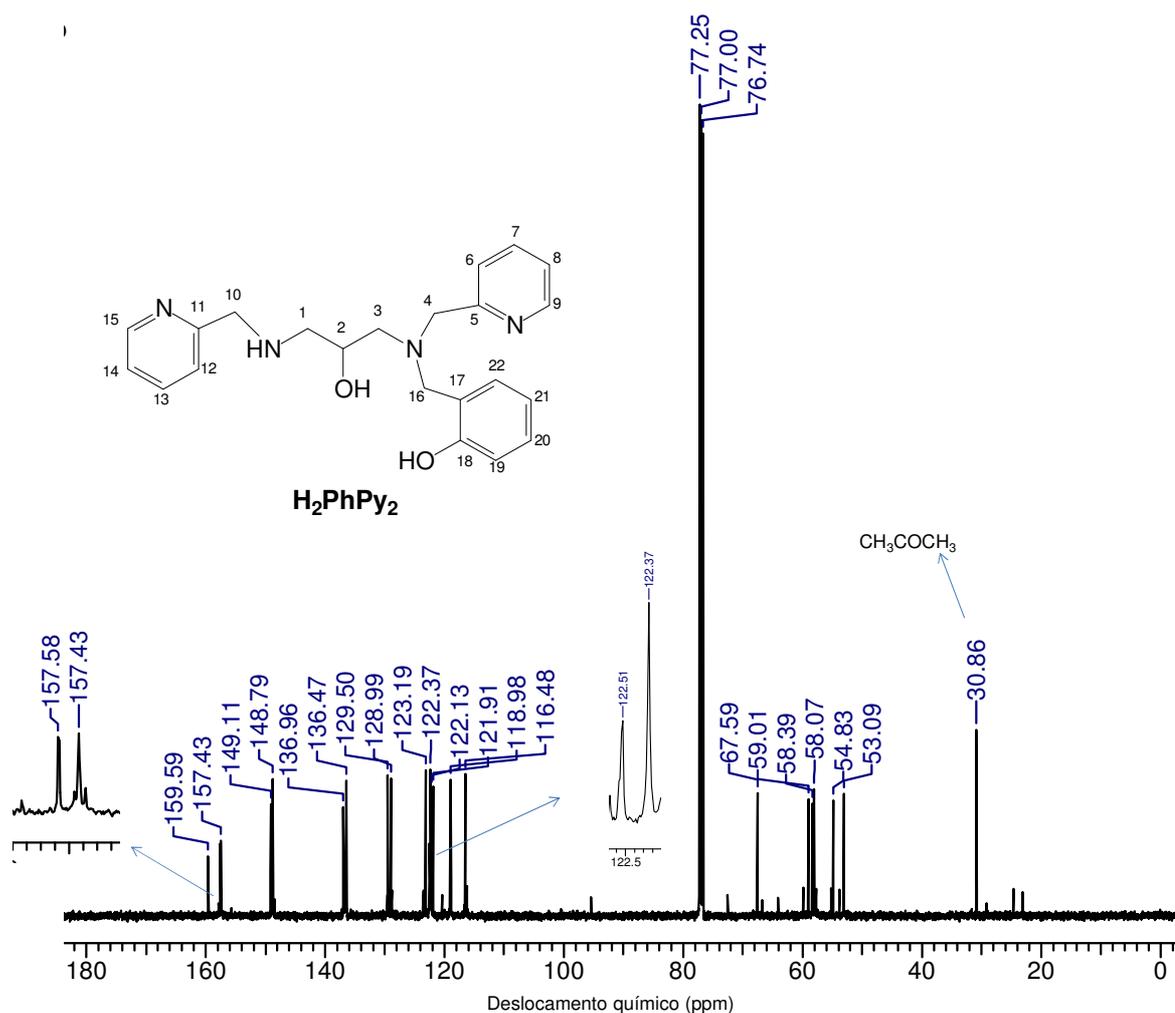


Figura 68. Espectro de RMN ^{13}C do ligante H_2PhPy_2 , realizado em $CDCl_3$. Operando a 125 MHz.

4.3. Caracterização dos complexos por difratometria de raios X

Foram obtidos cristais dos complexos (1), (2), (3) e (4). Através da análise de difratometria de raios X, foram obtidas as estruturas moleculares dos compostos (3) e (4). Para o composto (1) os dados cristalográficos iniciais mostraram que o mesmo já estava descrito na literatura (ADAMS, et al., 2002). Com o composto (2) não foi possível fazer a análise, já que o mesmo perdeu a cristalinidade.

4.3.1. Difratometria de Raios X do complexo (3)

A técnica de difração de raios-X de monocristal elucidou a estrutura molecular do complexo (3), originado a partir da complexação do ligante HPy₃ com Zn^{II}. Os resultados indicam que o íon complexo consiste em um composto catiônico divalente, o qual apresenta um centro de Zn(II) coordenado a 5 átomos de nitrogênio, sendo 3 átomos provenientes de piridinas e 2 de aminas. Dois grupos perclorato se encontram como contraíon, neutralizando assim a carga do complexo (Figura 69).

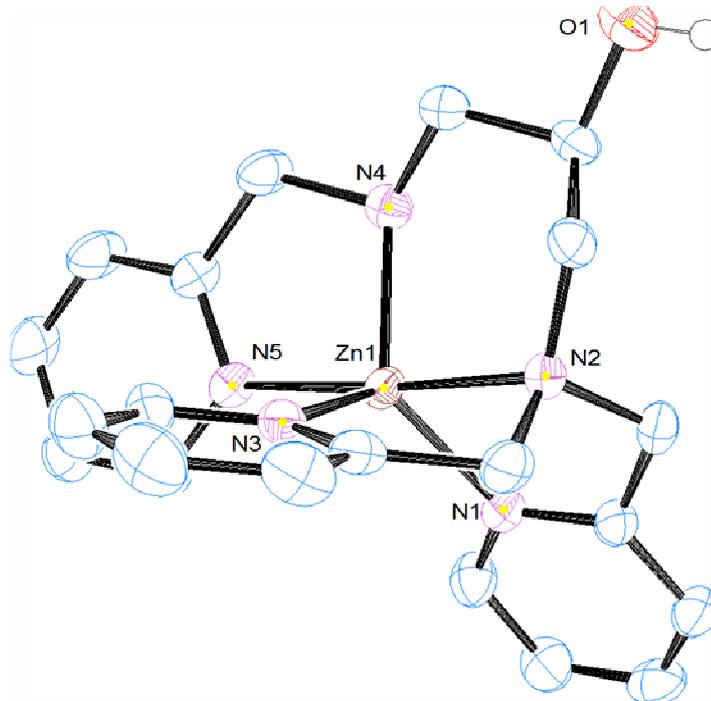


Figura 69. Diagrama ORTEP da estrutura molecular do complexo (3). Elipsoides graficados com probabilidade de 50%. Os átomos de hidrogênio, ligados ao carbono, e os íons perclorato foram omitidos por motivo de clareza.

De acordo com os principais ângulos encontrados através da difratometria (Tabela 7), N(5)-Zn(1)-N(2), N(1)-Zn(1)-N(3), N(3)-Zn(1)-N(4), N(3)-Zn(1)-N(5), N(1)-Zn(1)-N(2) [174,06(9), 123,09(10), 113,34(9), 96,47(9), 79,74(9), respectivamente] (Tabela 7), pode-se considerar que a geometria para o composto **(3)** é bipirâmide trigonal distorcida. Para compostos pentacoordenados são duas geometrias possíveis: bipirâmide trigonal e pirâmide de base quadrada. Para a determinação da geometria correta, é calculado o parâmetro geométrico, τ , o qual define o grau de trigonalidade da estrutura. Este parâmetro é calculado através da seguinte fórmula: $\tau = (\beta - \alpha)/60$, onde $\beta > \alpha$, e esses dois ângulos, são os maiores ângulos para o centro de coordenação. Quando $\tau = 0$, a geometria é considerada pirâmide de base quadrada perfeita e se $\tau = 1$, a geometria é considerada bipirâmide trigonal perfeita. Sendo assim, foi calculado o parâmetro geométrico, usando-se os ângulos N(5)-Zn(1)-N(2) e N(1)-Zn(1)-N(3), fornecendo $\tau = 0,85$, confirmando que a geometria é bipirâmide trigonal distorcida (Addison e Rao, 1984).

Tabela 7. Principais comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) para o complexo **(3)**.

N(1)-Zn(1)	2,059(2)	N(2)-Zn(1)	2,197(2)
N(3)-Zn(1)	2,063(2)	N(4)-Zn(1)	2,065(2)
N(5)-Zn(1)	2,128(2)		
N(1)-Zn(1)-N(3)	123,09(10)	N(1)-Zn(1)-N(4)	121,16(10)
N(3)-Zn(1)-N(4)	113,34(9)	N(1)-Zn(1)-N(5)	106,20(9)
N(3)-Zn(1)-N(5)	96,47(9)	N(4)-Zn(1)-N(5)	81,31(9)
N(1)-Zn(1)-N(2)	79,74(9)	N(3)-Zn(1)-N(2)	79,75(9)
N(4)-Zn(1)-N(2)	95,91(9)	N(5)-Zn(1)-N(2)	174,06(9)

Um composto mononuclear de zinco(II) foi publicado por Fernandes e colaboradores, este composto foi obtido através da síntese com um ligante mais simples do que o ligante HPy₃, o precursor BMPA, bis-(2-piridilmetil)amina, o composto obtido [Zn(BMPA)(Cl)₂] continha o centro de zinco(II) pentacoordenado, cuja esfera de coordenação era N₃Cl₂, sendo dois átomos de nitrogênio piridínicos e uma amina secundária. Este composto apresentou uma geometria diferente do complexo **(3)**, pois o parâmetro geométrico calculado foi 0,18, indicando que a geometria é pirâmide de base quadrada levemente distorcida, sendo os maiores ângulos 150,22° e 139,63°, diferentemente do composto **(3)** (FERNANDES, et al., 2014). Os principais dados cristalográficos podem ser observados na Tabela 8.

Tabela 8. Parâmetros cristalográficos para o complexo (3).

	[Zn(HPy₃)](ClO₄)₂ (3)
Fórmula empírica	C ₂₁ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₉ Zn
Massa molar	627,74
Temperatura (K)	190(2)
Comprimento de onda (Å)	0,71073
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	I 2/a
Parâmetros de cela	a = 16,5042(7) Å
	b = 9,3346(4) Å
	β = 95,369(4)°
	c = 32,7148(14) Å
Volume (Å ³)	5017,9(4)
Z	8
Densidade calculada (Mg/m ³)	1,659
Coefficiente de absorção (mm ⁻¹)	1,254
F(000)	2568
Dimensões do cristal (mm ³)	0,4 x 0,2 x 0,2
Intervalo de θ na coleta	3,35 a 25°
Intervalo hkl na coleta	-19 ≤ h ≤ 19, -11 ≤ k ≤ 10, -38 ≤ l ≤ 32
Reflexões coletadas	11450
Reflexões independentes	4412 [R _{int} =0,0319]
Método de refinamento	Matriz completa em F ²
Dados/Parâmetros	4412/0/343
Índices finais	R ₁ = 0,0367
R[I > 2σ(I)]	wR ₂ = 0,0869
Índices R (todos os dados)	R ₁ = 0,0467
	wR ₂ = 0,0934
Picos max. e mín.	0,973 e -0,308

4.3.2. Difractometria de Raios X do complexo (4)

O composto (4) também foi obtido através da reação do ligante HPy₃ com Zn(II), sendo a proporção usada de 1:2, respectivamente, e na presença de acetato de sódio. Os dados de difração de raios X revelam a obtenção de um composto tetranuclear de zinco, composta por 2 unidades dinucleares conectadas entre si por uma ponte acetato (Figura 70).

Três dos quatro átomos de zinco são pentacoordenados, Zn(1), Zn(3) e Zn(4), apenas um é hexacoordenado, Zn(2). O ambiente de coordenação para o átomo de Zn(2) é N_2O_4 , sendo composto por um átomo de nitrogênio proveniente da piridina e o outro de uma amina secundária. Este átomo de zinco ainda encontra-se coordenado por dois grupos acetatos, um na forma de ponte [O(3)], e outro na forma bidentada [O(4) e O(5)]. O oxigênio do grupo álcool ponte [O(1)] completa o ambiente de coordenação. Portanto, a esfera de coordenação do Zn(2) é considerada octaédrica distorcida, conforme pode ser observado pelos ângulos apresentados na Tabela 9. Enquanto os dados cristalográficos encontram-se na Tabela 10.

Os átomos, Zn(1) e Zn(4), apresentam a mesma esfera de coordenação, N_3O_2 , composta por 2 nitrogênios piridínicos, 1 nitrogênio proveniente de uma amina terciária, um oxigênio proveniente de um grupo carboxilato ponte e um oxigênio proveniente do grupo álcool. O parâmetro geométrico τ foi calculado para esses dois centros metálicos, sendo os ângulos usados nos cálculos O(2)-Zn(1)-N(2) e O(1)-Zn(1)-N(1), O(8)-Zn(4)-N(7) e O(6)-Zn(4)-N(8), resultando em $\tau = 0,84$ e $\tau = 0,91$, respectivamente, confirmando a geometria bipirâmide trigonal distorcida para ambos centros metálicos.

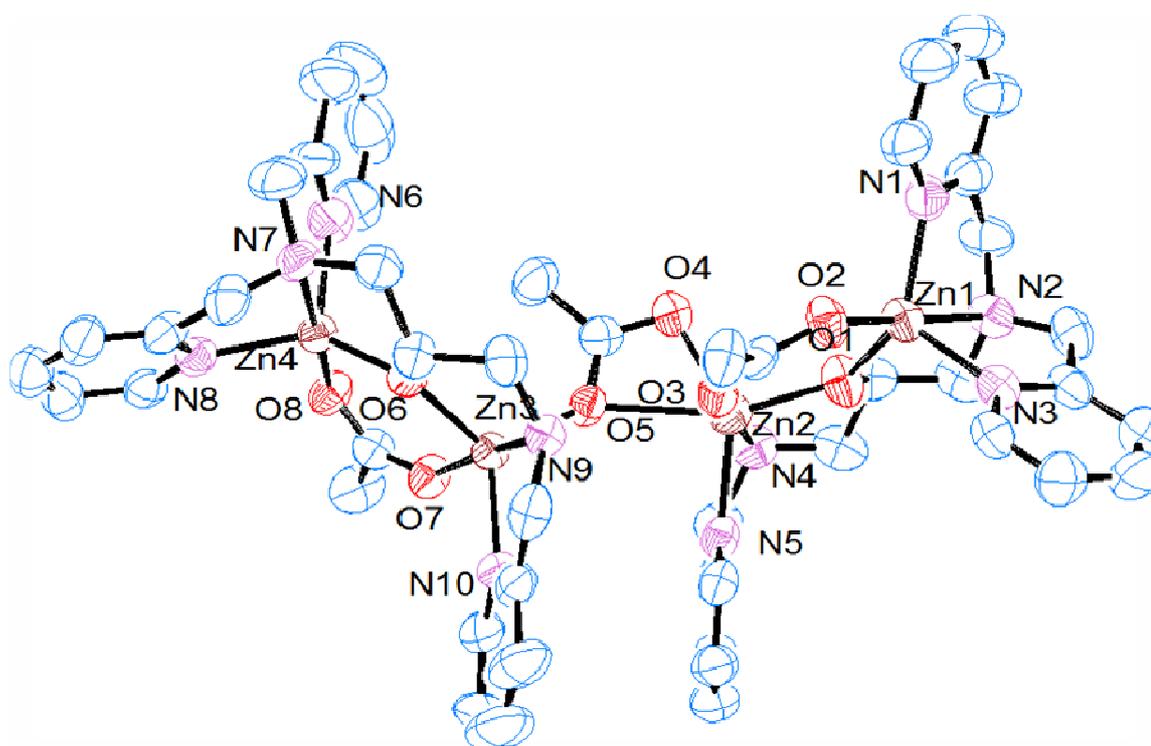


Figura 70. Diagrama ORTEP da estrutura molecular do complexo (4). Elipsóides graficados com probabilidade de 50%. Os átomos de hidrogênio e os íons percloratos foram omitidos por motivo de clareza.

O átomo Zn(3) apresenta uma esfera de coordenação N_2O_3 , composta por um nitrogênio piridínico e um nitrogênio proveniente de amina secundária, dois oxigênios provenientes cada um de um grupo carboxilato monodentado estão coordenados ao centro metálico, e um oxigênio proveniente de álcool ponte. O parâmetro geométrico, τ , também foi calculado, resultando no valor de 0,81, confirmando a estrutura de bipirâmide trigonal distorcida. Os ângulos usados para o cálculo foram O(7)-Zn(3)-N(9) e O(6)-Zn(3)-N(10).

Tabela 9. Principais comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) para o complexo (4).

N(1)-Zn(1)	2,059(6)	N(3)-Zn(1)	2,057(6)
N(6)-Zn(4)	2,042(6)	N(7)-Zn(4)	2,256(6)
N(2)-Zn(1)	2,227(5)	N(4)-Zn(2)	2,204(5)
N(10)-Zn(3)	2,053(5)	N(5)-Zn(2)	2,078(6)
N(8)-Zn(4)	2,061(5)	N(9)-Zn(3)	2,180(5)
O(1)-Zn(1)	1,929(4)	O(1)-Zn(2)	1,952(4)
O(2)-Zn(1)	1,984(5)	O(5)-Zn(3)	1,989(4)
O(5)-Zn(2)	2,408(4)	O(7)-Zn(3)	2,034(4)
O(8)-Zn(4)	2,022(5)	O(6)-Zn(4)	1,945(4)
O(6)-Zn(3)	1,959(4)	O(3)-Zn(2)	2,092(4)
O(4)-Zn(2)	2,069(5)		
Zn(1)-O(1)-Zn(2)	126,5(2)	O(1)-Zn(2)-O(4)	102,3(2)
O(1)-Zn(2)-N(5)	111,7(2)	O(4)-Zn(2)-N(5)	142,2(2)
O(1)-Zn(2)-O(3)	95,04(17)	O(4)-Zn(2)-O(3)	97,08(19)
N(5)-Zn(2)-O(3)	95,91(19)	O(1)-Zn(2)-N(4)	81,9(2)
O(4)-Zn(2)-N(4)	90,9(2)	N(5)-Zn(2)-N(4)	78,4(2)
O(3)-Zn(2)-N(4)	171,9(2)	O(1)-Zn(2)-O(5)	159,14(19)
O(4)-Zn(2)-O(5)	56,88(16)	N(5)-Zn(2)-O(5)	88,76(18)
O(3)-Zn(2)-O(5)	86,49(16)	N(4)-Zn(2)-O(5)	99,01(19)
O(1)-Zn(1)-O(2)	101,77(18)	O(1)-Zn(1)-N(3)	112,4(2)
O(2)-Zn(1)-N(3)	97,7(2)	O(1)-Zn(1)-N(1)	125,4(2)
O(2)-Zn(1)-N(1)	99,4(2)	N(3)-Zn(1)-N(1)	113,7(2)
O(1)-Zn(1)-N(2)	82,2(2)	O(2)-Zn(1)-N(2)	175,9(2)
N(3)-Zn(1)-N(2)	79,7(2)	N(1)-Zn(1)-N(2)	78,9(2)
O(6)-Zn(3)-O(5)	118,99(18)	O(6)-Zn(3)-O(7)	95,59(18)
O(5)-Zn(3)-O(7)	97,98(19)	O(6)-Zn(3)-N(10)	121,8(2)
O(5)-Zn(3)-N(10)	116,2(2)	O(7)-Zn(3)-N(10)	93,6(2)
O(6)-Zn(3)-N(9)	81,78(18)	O(5)-Zn(3)-N(9)	91,37(19)
O(7)-Zn(3)-N(9)	170,36(19)	N(10)-Zn(3)-N(9)	80,1(2)
O(6)-Zn(4)-O(8)	100,50(18)	O(6)-Zn(4)-N(6)	116,7(2)
O(8)-Zn(4)-N(6)	99,7(3)	O(6)-Zn(4)-N(8)	123,27(19)
O(8)-Zn(4)-N(8)	101,1(2)	N(6)-Zn(4)-N(8)	110,3(2)
O(6)-Zn(4)-N(7)	81,32(19)	O(8)-Zn(4)-N(7)	178,16(19)
N(6)-Zn(4)-N(7)	79,1(3)	N(8)-Zn(4)-N(7)	78,1(2)

Tabela 10. Parâmetros cristalográficos para o complexo (4).

	[Zn₄(Py₃)₂(OAc)₃](ClO₄)₃·2H₂O (4)
Fórmula empírica	C ₄₈ H ₆₁ Cl ₃ N ₁₀ O ₂₂ Zn ₄
Massa molar	1491,85
Temperatura (K)	190(2)
Comprimento de onda (Å)	0,71073
Sistema Cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Parâmetros de cela	a = 13,7210(7) Å α = 66,918(4) ° b = 15,4894(7) Å β = 67,606(5) ° c = 17,1435(8) Å γ = 75,704(4) °
Volume (Å ³)	3078,6(3)
Z	2
Densidade calculada (Mg/m ³)	1,609
Coefficiente de absorção (mm ⁻¹)	1,752
F(000)	1520
Dimensões do cristal (mm ³)	0,2 x 0,2 x 0,2
Intervalo de θ na coleta	3,38 a 25°
Intervalo hkl na coleta	-16 ≤ h ≤ 16, -18 ≤ k ≤ 17, -20 ≤ l ≤ 20
Reflexões coletadas	24058
Reflexões independentes	10844 [R _{int} = 0.0581]
Método de refinamento	Matriz completa em F ²
Dados/Parâmetros	10844/22/821
Índices finais R [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0689, wR2 = 0,1519
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,1191, wR2 = 0,1788
Picos max. e mín.	0,919 e -0,501

O composto (1) já foi descrito na literatura, portanto seus dados cristalográficos já foram publicados, e a geometria do complexo para os dois centros metálicos foi bipirâmide trigonal, cujo $\tau = 0,97$, os comprimentos de ligação Zn-O da ponte alcoxó, demonstra um alto grau de simetria nesta ponte [Zn(1)-O(1), 1,96; Zn(2)-O(1), 1,94 Å], o mesmo ocorre com a ponte acetato, cuja diferença entre os comprimentos da ligação é de 0,01 Å (ADAMS, et al., 2002), indicando que o

complexo é muito simétrico, diferentemente do complexo (4), que indica ser um composto com elevado grau de assimetria.

4.4. Caracterização dos compostos por espectroscopia no infravermelho

A análise vibracional na região do infravermelho é uma técnica espectroscópica baseada na absorção da radiação na região do infravermelho. Existem absorções características para cada grupo funcional. Assim, essa técnica auxilia na identificação de grupos químicos presentes nos compostos.

4.4.1. Espectroscopia no Infravermelho do Ligante HPy₄ e seu complexo de zinco (1)

Os espectros no infravermelho do ligante HPy₄ e de seu complexo são apresentados na Figura 71. Os valores das principais absorções podem ser observados na Tabela 11.

Tabela 11. Principais absorções observadas no espectro na região do infravermelho do ligante HPy₄, do complexo (1), com suas respectivas atribuições.

Absorção	HPy ₄	(1)
ν OH (cm ⁻¹)	3400-3150	3442
ν C-H (cm ⁻¹)	3064,3015, 2927, 2817	2911, 2847
ν C=C, C=N (cm ⁻¹)	1589, 1567, 1473, 1436	1609, 1572, 1489, 1436
ν_{as} OAc (cm ⁻¹)	-	1559
ν_s OAc (cm ⁻¹)	-	1436
δ O-H (cm ⁻¹)	1368	-
ν C-O (cm ⁻¹)	1152	1160
ν C-N (cm ⁻¹)	1053	1044
ν ClO ₄ (cm ⁻¹)	-	1111, 1089
δ C-H _{arom} (cm ⁻¹)	766, 622	771, 621

Os valores das principais bandas encontradas nos espectros estão de acordo com os valores citados na literatura. No espectro no infravermelho do ligante observa-se uma banda de média intensidade e um pouco alargada na região de 3400 a 3150 cm^{-1} o que indica a presença do grupo O-H proveniente do álcool realizando ligação de hidrogênio. As bandas de baixa intensidade na região entre 3100 e 2800 cm^{-1} podem ser atribuídas a deformação axial C-H, provenientes do anel aromático e da cadeia alifática. Também são observadas quatro bandas em 1589, 1567, 1473 e 1436 cm^{-1} características da deformação axial de C=C e C=N do anel aromático. As bandas em 1368 e 1152 cm^{-1} são características das vibrações das ligações O-H no plano e C-O do álcool, respectivamente. A presença da amina terciária (C-N) pode ser confirmada através da banda em 1053 cm^{-1} . Uma banda muito intensa em 766 cm^{-1} pode ser atribuída a deformação angular C-H do anel aromático (PAVIA, et al., 2015).

O espectro no infravermelho do complexo apresenta as bandas do ligante, confirmando a presença deste na sua estrutura. A banda próxima a 3400 cm^{-1} referente a hidroxila diminuiu de intensidade, o que indica a desprotonação da hidroxila do álcool, porém a banda permaneceu possivelmente, pela presença de solventes residuais. As bandas em 2911 e 2847 cm^{-1} são atribuídas a deformação axial C-H, provenientes do anel aromático e da cadeia alifática. É possível observar as bandas provenientes das deformações axiais do esqueleto do anel (C=C e C=N) em 1609, 1572, 1489 e 1436 cm^{-1} (PAVIA, et al., 2015).

Além das bandas características do ligante, observam-se as bandas em 1559 e 1436 cm^{-1} que são atribuídas ao grupo acetato presente no complexo (**1**), sendo a primeira associada ao estiramento assimétrico do grupo carboxilato enquanto a segunda é proveniente do estiramento simétrico. A diferença entre as bandas assimétrica e simétrica ($\Delta = \nu_{as} - \nu_s$) do complexo é de 123 cm^{-1} , confirmando a presença de acetato coordenado em ponte (NAKAMOTO, 2009). Uma banda intensa e um pouco alargada próximo a 1090 cm^{-1} é típica da deformação axial do grupo perclorato (ClO_4^-), sendo a mesma observada em compostos onde esse grupo se encontra como contraíon (NAKAMOTO, 2009). Com isso, se confirmam a presença de perclorato e do acetato, estando de acordo com proposta baseada na análise elementar de C, H, N para esse complexo.

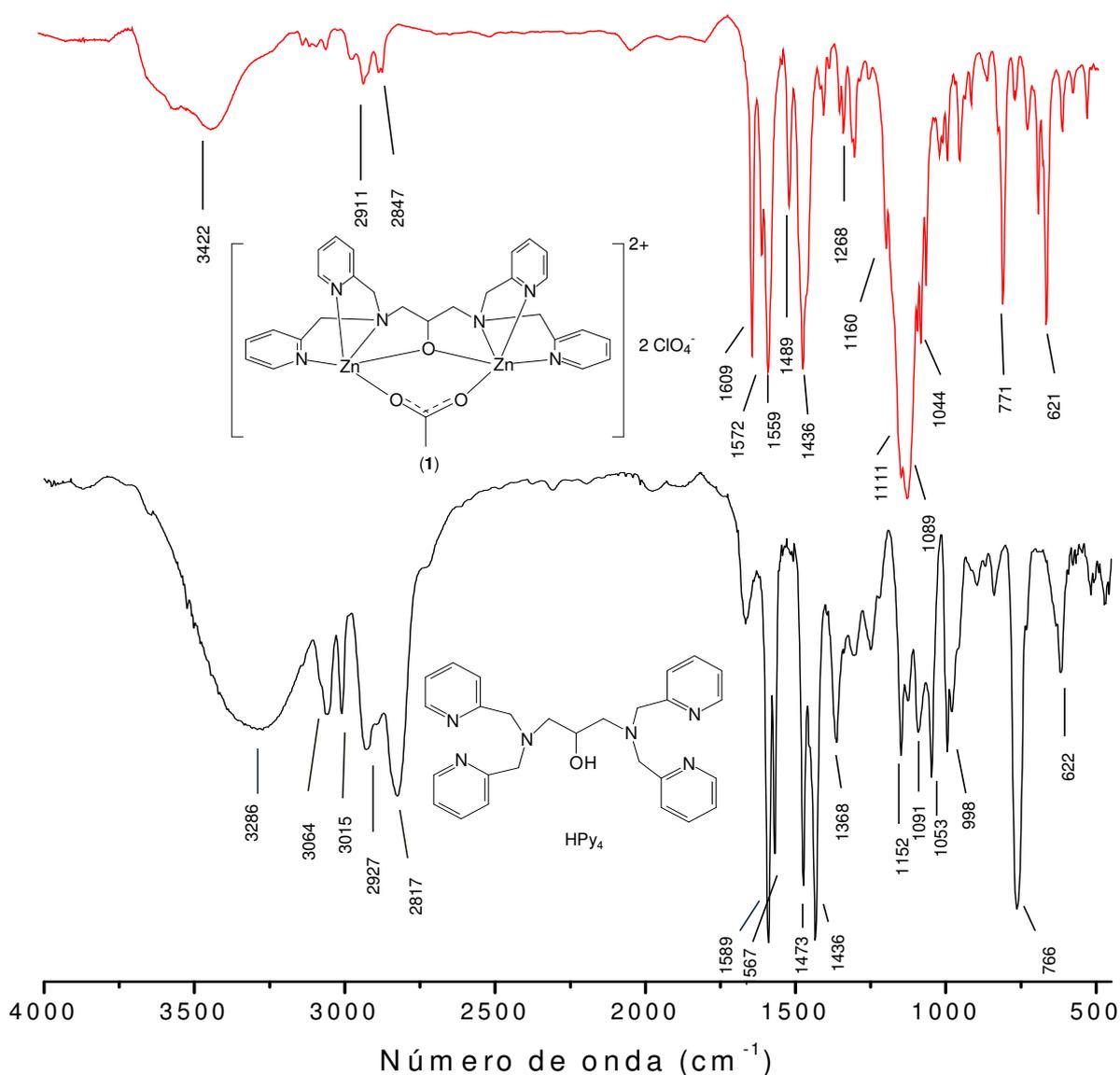


Figura 71. Espectros na região do infravermelho para o ligante HPy_4 e para o complexo (1).

4.4.2. Espectroscopia no Infravermelho do Ligante $\text{H}_3\text{Py}_2\text{Ph}_2$ e seu complexo de zinco (2)

O espectro na região do infravermelho do ligante $\text{H}_3\text{Py}_2\text{Ph}_2$ traz algumas similaridades com o espectro do ligante HPy_4 , tendo em vista que possui alguns grupos químicos iguais. Uma banda alargada e intensa na região de 3500 a 2500 cm^{-1} é observada, confirmando a presença dos grupos O-H presentes no fenol e álcool. Bandas de deformação características dos anéis aromáticos, da piridina e do fenol, também foram observadas em 1595, 1573, 1488 e 1434 cm^{-1} . As deformações axiais C-O presentes no fenol e no álcool secundário podem ser observadas em 1254 e 1152 cm^{-1} , respectivamente. No espectro também é possível observar uma

banda em 1374 cm^{-1} característica da deformação angular O-H no plano. A deformação axial C-N de amina terciária pode ser atribuída a banda de média intensidade em 1098 cm^{-1} . Em 758 cm^{-1} , verifica-se uma banda que é atribuída a deformação angular C-H fora do plano, do anel aromático (PAVIA, et al., 2015). O espectro pode ser observado na Figura 72, e as principais absorções com suas respectivas atribuições se encontram na Tabela 12.

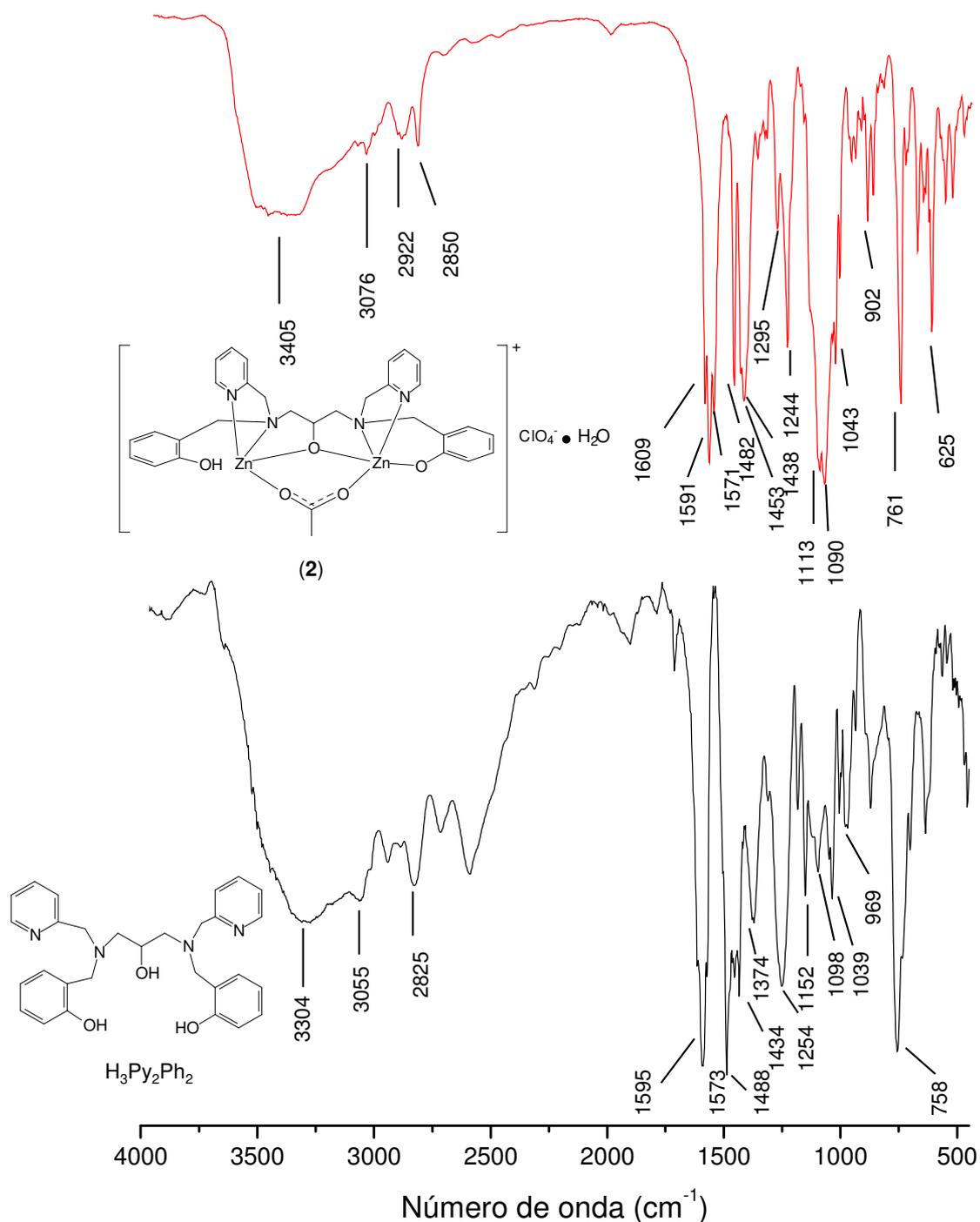


Figura 72. Espectros na região do infravermelho para o ligante $H_3Py_2Ph_2$ e para complexo (2).

O espectro no infravermelho do complexo confirma a obtenção do mesmo, já que o espectro mostra a presença do ligante em sua estrutura, havendo pequenas modificações nas absorções. Na região próxima a 3000 cm^{-1} percebe-se que as bandas ficaram menos alargadas e menos intensas, visto que na proposta de estrutura do complexo apenas um fenol se encontra protonado, diferentemente do ligante que os fenóis e álcool se encontram todos protonados, diminuindo assim o número de possíveis ligações de hidrogênio no complexo. Foi possível observar bandas de baixa intensidade entre 3080 e 2850 cm^{-1} que são características de deformação axial C-H da cadeia aromática e alifática (PAVIA, et al., 2015).

Tabela 12. Principais absorções observadas no espectro na região do infravermelho do ligante $\text{H}_3\text{Py}_2\text{Ph}_2$ e do complexo (**2**), com suas respectivas atribuições.

Absorção	$\text{H}_3\text{Py}_2\text{Ph}_2$	(2)
$\nu\text{ OH (cm}^{-1}\text{)}$	3500-2500	3405
$\nu\text{ C-H (cm}^{-1}\text{)}$	3055, 2825	3076, 2922, 2850
$\nu\text{ C=C, C=N (cm}^{-1}\text{)}$	1595, 1573, 1488, 1434	1609, 1591, 1482, 1453
$\nu_{\text{as}}\text{ OAc (cm}^{-1}\text{)}$	-	1571
$\nu_{\text{s}}\text{ OAc (cm}^{-1}\text{)}$	-	1438
$\delta\text{ O-H (cm}^{-1}\text{)}$	1374	-
$\nu\text{ C-O}_{\text{arom}}\text{ (cm}^{-1}\text{)}$	1254	1244
$\nu\text{ C-O}_{\text{alc}}\text{ (cm}^{-1}\text{)}$	1152	-
$\nu\text{ C-N (cm}^{-1}\text{)}$	1098	-
$\nu\text{ ClO}_4\text{ (cm}^{-1}\text{)}$	-	1113, 1090
$\delta\text{ C-H}_{\text{arom}}\text{ (cm}^{-1}\text{)}$	758	761

Na proposta estrutural do complexo há a presença de ponte carboxilato, e a análise de espectroscopia na região do infravermelho também confirma a presença dessa ponte, através da observação de duas bandas, uma em 1571 e a outra em 1438 cm^{-1} provenientes das deformações assimétrica e simétrica do grupo carboxilato, respectivamente, sendo a diferença entre as mesmas igual a 133 cm^{-1} , confirmando a presença de acetato coordenado como ponte (NAKAMOTO, 2009).

Por fim, no espectro do complexo (2) também são observadas duas bandas intensas em 1113 e 1090 cm^{-1} , características de deformações axiais do grupo perclorato, sendo esses valores típicos do grupo perclorato como contração (NAKAMOTO, 2009).

4.4.3. Espectroscopia no Infravermelho do Ligante HPy₃ e seus complexos de zinco (3) e (4)

Os espectros no infravermelho do ligante HPy₃ e de seus complexos são apresentados na Figura 73. Os valores das principais absorções podem ser observados na Tabela 13.

Tabela 13. Principais absorções observadas no espectro na região do infravermelho do ligante HPy₃ e dos complexos (3) e (4), com suas respectivas atribuições.

Absorção	HPy ₃	(3)	(4)
ν OH, ν NH (cm^{-1})	3550-2800	3550-3200	3442
ν C-H (cm^{-1})	3056, 2928, 2825	3039, 2882	2927, 2853
ν C=C, C=N (cm^{-1})	1589, 1569, 1473, 1433	1613, 1571, 1488, 1442	1611, 1586, 1489
ν_{as} OAc (cm^{-1})	-	-	1560
ν_{s} OAc (cm^{-1})	-	-	1438
δ O-H (cm^{-1})	1365	1374	-
ν C-O _{alc} (cm^{-1})	1149	-	1147
ν C-N (cm^{-1})	1050	1021	1028
ν ClO ₄ (cm^{-1})	-	1156, 1115, 1078	1117, 1090
δ C-H _{arom} (cm^{-1})	762	772, 627	769, 628

O espectro no infravermelho do ligante HPy₃ foi parecido com os espectros dos outros ligantes. A banda alargada de 3550 a 2800 cm^{-1} pode ser atribuída a presença do grupo O-H proveniente do álcool, presente na molécula do ligante. As bandas referentes ao anel aromático também foram observadas, assim como, as bandas de deformação C-O e C-N. A banda característica da deformação angular no plano da ligação O-H é observada em 1365 cm^{-1} . A banda característica da

deformação angular C-H fora do plano foi observada em 762 cm^{-1} (PAVIA, et al., 2015).

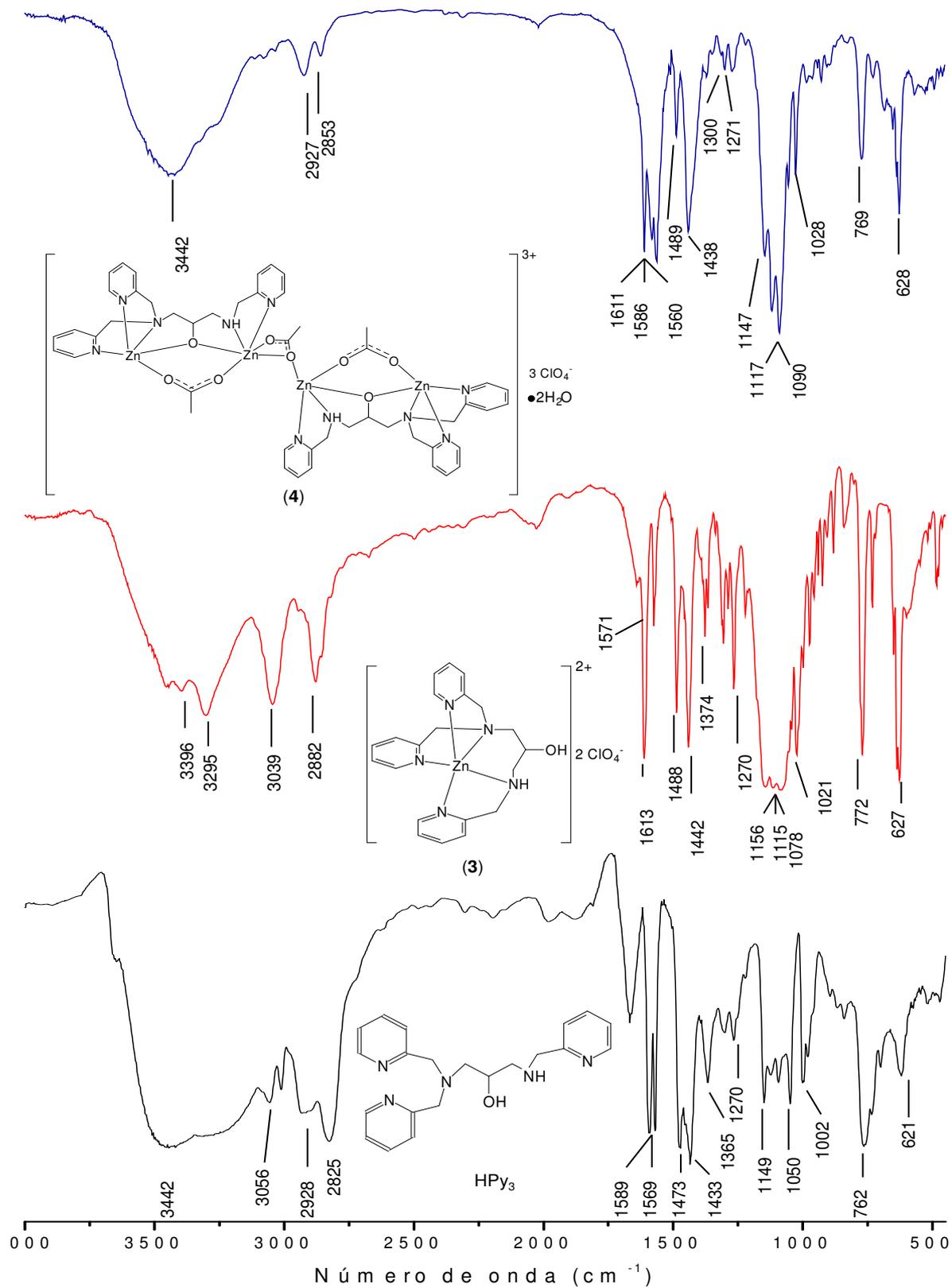


Figura 73. Espectros na região do infravermelho para o ligante HPy₃ e para os complexos (3) e (4).

Os espectros na região do infravermelho dos complexos (3) e (4) também apresentaram sinais característicos do ligante, confirmando a obtenção dos mesmos. Além dos sinais característicos do ligante, observa-se que as bandas próximas a 3300 cm^{-1} são mais estreitas para o complexo (3) quando comparada a essa região do espectro do complexo (4). Isso indica a presença dos grupos O-H e N-H no complexo (3). Para o complexo (4), a banda na faixa de 3500 a 3400 cm^{-1} é indicativo da vibração da ligação N-H e também da ligação O-H proveniente de moléculas de água. Dentre as bandas atribuídas ao ligante, é possível observar aquelas provenientes de deformações axiais do esqueleto do anel C=C e C=N na região entre 1615 e 1440 cm^{-1} (PAVIA, et al., 2015).

Além das bandas características do ligante, os dois espectros apresentam bandas referentes ao íon perclorato, entre 1120 e 1000 cm^{-1} , indicando que o grupo perclorato se encontra como contraíon (NAKAMOTO, 2009).

Por fim, para o complexo (4) também foram observadas duas bandas características da deformação proveniente do grupo carboxilato, em 1560 e 1438 cm^{-1} , características de deformação assimétrica e simétrica, respectivamente. A diferença entre essas duas bandas é de 122 cm^{-1} , confirmando que o grupo acetato se encontra como ponte (NAKAMOTO, 2009), estando de acordo com a estrutura obtida por difração de raios X.

4.4.4. Espectroscopia no Infravermelho dos Ligantes $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$ e H_2PhPy_2 e seus complexos de zinco (5) e (6)

Os espectros no infravermelho dos ligantes $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$ e H_2PhPy_2 , e de seus complexos são apresentados na Figura 74. Os valores das principais absorções podem ser observados na Tabela 14.

A discussão sobre a espectroscopia no infravermelho dos ligantes $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$ e H_2PhPy_2 será realizada em conjunto, pois os mesmos são isômeros de posição, portanto os espectros são muito similares. A banda alargada próxima a 3000 cm^{-1} é observada nos dois espectros, sendo características das ligações de hidrogênios provenientes das ligações O-H. Assim como, as vibrações provenientes do anel aromático (C=C e C=N) são observadas de 1592 a 1430 cm^{-1} . A deformação angular no plano da ligação O-H do fenol pode ser atribuídas a banda observada em 1370 cm^{-1} para os dois ligantes. A absorção característica do C-O do fenol foi observada em 1261 e 1253 cm^{-1} para os ligantes $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$ e H_2PhPy_2 , respectivamente. Já as

bandas provenientes das deformações axiais C-O do álcool foram observadas em 1152 e 1187 cm^{-1} para os ligantes $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$ e H_2PhPy_2 , respectivamente. A vibração C-N das aminas podem ser atribuídas as bandas próximas a 1100 cm^{-1} . A deformação angular fora do plano da ligação C-H do anel aromático, podem ser atribuídas as bandas próximas a 760 cm^{-1} para os dois ligantes (PAVIA, et al., 2015).

Tabela 14. Principais absorções observadas no espectro na região do infravermelho dos ligantes $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$ e H_2PhPy_2 , e dos complexos (5) e (6), com suas respectivas atribuições.

Absorção	$\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$	(5)	H_2PhPy_2	(6)
ν OH, ν NH (cm^{-1})	3400-2800	3424	3300-2800	3500-3300
ν C-H (cm^{-1})	2835	3064, 2936, 2835	2933, 2827	2929, 2856
ν C=C, C=N (cm^{-1})	1592, 1568, 1491, 1456, 1434	1606, 1592, 1478	1591, 1570, 1489, 1456, 1432	1610, 1584, 1479
ν_{as} OAc (cm^{-1})	-	1563	-	1568
ν_{s} OAc (cm^{-1})	-	1441	-	1442
δ O-H (cm^{-1})	1370	-	1370	-
ν C-O _{arom} (cm^{-1})	1261	1271	1253	1247
ν C-O _{alc} (cm^{-1})	1152	1148	1187	1152
ν C-N (cm^{-1})	1100	1025	1151	1020
ν ClO ₄ (cm^{-1})	-	1121, 1086	-	1107, 1084
δ C-H _{arom} (cm^{-1})	762	763, 627	758	762, 625

Os complexos (5) e (6) também apresentaram espectros no infravermelho muito similares. Próximo a 3000 cm^{-1} houve um estreitamento da banda e diminuição da intensidade. As bandas características das ligações C=C e C=N foram observadas na região entre 1610 e 1480 cm^{-1} . Em contraste com seus ligantes, nos espectros dos complexos não foram observadas bandas próximas a 1370 cm^{-1} , que são características da deformação angular da ligação O-H presente no fenol, indicando assim, que os fenóis nos complexos encontram-se desprotonados, confirmando a proposta estrutural para os mesmos.

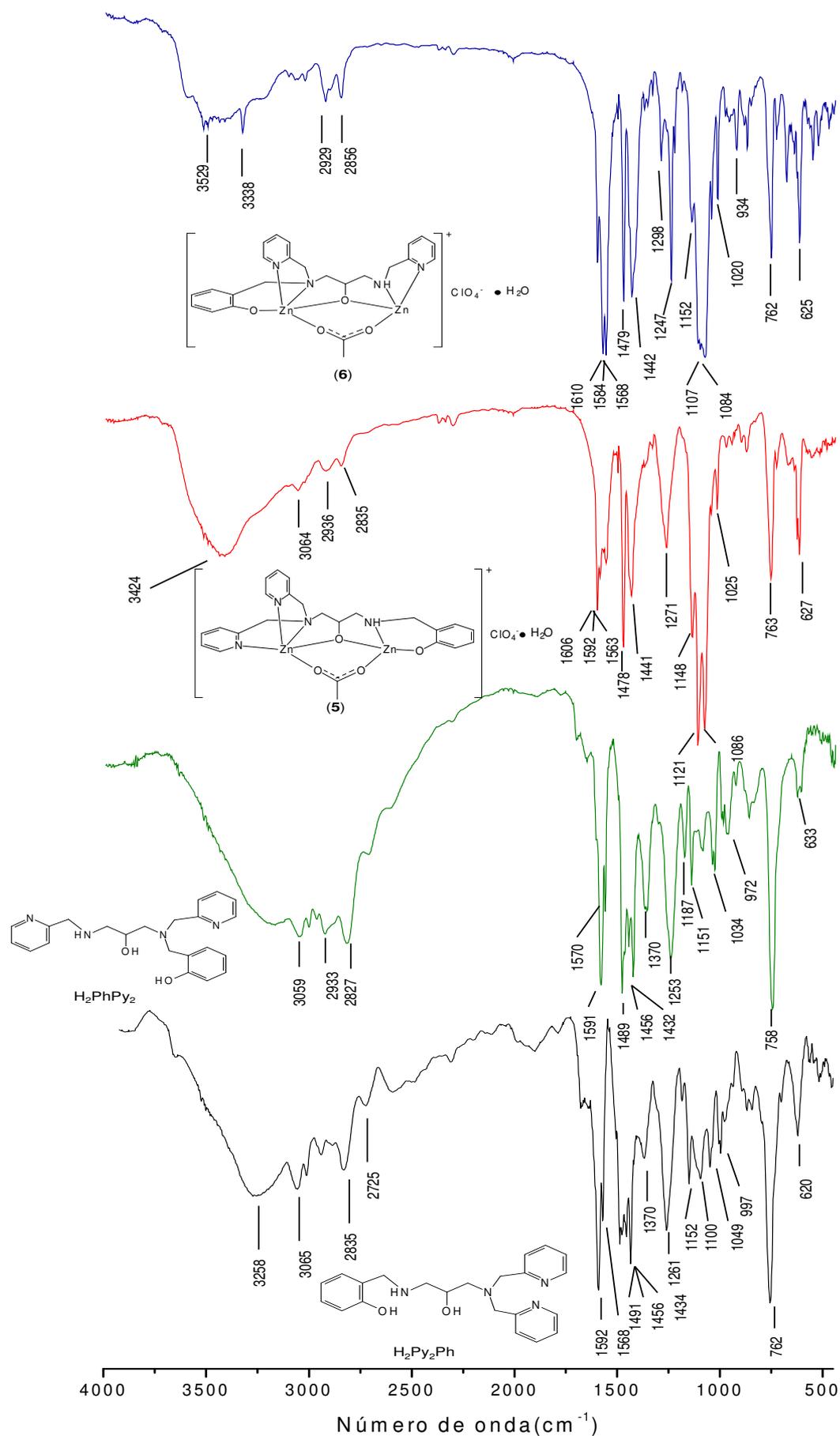


Figura 74. Espectros na região do infravermelho para os ligantes $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}$ e H_2PhPy_2 , e para os complexos (5) e (6).

Além de outras deformações características dos ligantes, são observadas bandas provenientes de deformações assimétricas e simétricas do grupo carboxilato, sendo a diferença calculada entre essas bandas ($\Delta = \nu_{as} - \nu_s$) em torno de 125 cm^{-1} , o qual suporta as propostas do grupo acetato está presente nos complexos como ponte. Bandas próximas a 1100 cm^{-1} podem ser observadas, confirmando a presença do grupo perclorato como contraíon (NAKAMOTO, 2009).

4.5. Caracterização dos complexos por espectrometria de massas com ionização por *electrospray* (ESI-MS)

Além das técnicas discutidas acima, também foi realizada a caracterização dos compostos de zinco por espectrometria de massas com ionização por *electrospray*, no modo positivo, dos complexos de zinco. A espectrometria de massas auxilia na identificação da fórmula dos compostos analisados, através da movimentação de íons em campos elétricos e magnéticos, sendo os íons gerados separados no espectrômetro de massas de acordo com sua razão massa/carga (m/z).

4.5.1. Espectrometria com ionização por *electrospray* (ESI-MS) do composto (1)

A análise de espectrometria de massas realizada para o composto (1) revelou quatro conjuntos de picos, dentre os quais se destacam os picos com razão massa/carga de 315,0, 322,1 e 743,1 (Figura 75).

O íon mais abundante foi o com m/z 322,1. A separação entre os sinais é de 0,5 unidades de massa, o que o caracteriza como sendo uma espécie divalente. O perfil isotópico está em concordância com uma composição contendo o ligante HPy₄, dois átomos de zinco(II) e a ponte acetato, $[\text{Zn}_2(\text{Py}_4)\text{OAc}]^{2+}$. O sinal próximo a este, é referente a um íon também divalente, contendo o ligante fragmentado, dois átomos de zinco(II), o grupo acetato, duas moléculas de água coordenada e uma molécula de acetonitrila, formando o íon com fórmula igual a $(\text{Zn}_2\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_5)^{2+}$. O pico com m/z de 743,1 é referente ao cátion monovalente do complexo formado pelo ligante, dois átomos de zinco, um grupo acetato e um grupo perclorato, $[\text{Zn}_2(\text{Py}_4)(\text{OAc})(\text{ClO}_4)]^+$. Através dessa análise comprova-se a formação do complexo

binuclear de zinco(II). Os sinais apresentados estão de acordo com os perfis isotópicos dos íons propostos (Apêndice B).

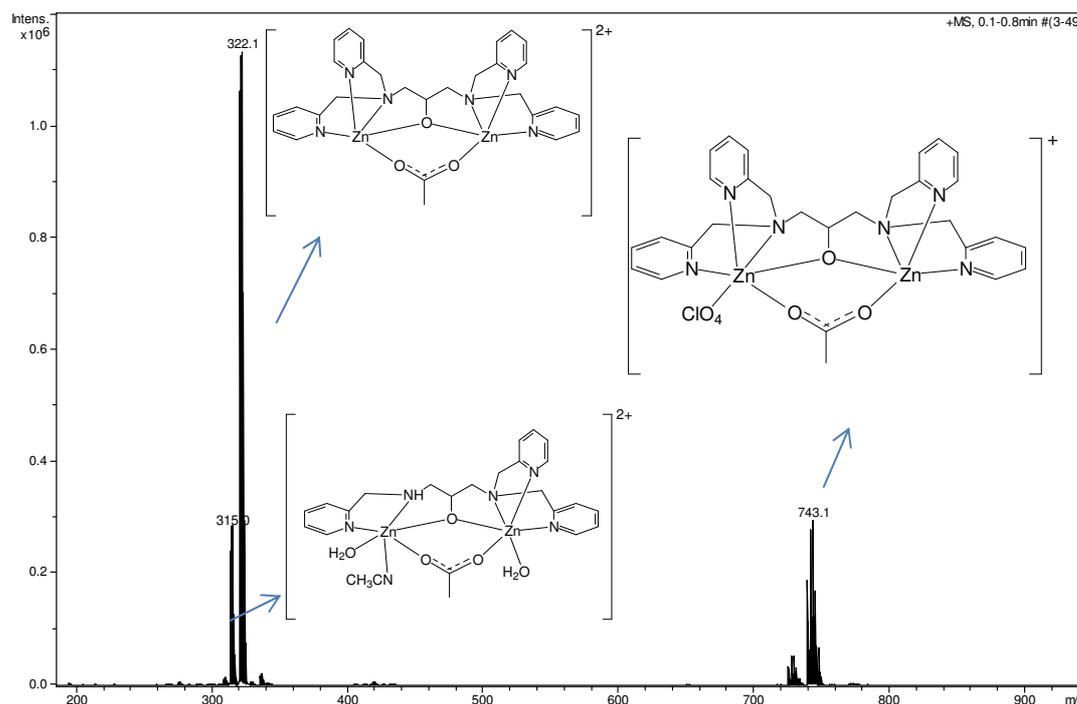


Figura 75. Resultados de ESI(+)-MS para o complexo $[Zn(Py_4)](ClO_4)_2$, com propostas de estruturas para os principais íons observados.

4.5.2. Espectrometria com ionização por *electrospray* (ESI-MS) do composto (2)

O espectro de massas do complexo (2) (Figura 76) apresentou onze sinais, destes, o mais abundante é com m/z de 657,1, que corresponde ao cátion monovalente do complexo contendo o fragmento do ligante, dois átomos de zinco(II), um grupo acetato, duas moléculas de água e uma molécula de acetonitrila, gerando a espécie $(Zn_2C_{27}H_{35}N_4O_7)^+$.

O outro pico principal com m/z igual a 330,0 é correspondente a uma espécie catiônica divalente, conforme separação da razão massa/carga em 0,5 unidades, referente a espécie com fórmula igual a $(Zn_2C_{27}H_{36}N_4O_7)^{2+}$. O conjunto de picos de baixa abundância, observado em m/z 673,1, pode ser atribuído a espécie catiônica monovalente do complexo, cuja composição é $[Zn_2(HPy_2Ph_2)OAc]^+$. No apêndice C, encontram-se os perfis isotópicos e os espectros correspondentes.

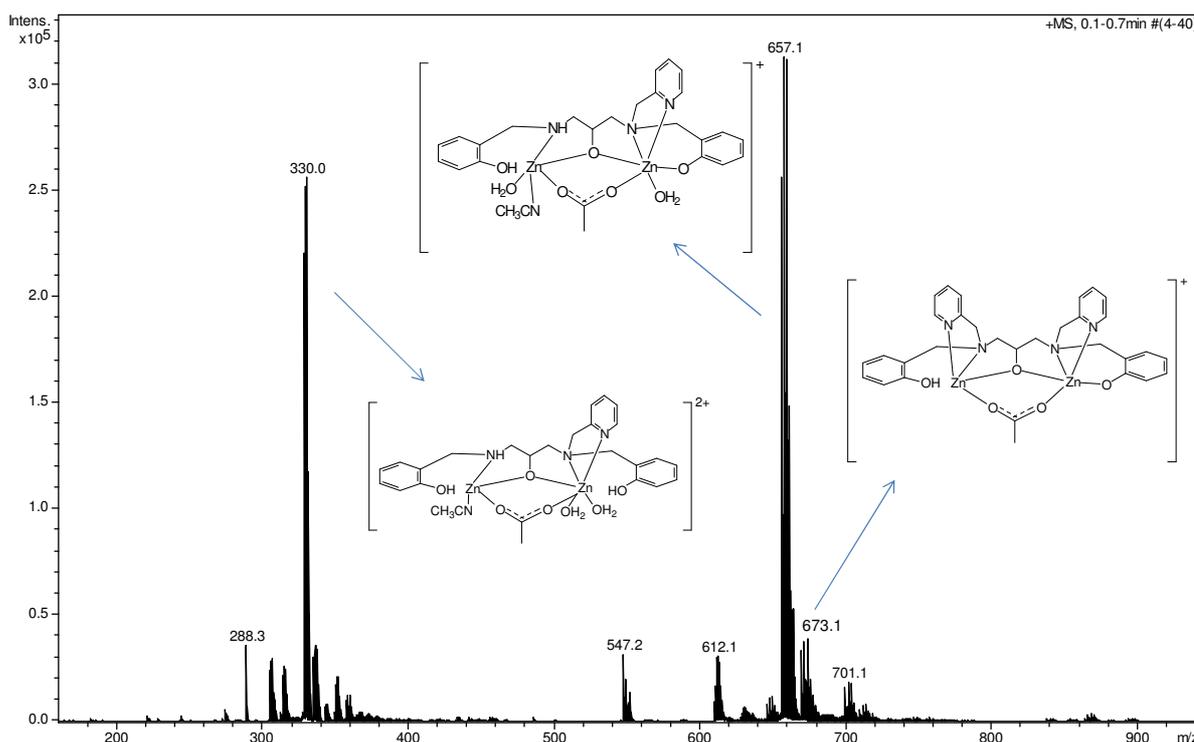


Figura 76. Resultados de ESI(+)-MS para o complexo $[\text{Zn}(\text{Py}_4)](\text{ClO}_4)_2$ (**2**), com propostas de estruturas para os principais íons observados.

4.5.3. Espectrometria com ionização por *electrospray* (ESI-MS) do composto (**3**)

Como pode ser observado na Figura 77, o espectro de massas para o complexo (**3**) apresentou dois conjuntos de picos com diferentes razões massa/carga, um pico em m/z 213,6 e o outro em 526,1. Sendo o pico base em 213,6, com separação de 0,5 unidades, característico de íon que possui carga divalente, esse sinal é correspondente a espécie contendo o ligante e o átomo de zinco(II), $[\text{Zn}(\text{HPy}_3)]^{2+}$, enquanto o pico com m/z igual a 526,1 possui carga monovalente, sendo atribuído a molécula do ligante com um átomo de zinco(II) e um íon perclorato, $[\text{Zn}(\text{HPy}_3)\text{ClO}_4]^+$. Os sinais estão de acordo com os perfis isotópicos para os íons apresentados (Apêndice D).

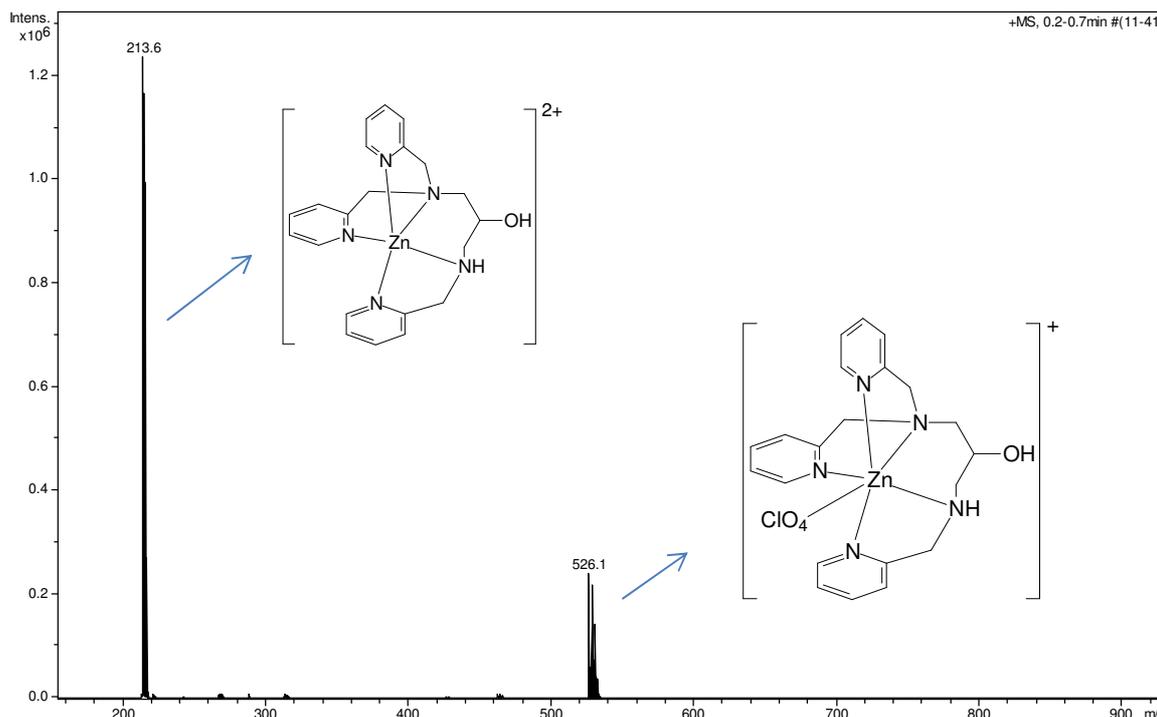


Figura 77. Resultados de ESI(+)-MS para o complexo (3), com propostas de estruturas para os principais íons observados.

4.5.4. Espectrometria com ionização por electro spray (ESI-MS) do composto (4)

O espectro de ESI-(+)-MS para o composto (4) apresentou 3 conjuntos de sinais com m/z de 275,5, 612,1 e 652,0 (Figura 78). Sendo o pico com m/z de 275,5 referente a espécie mais abundante, cujo íon possui carga divalente constituída por uma molécula do ligante, dois centros metálicos de zinco(II) e um grupo acetato, podendo ser representada por $[\text{Zn}_2(\text{Py}_3)\text{Oac}]^{2+}$. Enquanto o pico com razão massa/carga de 612,1 corresponde a um íon monovalente, no qual encontra-se presente um grupo acetato a mais do que na espécie anterior, gerando a espécie $[\text{Zn}_2(\text{Py}_3)(\text{Oac})_2]^+$. A identificação destas espécies sugere que a espécie tetranuclear está sendo clivada ao meio, resultando em duas espécies binucleares diferentes. Para o pico com m/z igual a 652,0 pode ser proposta uma espécie similar a anterior, sendo que no lugar do grupo acetato encontra-se um grupo perclorato, sendo a espécie com fórmula igual a $[\text{Zn}_2(\text{Py}_3)(\text{Oac})(\text{ClO}_4)]^+$. Todos os sinais apresentados estão de acordo com os perfis isotópicos das propostas apresentadas (Apêndice E).

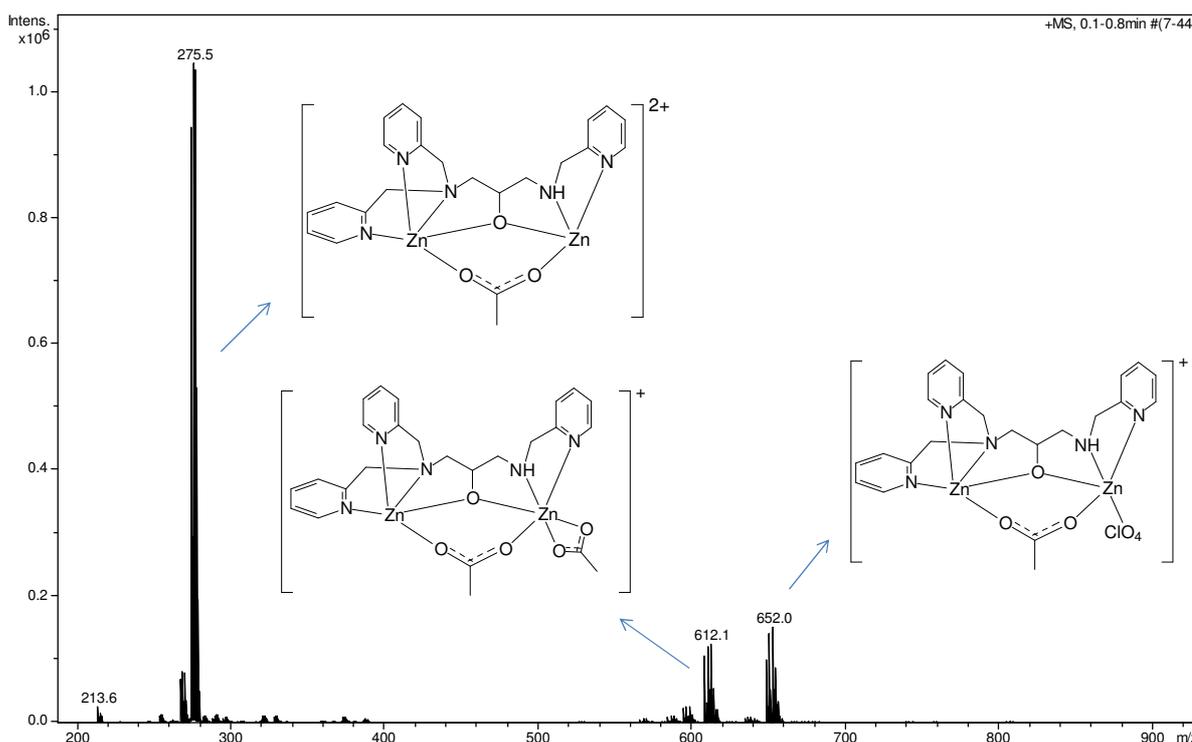


Figura 78. Resultados de ESI(+)-MS para o complexo (4), com propostas de estruturas para os principais íons observados.

4.5.5. Espectrometria com ionização por *electrospray* (ESI-MS) do composto (5)

A análise de espectrometria de massas do composto (5) (Figura 79) gerou muitos sinais, dentre esses, destacam-se os picos de maior intensidade, cuja razão massa/carga foram 330,0, 441,1 e 657,1. Para o pico com m/z igual a 330,0, verifica-se que a espécie é um cátion divalente, a qual é composta pela molécula do ligante, dois átomos de zinco(II), um grupo acetato e duas moléculas de etanol coordenadas, sendo a proposta estrutural correspondente a composição $[Zn_2(HPy_2Ph)(OAc)(CH_3CH_2OH)_2]^{2+}$. Já o pico com m/z igual a 441,1 é referente a uma espécie catiônica monovalente, de acordo com a separação entre os picos em 1 unidade. Esse cátion é formado pela molécula do ligante e um centro metálico de zinco(II), $[Zn(HPy_2Ph)]^+$. O pico com m/z igual a 657,1 corresponde ao cátion monovalente formado pelo ligante, dois átomos de zinco(II), um grupo acetato e duas moléculas de etanol, $[Zn_2(Py_2Ph)(OAc)(CH_3CH_2OH)_2]^+$. No Apêndice F encontram-se os perfis isotópicos dos principais sinais, estando de acordo com as estruturas propostas.

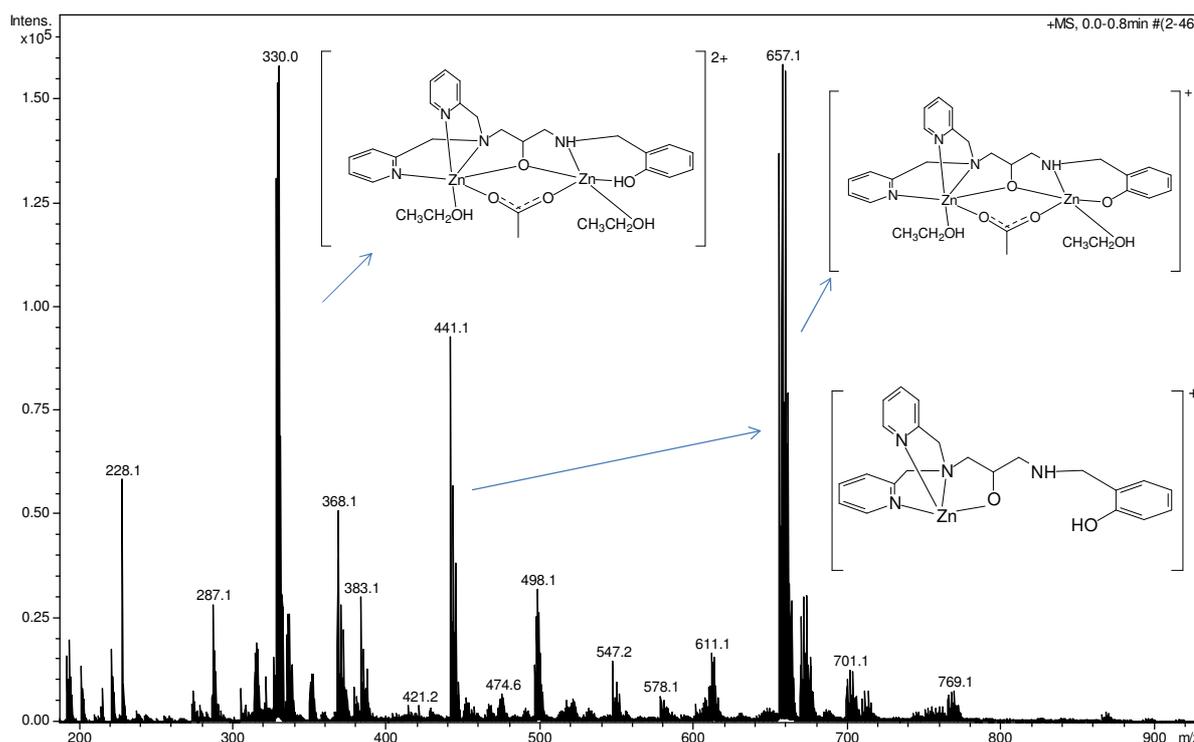


Figura 79. Resultados de ESI(+)-MS para o complexo (5), com propostas de estruturas para os principais íons observados.

4.5.6. Espectrometria com ionização por electrospray (ESI-MS) do composto (6)

Na análise de espectrometria de massas do composto (6) observam-se muitos sinais, dentre os quais podem-se destacar os picos com razão massa/carga de 283,0, 441,1, 551,0, 559,0 e 565,1 (Figura 80).

O pico referente a espécie monovalente com m/z de 441,1, foi observado também para o espectro do composto (5), que contém o ligante isômero deste composto, sendo assim, a fórmula proposta é similar a proposta para o composto (5), mudando apenas a posição do fenol, $[\text{Zn}(\text{HPhPy}_2)]^+$. Para o conjunto de sinais com m/z de 565,1, acredita-se que seja uma sobreposição de sinais referentes a duas espécies, sendo uma espécie catiônica monovalente e a outra divalente. A espécie monovalente refere-se ao cátion do complexo, da seguinte forma $[\text{Zn}_2(\text{PhPy}_2)\text{OAc}]^+$, enquanto o outro cátion corresponde a uma espécie tetranuclear com a seguinte fórmula $[\text{Zn}_4(\text{PhPy}_2)_2(\text{OAc})_2]^+$. Os picos com razão massa/carga de 551,0 e 559,0 correspondem a cátions divalentes contendo fragmentos do ligante e algumas moléculas de solventes, com as fórmulas moleculares iguais a $(\text{Zn}_4\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{ClN}_8\text{O}_{11})^{2+}$ e $(\text{Zn}_4\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{ClN}_8\text{O}_{11})^{2+}$, respectivamente. Os perfis isotópicos dos principais picos

estão de acordo com as propostas dos íons e podem ser observados no Apêndice G. As espécies tetranucleares presentes podem ter sido formadas na fase gasosa, durante o processo de ionização.

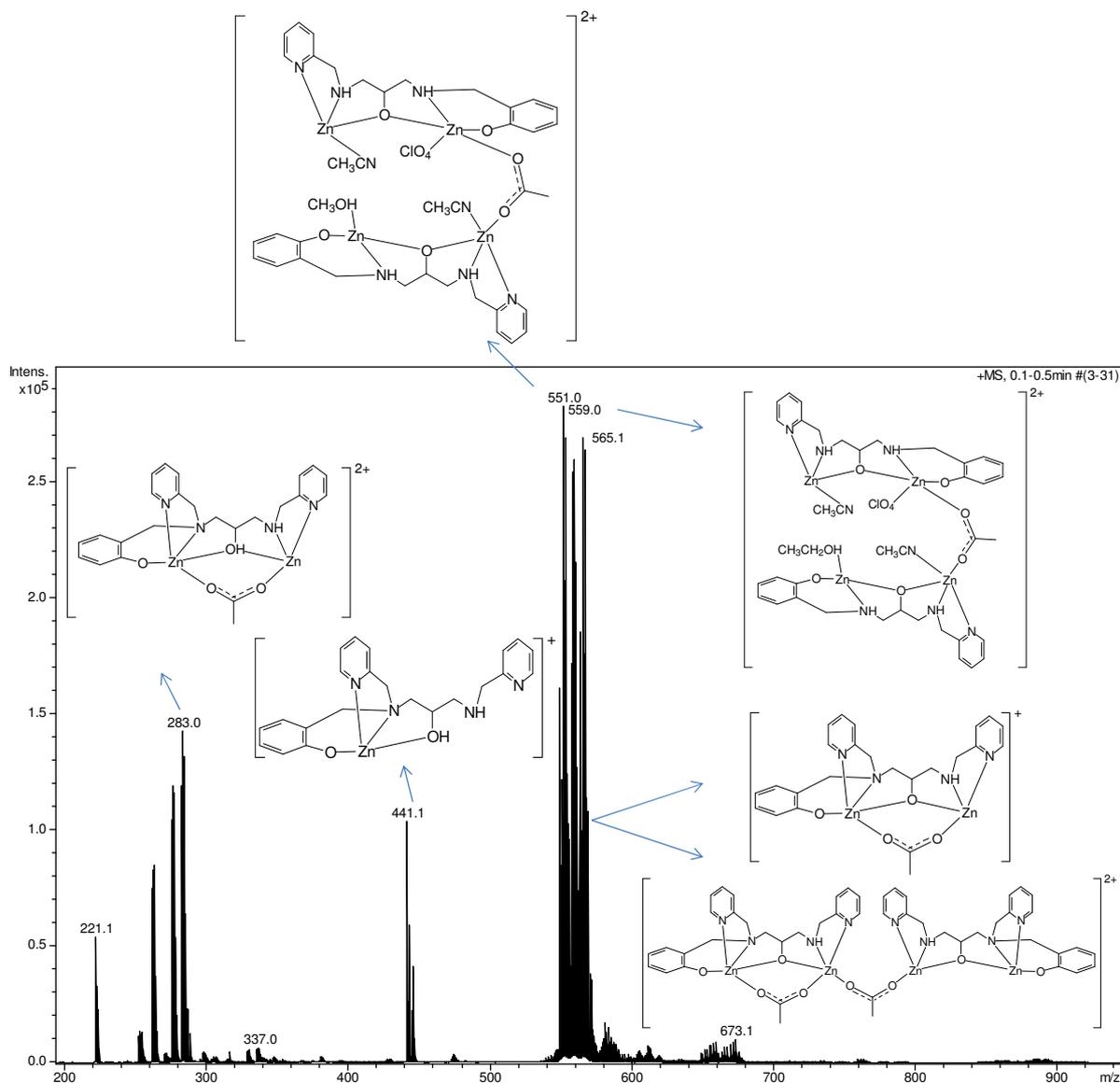


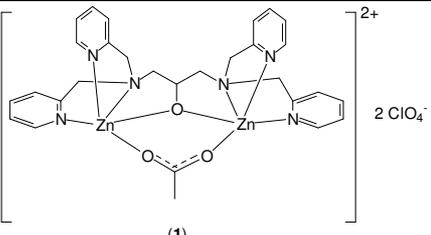
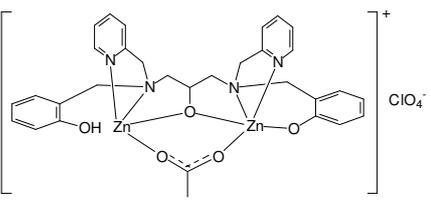
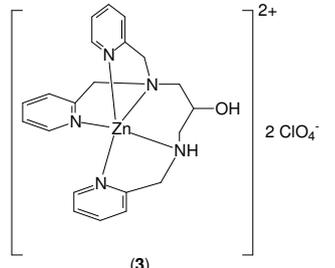
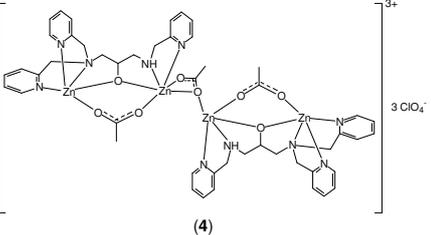
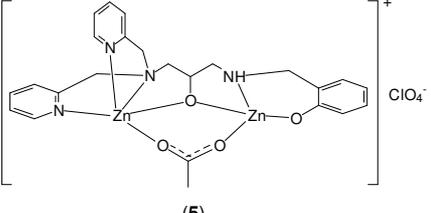
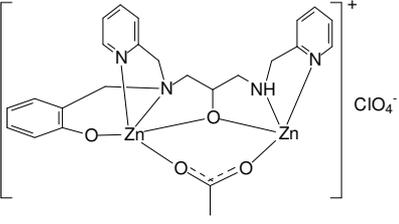
Figura 80. Resultados de ESI(+)-MS para o complexo (6), com propostas de estruturas para os principais íons observados.

4.6. Caracterização dos complexos por condutivimetria elétrica

Através da análise de condutivimetria elétrica é possível identificar o caráter iônico de um composto, auxiliando na caracterização de compostos inorgânicos.

Na Tabela 15, podem ser encontrados os valores da condutividade elétrica dos complexos analisados (Geary, 1971).

Tabela 15. Dados da análise de condutivimetria elétrica para os complexos sintetizados.

Complexo	Condutividade em DMSO ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)	Espécie de eletrólito ^a
 <p>(1)</p>	133,9	1:2
 <p>(2)</p>	65,3	1:1
 <p>(3)</p>	98,35	1:2
 <p>(4)</p>	282,8	1:3
 <p>(5)</p>	57,8	1:1
 <p>(6)</p>	55,3	1:1

^a Atribuição conforme Geary (1971).

A medida de condutividade dos complexos foi realizada em solução de dimetilsulfóxido, em uma concentração de $1,0\cdot 10^{-3}$ mol.dm⁻³. Os compostos (2), (5) e

(6) apresentaram valores entre 50 e 70 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$, que indica eletrólitos do tipo 1:1. Já os complexos (1) e (3) que apresentaram valores na faixa de 70 a 150 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$, são considerados eletrólitos do tipo 1:2. O complexo (3) cuja condutividade elétrica foi 282,8 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$, é considerado um composto 1:3. Esses dados suportam as fórmulas estruturais propostas para os complexos.

4.7. Estudos cinéticos

4.7.1. Hidrólise do BDNPP [Bis-(2,4-dinitrofenil)fosfato]

O estudo cinético foi realizado para os seis complexos sintetizados frente ao substrato ativado BDNPP, em uma faixa de pH de 6 a 11. Porém, só os complexos (1) e (4) apresentaram atividade catalítica nas condições experimentais.

A reação de hidrólise do BDNPP gera os compostos 2,4-dinitrofenilfosfato (2,4-DNPP) e 2,4-dinitrofenolato (DNP), de acordo com a Figura 81. O DNP gerado absorve em 400 nm.

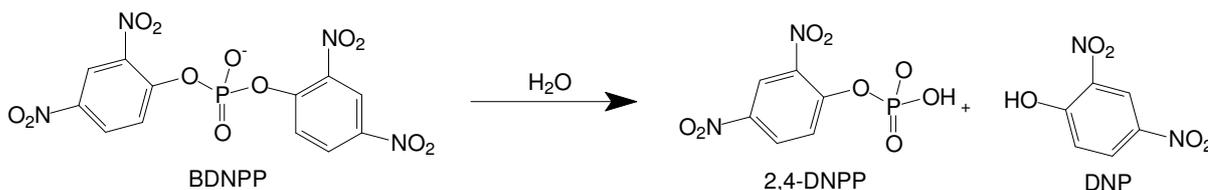


Figura 81. Esquema reacional da hidrólise do substrato BDNPP.

Como ilustração, na Figura 82, pode-se observar o acompanhamento da variação da absorção em 400 nm com o tempo. O espectro à esquerda é referente ao experimento realizado com um dos compostos ativos, o composto (4), enquanto que o espectro à direita, é referente ao teste realizado com o composto (5), que não apresentou atividade. Todos os outros complexos que não apresentaram atividade tiveram o mesmo tipo de espectro, ou seja, não apresentaram aumento da absorção na região de 400 nm, indicando que os mesmos não apresentam atividade hidrolítica sobre o éster de fosfato nas condições experimentais utilizadas. Por outro lado, para o composto (4) conseguimos observar um aumento contínuo da absorção em 400 nm, o que confirma a formação do 2,4-dinitrofenolato, produto da hidrólise do BDNPP (BOSCH, et al., 2014).

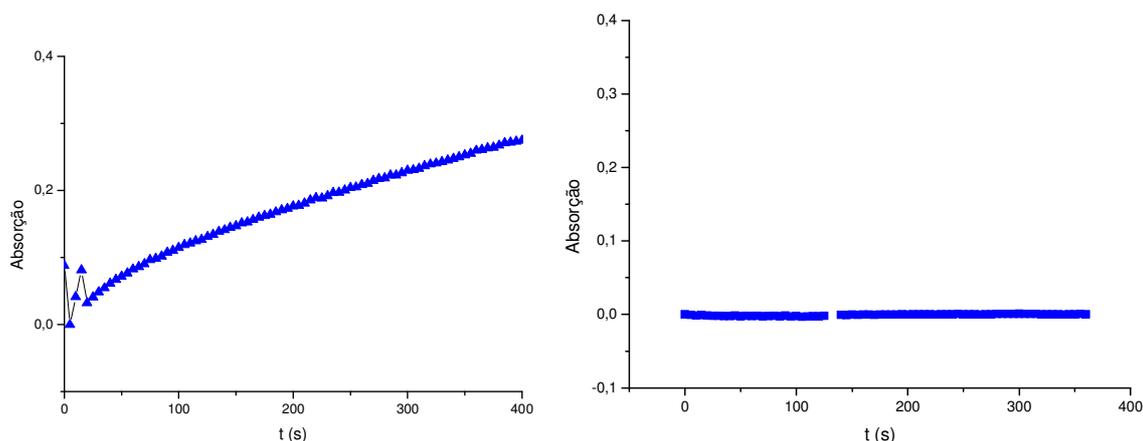


Figura 82. Gráfico absorção vs tempo, para reação do BDNPP com o complexo (4) (a esquerda) e complexo (5) (a direita). Absorção a 400 nm. [(4)]= 0,25 mmol.dm⁻³, [(5)]=0,5 mmol.dm⁻³ e [BDNPP]=15 mmol.dm⁻³. Tampão:acetonitrila:DMSO (5:4:1), com 50mmol.dm⁻³ de MES, HEPES, CHES e CAPES, e 250 mmol.dm⁻³ LiClO₄, a 25 °C e pH= 8,5.

Após a avaliação da atividade hidrolítica de todos os complexos na faixa de pH de 6,0 a 11,0, os estudos cinéticos foram aprofundados para os complexos (1) e (4). Através da espectroscopia eletrônica foi verificada a relação entre a absorção do DNP gerado em função da concentração do substrato, o BDNPP. Para o complexo (1), os dados cinéticos obtidos por espectroscopia eletrônica, foram coletados durante os primeiros 180 s, onde observa-se um aumento linear na absorção. Já o composto (4) apresentou um comportamento diferente, no qual, durante os primeiros 60 s, verificou-se uma velocidade de hidrólise mais rápida a qual foi gradualmente diminuindo e atingindo uma velocidade constante após 120 s (Figura 83). Este comportamento tem sido observado para algumas enzimas, como por exemplo, a quimotripsina peptidase, e está associado a um rearranjo estrutural induzido pela interação inicial entre o substrato e o catalisador. Sendo assim, os dados cinéticos para o composto (4) foram obtidos após 120 s (ELLIOTT, et al., 2006).

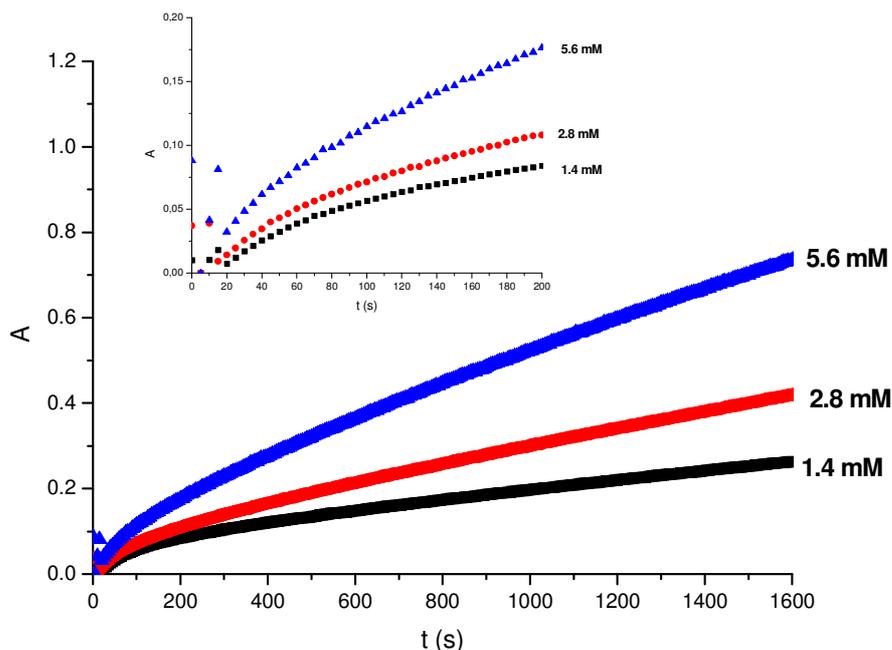


Figura 83. Gráfico absorção vs tempo, para reação do BDNPP (em diferentes concentrações) com o complexo (4). Absorção a 400 nm. $[(4)] = 0,25 \text{ mmol.dm}^{-3}$. Tampão:acetonitrila:DMSO (5:4:1), com 50 mmol.dm^{-3} de MES, HEPES, CHES e CAPS, e 250 mmol.dm^{-3} LiClO_4 , a 25°C e $\text{pH} = 8,5$. O gráfico em destaque mostra os primeiros 200 segundos da reação.

Inicialmente verificou-se a dependência da velocidade da hidrólise com o pH. De acordo com a Figura 84, nota-se que os perfis da velocidade em diferentes pHs são diferentes para os compostos (1) e (4). O pH ótimo para os dois complexos foi de aproximadamente 8,5. O composto (1) apresentou uma atividade residual em $\text{pH} = 11$, enquanto o complexo (4) diminui sua atividade com o aumento do pH até a atividade chegar próximo a zero.

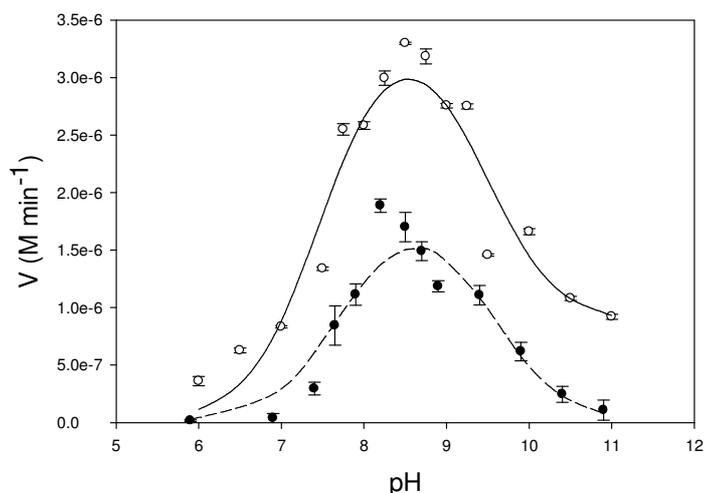


Figura 84. Dependência do pH na atividade catalítica para os complexos (1) (○) e (4) (●). $[\text{BDNPP}] = 4,2 \text{ mmol.dm}^{-3}$, $[(1)] = 0,5 \text{ mmol.dm}^{-3}$, $[(4)] = 0,25 \text{ mmol.dm}^{-3}$. Tampão:acetonitrila:DMSO: (5:4:1) com 50 mmol.dm^{-3} de MES, HEPES, CHES e CAPS, e 250 mmol.dm^{-3} de LiClO_4 , a 25°C .

Para o complexo (1), os dados foram ajustados seguindo-se a Equação 1 resultando em $pK_{a1} = 7,47$ e $pK_{a2} = 9,46$, com $\kappa = 0,2446$, onde κ é a razão entre a velocidade no pH elevado ($pH=11$) e a velocidade em pH ótimo ($pH=8,5$).

Equação 1

$$v_0 = \frac{v_{\max} \left(1 + \frac{\kappa K_{a2}}{[H^+]} \right)}{\left(1 + \frac{[H^+]}{K_{a1}} + \frac{K_{a2}}{[H^+]} \right)}$$

Em contrapartida, os dados foram ajustados seguindo-se a Equação 2 para o composto (4). Para este complexo, o valor de $\kappa = 0$, e os valores de pK_{as} obtidos foram: $pK_{a1} = 7,72$ e $pK_{a2} = 9,54$.

Equação 2

$$v_0 = \frac{v_{\max}}{\left(1 + \frac{[H^+]}{K_{a1}} + \frac{K_{a2}}{[H^+]} \right)}$$

Muitos estudos relataram que a ponte acetato, presente em complexos testados quanto a atividade fosfatase, sofrem dissociação em soluções aquosas, fornecendo pontos de ligação para moléculas de substrato e de água proveniente do solvente (ROBERTS, et al., 2015, XAVIER, et al., 2011, XAVIER, et al., 2012), sendo assim, considera-se que os complexos (1) e (4), em solução aquosa tenham suas pontes acetatos dissociadas. Para os dois complexos, os dois pK_{as} podem ser associados a moléculas de água ligadas ao átomo de zinco(II). Para o pK_{a1} , uma interpretação possível é que uma molécula de água sofra a desprotonação de um próton, enquanto o pK_{a2} está associada a perda de um próton da outra molécula de água (Figura 85).

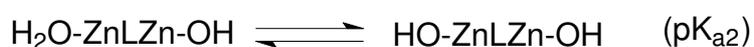


Figura 85. Equilíbrio proposto para os pK_{as} .

O efeito da concentração do substrato BDNPP na velocidade catalítica dos dois complexos foi avaliada em pH 8,5. Ambos os conjuntos de dados apresentam um comportamento de saturação e, assim, foram ajustadas à equação de Michaelis-Menten (Figura 86, Tabela 16). Embora o complexo (1) seja aproximadamente quatro vezes mais reativo do que o complexo (4), a sua afinidade (estimado pelo valor de K_m) com o substrato é reduzida. Através da Tabela 16, nota-se que o

complexo (1) é um catalisador aproximadamente duas vezes mais eficiente do que o complexo (4), de acordo com a razão k_{cat}/K_m .

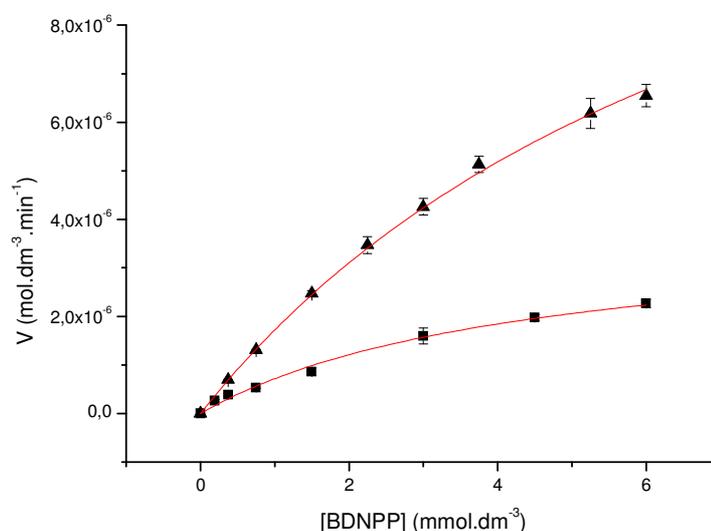


Figura 86. Dependência da velocidade em relação a concentração do substrato, BDNPP, em pH 8,5 para $0,5 \text{ mol.dm}^{-3}$ do complexo (1) (\blacktriangle) e $0,25 \text{ mol.dm}^{-3}$ do complexo (4) (\blacksquare), tampão:acetonitrila:DMSO (5:4:1) com 50 mol.dm^{-3} de MES, HEPES, CHES e CAPES, e 250 mol.dm^{-3} de LiClO_4 , a $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

Tabela 16. Dados cinéticos e valores de pK_a para os complexos (1) e (4).

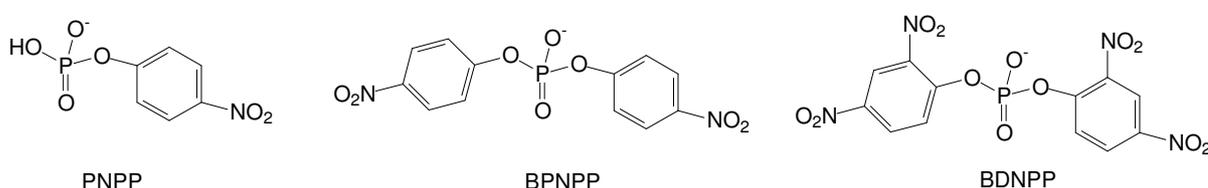
Comp.	pK_{a1}	pK_{a2}	$V_{\text{máx}}$ ($\text{mol.dm}^{-3}.\text{min}^{-1}$)	K_m (mmol.dm^{-3})	k_{cat} (min^{-1})	k_{cat}/K_m ($\text{mol.dm}^{-3}.\text{min}^{-1}$) ⁻¹
(1)	7,47	9,46	$1,57 \pm 0,08 \times 10^{-5}$	$8,2 \pm 0,4$	$31,4 \times 10^{-3}$	3,8
(4)	7,72	9,54	$3,86 \pm 0,6 \times 10^{-6}$	$4,4 \pm 1$	$7,7 \times 10^{-3}$	1,8

Uma das diferenças no comportamento catalítico dos dois complexos parece ser o número de possíveis espécies ativas, enquanto que, para o complexo (1) ambas as espécies, mono e duplamente desprotonadas exibem atividade catalítica, para o complexo (4) parece que apenas a espécie totalmente aquo-hidroxo é ativa. O composto (1) apresenta comportamento similar ao já descrito na literatura (DAUMANN, et al., 2013, KANTACHA, et al., 2011). Porém, não encontramos relatos de complexos de zinco apresentando comportamento semelhante ao do complexo (4), o qual inicialmente apresenta uma atividade cinética mais elevada antes de se tornar constante.

4.7.2. RMN ^{31}P

O RMN de ^{31}P foi utilizado visando a investigação dos detalhes das reações catalíticas promovidas pelos complexos (1) e (4) e também para verificar como os outros complexos, que foram inativos, se comportam frente ao BDNPP.

Para o complexo (1) foi realizado um estudo prévio, no qual, as interações entre (1) e as várias espécies de fosfato (PO_4^{3-} , PNPP, BPNPP e BDNPP) (Figura 87) foram monitoradas em condições idênticas às utilizadas nos ensaios cinéticos (tampão: $\text{CD}_3\text{CN}:\text{DMSO-D}_6$, na proporção de 5:4:1, em $\text{pH}=8,5$, com razão complexo/fosfato de 1:1). Nessas condições, o íon fosfato sozinho apresenta um único sinal próximo a 2,7 ppm [Figura 88 (a)], porém quando o complexo (1) é adicionado, este sinal quase desaparece, surgindo quatro novos sinais em 3,50, 3,57, 11,30 e 11,35 ppm, como pode ser observado na Figura 88 (b). Destes sinais, os sinais próximos a 11,3 ppm representam 75% das espécies de fosfato em solução, enquanto que os sinais próximos a 3,5 ppm correspondem a 20%. Os sinais que surgiram com menor deslocamento químico podem ser atribuídos a coordenação do íon fosfato de forma monodentada ao íon zinco(II), enquanto os sinais com maiores deslocamentos podem ser atribuídos a coordenação do íon fosfato ao centro metálico de zinco(II) de forma bidentada.



PNPP

BPNPP

BDNPP

Figura 87. Espécies de fosfatos usadas na investigação da atividade do complexo (1).

O RMN de ^{31}P para o monoéster PNPP sozinho apresenta um sinal em -0,57 ppm, porém ao adicionar o complexo (1), observa-se que este sinal praticamente desaparece, surgindo um novo sinal em -1,16 ppm, representando 86% das espécies de fósforo [Figura 88 (c) e (d)]. Conforme relatado por Bosch e colaboradores, o PNPP apresenta uma ressonância em -5,05 ppm em CD_3CN , que sofre um deslocamento para 0,62 ppm após a coordenação do mesmo como ponte fosfato a um complexo binuclear de zinco: $[\text{Zn}_2(\text{H}_2\text{L}^3)(\text{O}_3\text{POC}_6\text{H}_4\text{NO}_2)]^+$ (BOSCH, et al., 2014). Assim, o deslocamento consideravelmente menor observado para o complexo (1) com PNPP, pode sugerir um modo de coordenação monodentado para este fosfato. Por fim, para o diéster BPNPP, o RMN de ^{31}P , apresenta um sinal em -12,7 ppm, que após a adição do complexo (1) praticamente não houve alteração, o

que indica que este substrato não interage com íons de zinco. Esta observação está de acordo com a falta de atividade dos complexos frente ao substrato BPNPP [Figura 88 (e) e (f)].

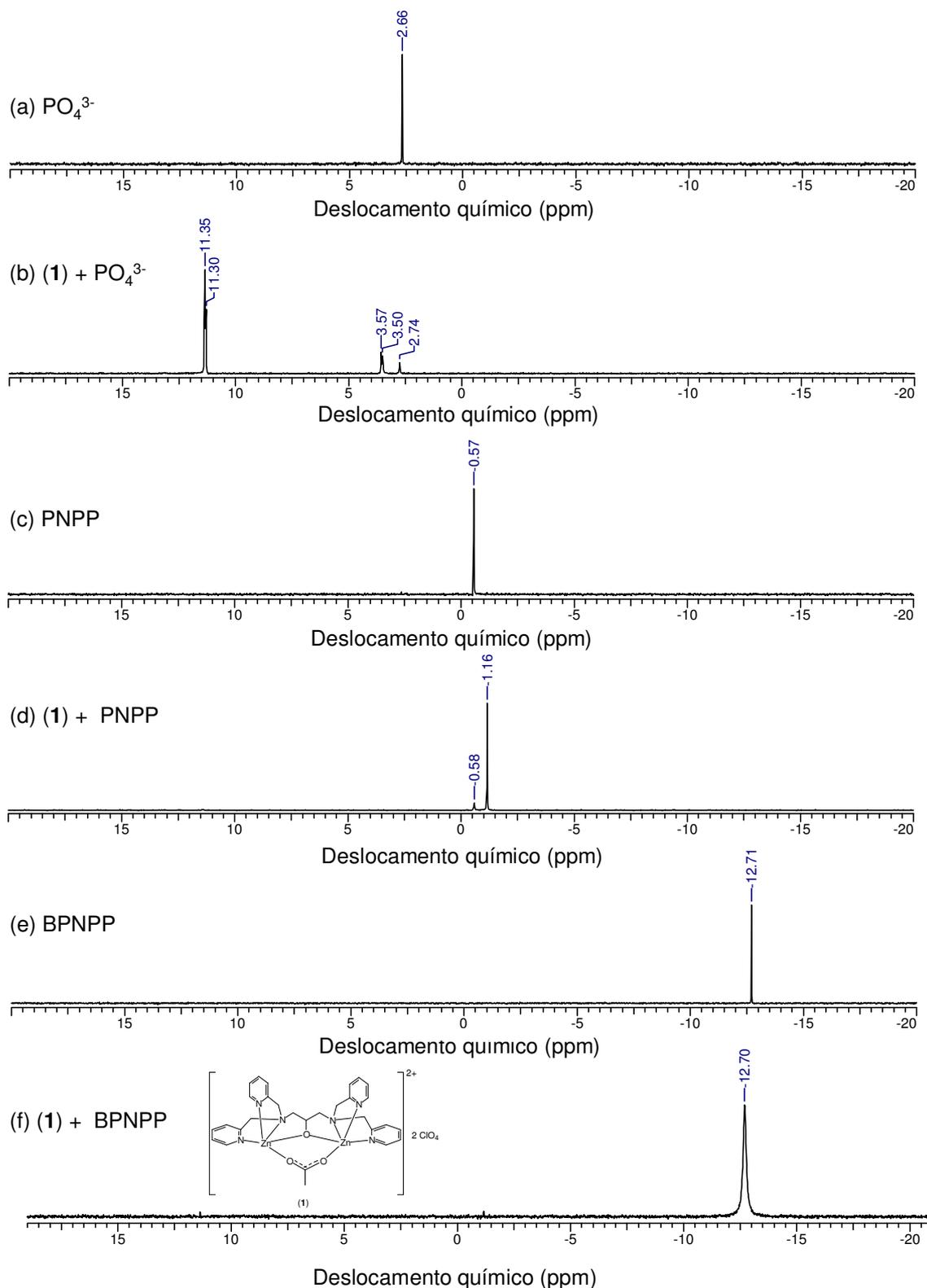


Figura 88. Espectros de RMN de ^{31}P para fosfato (PO_4^{3-}), para-nitrofenilfosfato (PNPP) e bis(para-nitrofenil)fosfato (BPNPP) na ausência e na presença do complexo (1) em quantidade estequiométrica 1:1, em pH 8,5, em $\text{CD}_3\text{CN}:\text{tampão}:\text{DMSO-D}_6$ (4:5:1), após 24 h.

Diferentemente do BPNPP, o BDNPP não só interage com íons de zinco(II), mas também sofre hidrólise na presença dos complexos (1) e (4). A Figura 89 mostra os espectros de RMN de ^{31}P em diferentes tempos de reação para os complexos ativos frente ao substrato BDNPP (realizada em condições estequiométricas). Para os dois complexos, os espectros iniciais revelam um sinal em -14,1 ppm, característico do BDNPP livre. Após 24 h, um novo sinal intenso (52%) em torno de -0,1 ppm é observado para a reação com complexo (1). De acordo com dados apresentados na literatura (BOSCH, et al., 2014) e também com os dados descritos acima, esse sinal é atribuído ao monoéster 2,4-DNPP. Também observa-se um sinal menos intenso surgindo nesse período de tempo próximo a 12 ppm, sendo próximo ao sinal observado na Figura 88(b), quando o composto (1) é adicionado na solução contendo íon PO_4^{3-} . Este sinal indica a presença do grupo fosfato, confirmando que este complexo é capaz de hidrolisar as duas ligações do diéster BDNPP (BOSCH, et al., 2014). Com base nas taxas estimadas de DNPP e formação de fosfato (a partir de uma análise dos picos de ressonâncias relevantes mostrados na Figura 88), é possível sugerir que a clivagem das duas ligações éster ocorram de forma progressiva como observado para as PAPs (COX, et al., 2007, HADLER, et al., 2010). Como pode ser observado, a formação do DNPP é mais rápida nas primeiras 24 h (aumenta de 0 para 52,5%), após esse período de tempo há uma diminuição significativa na formação do mesmo. No espectro realizado em 48 h observa-se um aumento de 6,5%, enquanto que após 120 h do início do teste, o aumento foi de apenas 6%. Em contrapartida, a taxa de formação de fosfato permanece praticamente constante ao longo das 120 h, aumentando a formação da espécie contendo fosfato em aproximadamente 2% por dia.

Para a reação com o complexo (4), observa-se após 24 h, um sinal próximo a -0,5 ppm, que indica a formação do monoéster 2,4-DNPP (30%). Com o passar do tempo, verifica-se que este sinal se desdobra em dois (-0,3 e -0,7 ppm). Este tipo de desdobramento da ressonância do fósforo já foi relatado anteriormente, podendo ser explicado pela presença de espécies levemente diferentes em solução, já que o sinal de ^{31}P é influenciado pelos ângulos O-P-O e pelas torções nos ângulos R-O-P-O(R) (BOSCH, et al., 2014). Após 120 h de incubação, observa-se o aparecimento de um novo sinal em -3,75 ppm, que também pode ser atribuído ao DNPP. É importante notar, que o sinal referente ao fosfato não foi observado, diferente do

verificado na reação com complexo (1), confirmando assim, que o complexo (4) não hidrolisa monoéster, apenas diéster, nas condições experimentais.

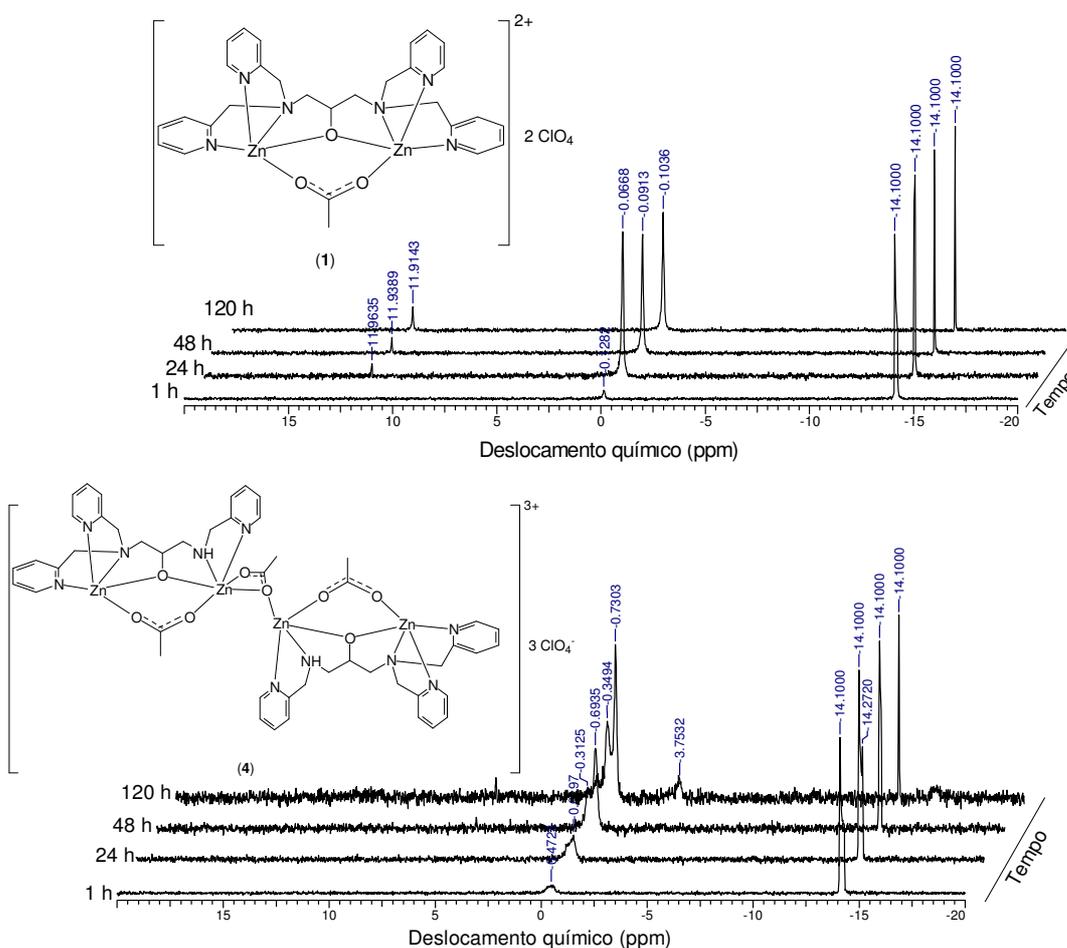


Figura 89. Espectros de RMN de ^{31}P em diferentes tempos de reação entre os complexos (1) (acima) e (4) (abaixo) com BDNPP.

Para os compostos que se apresentaram inativos frente aos testes cinéticos realizados inicialmente, foi realizado o acompanhamento da interação complexo-BDNPP por RMN ^{31}P nos tempos de 1 h, 24 h e 120 h, em pH 8,5 num sistema tamponado contendo tampão: $\text{CD}_3\text{CN}:\text{DMSO}-\text{D}_6$ (5:4:1).

A reação do BDNPP com o composto (2) (Figura 90), após 24 h, gerou quatro sinais de baixa intensidade, sendo o mais intenso observado em 9,17 ppm. Este sinal indica a formação de fosfato. Os sinais observados em -0,62 ppm e -3,24 ppm podem ser atribuídos a presença do monoéster 2,4-DNPP, enquanto o sinal em 2,08 ppm pode ser atribuído ao grupo fosfato livre. Esta interpretação é suportada pelo estudo realizado entre o complexo (1) e o grupo fosfato, de acordo com a Figura 88 (a) e (b). Após 120 h, surgiram mais alguns sinais, mas todos representando uma abundância muito pequena.

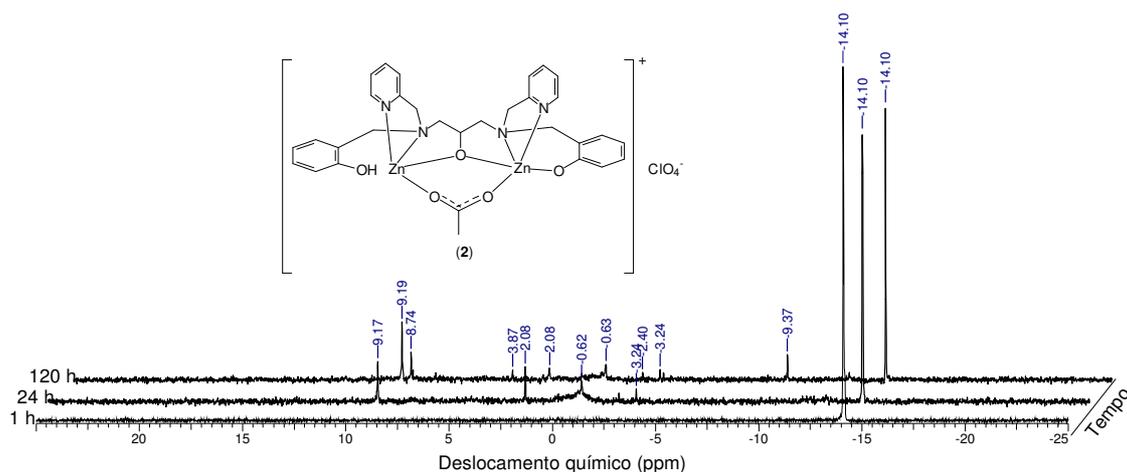


Figura 90. Espectros de RMN de ^{31}P em diferentes tempos de reação entre o complexo (2) com BDNPP.

Para o espectro contendo o complexo (3) (Figura 91) observa-se um sinal próximo a 0,5 ppm, que pode estar indicando a formação do DNPP, mas em uma quantidade ínfima (BOSCH, et al., 2014).

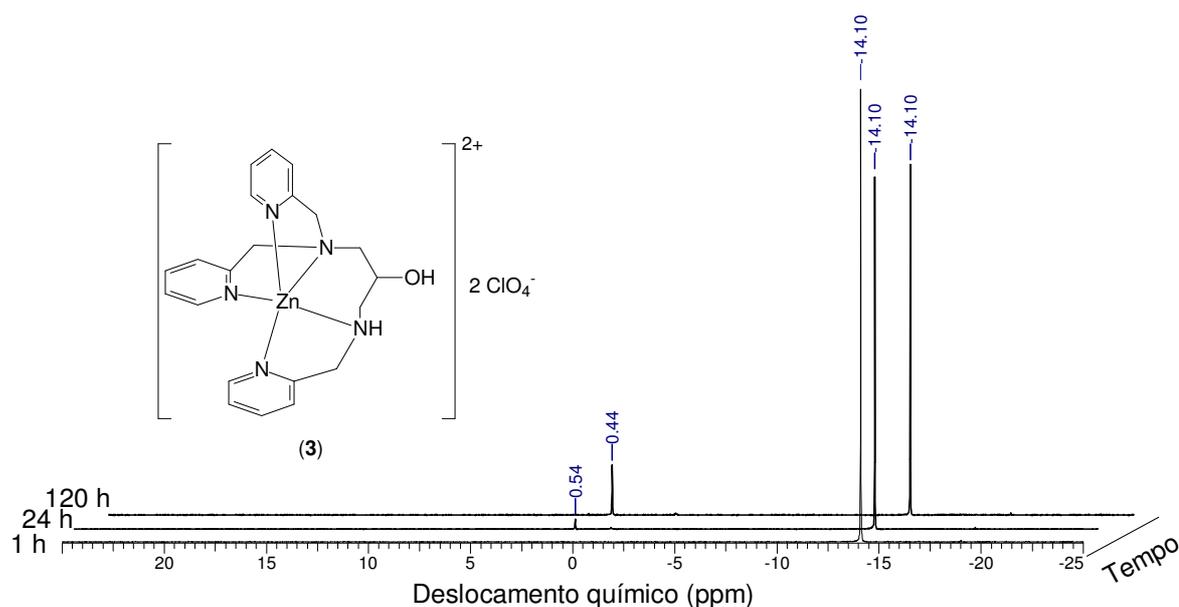


Figura 91. Espectros de RMN de ^{31}P em diferentes tempos de reação entre o complexo (3) com BDNPP.

As reações com os compostos (5) e (6) só apresentaram sinais após 120 h, ainda assim, são sinais de baixíssima intensidade, indicando que os mesmos não são catalisadores efetivos para a hidrólise do BDNPP (Figuras 92 e 93).

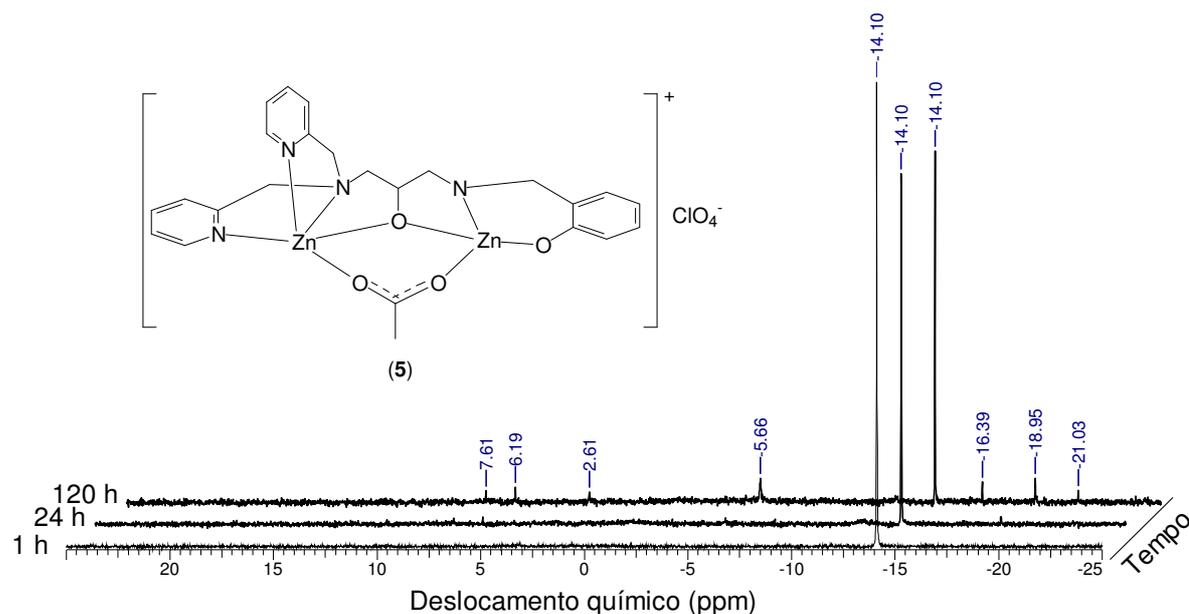


Figura 92. Espectros de RMN de ^{31}P em diferentes tempos de reação entre o complexo (5) com BDNPP.

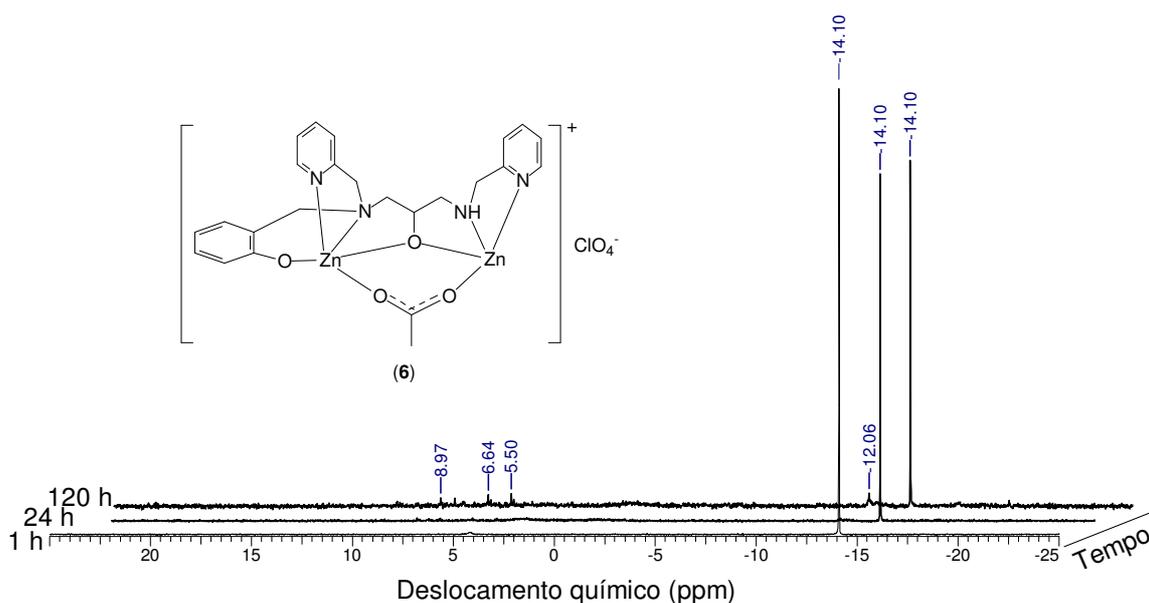


Figura 93. Espectros de RMN de ^{31}P em diferentes tempos de reação entre o complexo (6) com BDNPP.

4.7.3. Difratometria de Raios X para o produto da reação entre o complexo (4) e o BDNPP

Enquanto os testes cinéticos para o complexo (4) eram realizados, notou-se a formação de alguns cristais na solução utilizada para os estudos cinéticos. Os mesmos foram analisados por difração de raios X. Na Figura 94 pode-se observar a

estrutura molecular do produto formado na reação entre o composto (4) e o BDNPP. Na Tabela 17 se encontram os principais dados cristalográficos.

O complexo é composto por duas subunidades contendo Zn_2Py_3 , ligados através de duas moléculas de DNPP, produto da hidrólise do BDNPP. O complexo apresenta um centro de inversão, sendo que os quatro íons de zinco(II) se encontram pentacoordenados, diferentemente da estrutura do complexo antes da reação, em que um dos íons de zinco(II) estava hexacoordenado.

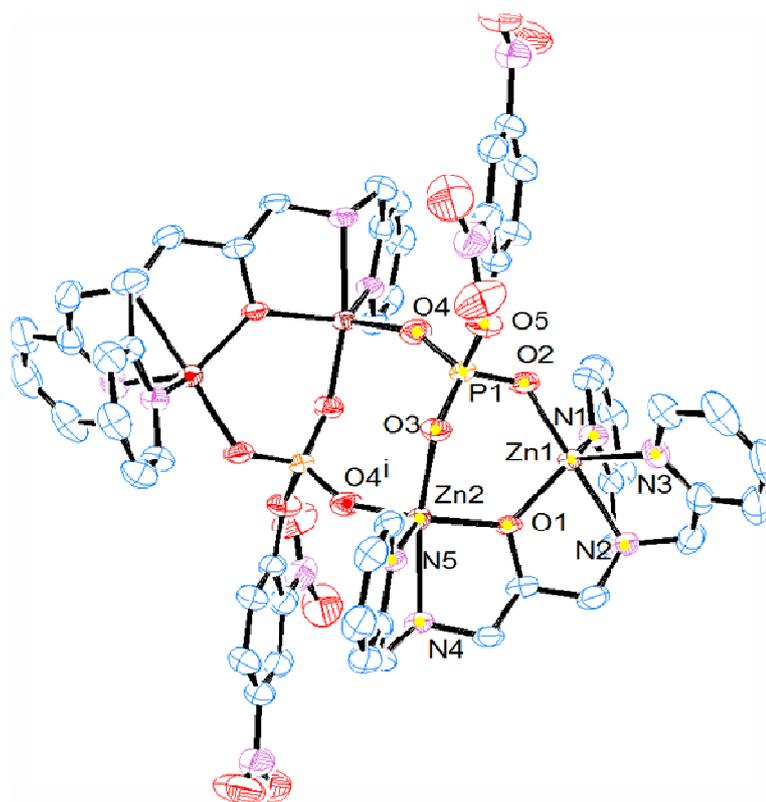


Figura 94. Diagrama ORTEP da estrutura molecular do produto da reação entre o complexo (4) e o BDNPP. Elipsoides graficados com probabilidade de 50%. Os átomos de hidrogênio e os íons percloratos foram omitidos por motivo de clareza.

Os grupos acetatos originalmente presentes em (4) não estão mais presentes neste novo composto, podendo-se considerar que foram substituídos pelo éster de fosfato (DNPP). Tal fato levou a uma grande modificação no arranjo tetranuclear dos íons $Zn(II)$. O tetrâmero observado em (4) era aberto, enquanto que neste novo composto, o mesmo é fechado, formando uma espécie de paralelograma. Desta forma, dois íons $Zn(II)$ ($Zn2$ e $Zn2'$) apresentam um ambiente de coordenação N_2O_3 , enquanto os outros dois íons ($Zn1$ e $Zn1'$) apresentam a esfera de coordenação do tipo N_3O_2 . O íon $Zn(1)$ está coordenado apenas a um átomo de oxigênio proveniente do DNPP, enquanto o íon $Zn(2)$ está coordenado a dois átomos de oxigênio, cada

um, proveniente de uma molécula de DNPP. O parâmetro geométrico, τ , calculado para os centros metálicos Zn(1) e Z(2) foram iguais a 0,88 e 0,71, respectivamente, demonstrando que os mesmos apresentam geometria bipirâmide trigonal distorcida. Na Tabela 18 podem ser observados os principais comprimentos e ângulos de ligação.

Tabela 17. Parâmetros cristalográficos para o produto da reação entre o complexo (4) e o BDNPP.

$[\text{Zn}_4(\text{Py}_3)_2(\text{DNPP})_2](\text{ClO}_4)_2$	
Fórmula empírica	$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_{13}\text{PZn}_2$
Massa molar	854,72
Temperatura (K)	190(2)
Comprimento de onda (Å)	0,71073
Sistema Cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Parâmetros de cela	$a = 8,8153(10) \text{ \AA}$
	$\alpha = 67,511(12)^\circ$
	$b = 14,3078(18) \text{ \AA}$
	$\beta = 72,975(11)^\circ$
Volume (Å ³)	$c = 14,6939(18) \text{ \AA}$
	$\gamma = 82,475(10)^\circ$
Z	1636,9(3)
Densidade calculada (Mg/m ³)	2
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	1,734
F(000)	1,673
Dimensões do cristal (mm ³)	868
Intervalo de θ na coleta	0,3 x 0,2 x 0,2
Intervalo hkl na coleta	3,32 a 29,23°
Reflexões coletadas	-11 ≤ h ≤ 11, -19 ≤ k ≤ 18, -20 ≤ l ≤ 19
Reflexões independentes	14408
Método de refinamento	7514[R(int)=0,0392]
Dados/Parâmetros	Matriz completa em F ²
Índices finais	7514/0/460
R[>2sigma(I)]	R ₁ = 0,0519
Índices R (todos os dados)	wR ₂ = 0,1119
	R ₁ = 0,0807
Picos max. e mín.	wR ₂ = 0,1261
	0,743 e -0,472

As distâncias entre os centros metálicos de zinco são de 3,112 Å (intradímeros) e 5,671 Å (interdímeros), a distância intradímeros [Zn(1)---Zn(2)] é similar a observada no complexo (4) (3,466 e 3,448 Å, respectivamente), revelando que a ponte fosfato não influencia significativamente na distância intermetálica em comparação ao grupo carboxilato. Entretanto observa-se um aumento no ângulo de ligação da ponte alcoxo (Zn-OR-Zn) quando comparada com a do composto (4), sendo para este, observado ângulos de ligação Zn-OR-Zn de 125,88° e 126,10°, enquanto que para o complexo contendo DNPP o ângulo é de 130,87°. Este efeito foi observado para o complexo (1), quando o mesmo foi reagido com PNPP, resultando em um composto $[Zn_2(Py_4)(PNPP)]^+$, sendo verificado o aumento no ângulo de 123° para o complexo contendo o grupo acetato para 129,8° no complexo contendo o grupo fosfato (KINOSHITA, et al., 2004).

Na estrutura cristalina deste novo complexo, observa-se uma coordenação incomum do grupo fosfato. Este está coordenado pelos três átomos de oxigênio a três centros metálicos de zinco(II) diferentes. O único exemplo que encontramos na literatura, que relata este tipo de coordenação, foi para o composto $[Zn_3(CF_3SO_3)_3(\mu_3-HPO_4)L](CF_3SO_3)$ (LIU, et al., 2013), o qual possui um grupo fosfato inorgânico e não um éster de fosfato como o observado no composto aqui relatado. Na Tabela 18 podem ser observados os principais ângulos e comprimentos de ligação para o complexo obtido através da reação entre o complexo (4) e o BDNPP.

Não foram obtidos cristais a partir da reação entre o complexo (1) e o BDNPP, possivelmente porque o mesmo hidrolisa o DNPP. Mas, Kinoshita e seus colaboradores já relataram a estrutura do complexo (1) com PNPP, onde nota-se que a ponte acetato é substituída por uma ponte fosfato (KINOSHITA, et al., 2004), estando este coordenado de forma bidentada.

Tabela 18. Principais comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) para o produto obtido através da reação entre o complexo (4) e o BDNPP.

N(1)-Zn(1)	2,068(3)	N(2)-Zn(1)	2,250(3)
N(3)-Zn(1)	2,088(4)	N(4)-Zn(2)	2,212(3)
N(5)-Zn(2)	2,100(3)	O(1)-Zn(1)	1,969(3)
O(1)-Zn(2)	2,003(3)	O(2)-P(1)	1,500(3)
O(2)-Zn(1)	1,961(3)	O(3)-P(1)	1,494(3)
O(3)-Zn(2)	2,005(3)	O(4)-P(1)	1,479(3)
O(4)-Zn(2)#1	1,950(3)	O(5)-P(1)	1,665(3)
Zn(2)-O(4)#1	1,950(3)	Zn(1)-Zn(1')	3,612
		Zn(1)-Zn(2)	5,671
Zn(1)-O(1)-Zn(2)	130,87(13)	P(1)-O(2)-Zn(1)	132,81(17)
P(1)-O(3)-Zn(2)	131,19(16)	P(1)-O(4)-Zn(2)#1	153,5(2)
O(4)-P(1)-O(3)	116,17(17)	O(4)-P(1)-O(2)	113,63(19)
O(3)-P(1)-O(2)	114,79(16)	O(4)-P(1)-O(5)	103,94(17)
O(3)-P(1)-O(5)	101,20(15)	O(2)-P(1)-O(5)	104,82(17)
O(2)-Zn(1)-O(1)	100,28(11)	O(2)-Zn(1)-N(1)	99,43(13)
O(1)-Zn(1)-N(1)	124,41(12)	O(2)-Zn(1)-N(3)	102,37(14)
O(1)-Zn(1)-N(3)	117,50(13)	N(1)-Zn(1)-N(3)	107,97(13)
O(2)-Zn(1)-N(2)	177,38(13)	O(1)-Zn(1)-N(2)	81,18(11)
N(1)-Zn(1)-N(2)	77,96(13)	N(3)-Zn(1)-N(2)	78,74(14)
O(4)#1-Zn(2)-O(1)	120,62(13)	O(4)#1-Zn(2)-O(3)	102,11(12)
O(1)-Zn(2)-O(3)	92,53(10)	O(4)#1-Zn(2)-N(5)	113,53(13)
O(1)-Zn(2)-N(5)	122,35(12)	O(3)-Zn(2)-N(5)	94,35(12)
O(4)#1-Zn(2)-N(4)	92,60(13)	O(1)-Zn(2)-N(4)	81,58(11)
O(3)-Zn(2)-N(4)	165,14(13)	N(5)-Zn(2)-N(4)	77,63(12)

Transformações de simetria utilizadas para gerar átomos equivalentes: #1 -x+1,-y+1,-z

4.7.4. Comparação da atividade de hidrólise dos complexos (1)-(6)

Neste trabalho foram sintetizados 5 diferentes ligantes (Figura 95) . Dois deles (HPy₄ e HPy₃) possuem apenas grupos piridina ligados a unidade 1,3-diaminopropan-2-ol substituída. Os outros três (H₃Py₂Ph₂, H₂Py₂Ph, H₂PhPy₂) ligantes possuem duas piridinas e pelo menos 1 grupo fenol ligado a diamina. Desta forma, pode-se separar os ligantes em dois diferentes grupos. Um que contém

grupos fenólicos ($H_3Py_2Ph_2$, H_2Py_2Ph , H_2PhPy_2) e outro que não contém grupos fenólicos (HPy_4 e HPy_3). Dentro de cada grupo ainda existe uma distinção entre ligantes simétricos e ligantes não simétricos.

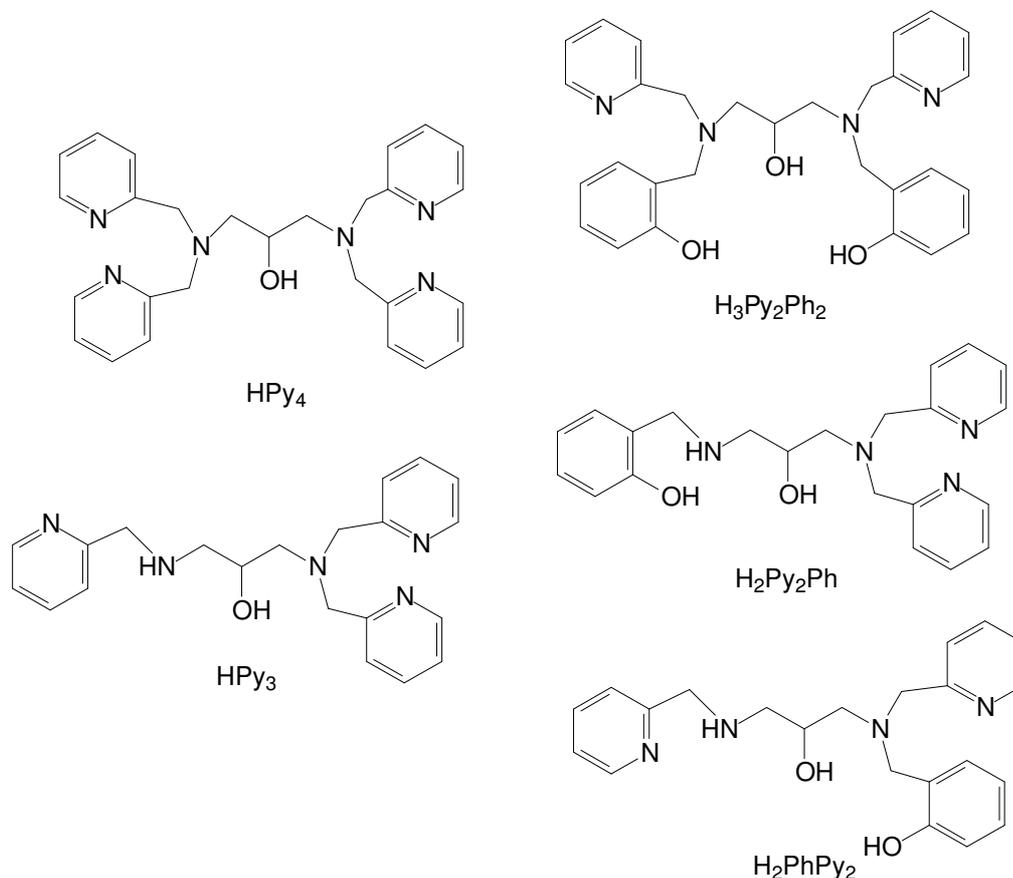


Figura 95. Estrutura dos ligantes sintetizados.

Verificou-se um comportamento catalítico totalmente distinto entre os complexos sintetizados com os dois grupos de ligantes. Somente apresentaram atividade de fosfatase os compostos de zinco sintetizados com os ligantes contendo apenas grupos piridínicos [complexos (1) e (4)], com exceção do complexo (3). Os complexos contendo grupos fenólicos não apresentaram atividade catalítica significativa na faixa de pH 6-11.

O processo de hidrólise de ésteres de fosfato catalisada por compostos de coordenação envolve a presença de um sítio de coordenação livre para a coordenação e ativação do grupo fosfato e outro sítio capaz de gerar uma espécie nucleofílica (OH^-) que promova o ataque nucleofílico ao grupo fosfato (GAHAN, et al., 2014). A formação da espécie nucleofílica (hidróxido) é resultado da desprotonação de uma molécula de água, a qual tem o seu pK_a diminuído pela coordenação ao centro metálico. A variação deste pK_a é dependente da acidez de

Lewis do centro metálico. Quanto maior a acidez do centro metálico, maior a diminuição do pK_a da molécula de água. Tendo em vista que o grupo fenolato é um melhor doador de elétrons que o grupo piridina, a presença do mesmo leva a formação de complexos de zinco nos quais o metal apresenta uma menor acidez de Lewis do que os complexos contendo piridina. Consequentemente, moléculas de água presentes nos complexos contendo ligantes fenolato devem apresentar valores de pK_{as} mais elevados do que aqueles contendo grupos piridínicos. Desta forma, é possível propor que a formação de espécies nucleofílicas (OH^-) nos compostos que contenham grupos fenólicos ocorra em valores de pHs acima dos empregados neste estudo ($pH > 11$). Não sendo formadas tais espécies, o processo de catálise não ocorre. Por outro lado, nos complexos com os ligantes contendo apenas piridina, a acidez de Lewis do centro metálico é maior, levando a diminuição significativa do pK_a das moléculas de água coordenadas, sendo possível a formação de nucleófilos (OH^-) na faixa de pHs estudada (6-11).

Por outro lado, deve-se citar que estudos realizados com compostos de zinco contendo o ligante similar ao $H_3Py_2Ph_2$ mas que possui a unidade *para* cresol no lugar do grupo álcool observado em $H_3Py_2Ph_2$ apresentaram atividade de hidrólise do BDNPP (BOSCH, et al., 2014, GAHAN, et al., 2014). Sendo o grupo fenolato derivado do *para* cresol menos básico que o grupo alcoxio presente nos ligantes aqui descritos, é possível inferir que os íons $Zn(II)$ presentes nos complexos contendo a unidade fenolato ponte devem ser mais ácidos que nos complexos contendo o alcoxio como ponte. Novamente aqui, os pK_{as} das moléculas de água seriam menores nos complexos contendo a ponte fenolato ($pK_a \sim 5$) (BOSCH, et al., 2014) do que nos compostos contendo o alcoxio ponte ($pK_a \sim 8,3$) (FENG, et al., 2006), permitindo assim a formação de nucleófilos em valores de pHs menores.

Dentre os dois compostos que apresentaram a atividade de hidrólise do BDNPP [compostos (1) e (4)], verificou-se uma significativa diferença de atividade, tanto no que diz respeito à velocidade da reação quanto a capacidade de hidrólise.

No que diz respeito à velocidade de reação, o composto simétrico contendo quatro piridinas [compostos (1)] foi mais eficaz do que o composto contendo apenas três piridinas [compostos (4)], apresentando um valor de k_{cat} quatro vezes maior ($31,4 \times 10^{-3}$ versus $7,7 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$). Considerando a razão k_{cat}/k_m , o composto (1) é duas vezes mais eficiente ($3,8$ versus $1,8 \text{ mol dm}^{-3} \cdot \text{min}^{-1}$).

Embora a concentração molar do composto (1) empregada nos estudos cinéticos seja o dobro da do composto (4), a concentração de íons Zn^{II} é a mesma, tendo em vista que o complexo (4) é uma espécie tetranuclear enquanto (1) é binuclear.

Nos estudos de caracterização realizados com os complexos de zinco, a técnica de espectrometria de massas (ESI-MS) não revelou a presença da espécie tetranuclear identificada por difração de raios X de monocristal, mas apenas de dímeros que se originam da quebra da unidade tetranuclear ao meio (Figura 96).

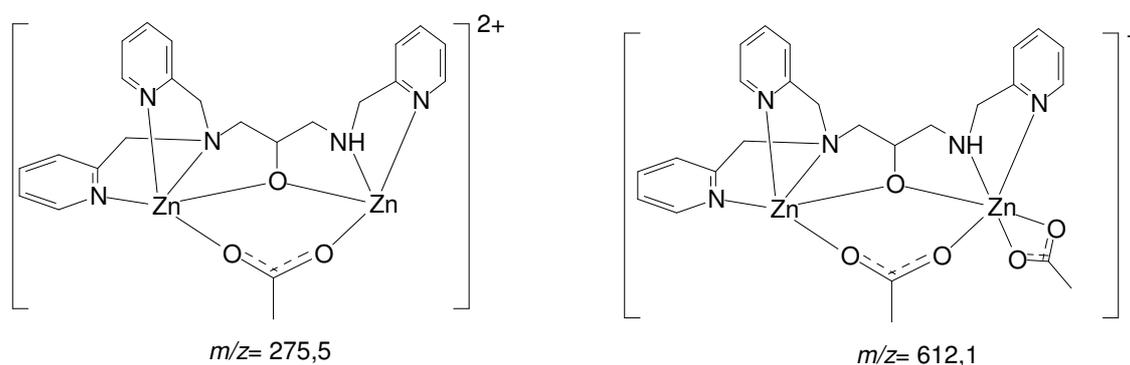


Figura 96. Estrutura dos íons propostos de acordo com ESI-MS do complexo (4), com $m/z=255,5$ e 612,1.

Os dois dímeros formados pela clivagem da unidade tetranuclear que foram identificados por espectroscopia de massas diferem entre si no que tange ao número de grupos acetato. Um dos dímeros possui apenas um grupo acetato enquanto o outro possui dois grupos. Tal fato pode resultar numa diferente reatividade dos mesmos frente ao substrato BDNPP, dificultando a hidrólise no dímero que possui maior número de grupos acetato. Se for considerado que 100 % da espécie que contem dois acetatos não seja ativa, isto resultaria na diminuição em 50 % da concentração de espécies ativas no meio, o que, por conseguinte, reduziria a atividade catalítica em 50 %.

Um outro fator que pode ajudar a explicar a menor reatividade do composto (4) frente ao BDNPP é o fato do produto da hidrólise, o monoéster DNPP apresentar uma coordenação incomum com o complexo de zinco. A inesperada coordenação tridentada do produto de hidrólise sugere a formação de uma espécie com maior estabilidade quando comparada com um grupo fosfato bidentado. Tal fato pode contribuir para a menor atividade de hidrólise do composto (4) em comparação com o composto (1), tendo em vista que para o catalisador ser eficiente, o substrato precisa se coordenar, sofrer a hidrólise e liberar o produto da hidrólise (monoéster)

para que uma nova molécula do substrato se coordene ao catalisador, reiniciando o ciclo catalítico.

No que tange a capacidade de hidrólise, dados de RMN comprovaram que o complexo (1) pode promover a dupla hidrólise do BDNPP, gerando fosfato inorgânico. Isto torna o composto muito mais interessante no que se refere a capacidade de hidrólise do que o complexo (4).

5. CONCLUSÕES

Nesta tese foi estudada a atividade fosfatase de complexos de zinco em uma faixa de pH de 6 a 11. Para obtenção dos complexos, primeiro foi necessário a síntese e caracterização de ligantes.

Foram sintetizados cinco ligantes contendo a unidade 1,3-diaminopropan-2-ol. Dois deles são simétricos e três são não simétricos. Dentre eles, o ligante H_2PhPy_2 ainda não foi descrito na literatura, sendo um ligante inédito. De acordo com os resultados obtidos por espectroscopia no infravermelho e ressonância magnética nuclear de 1H e ^{13}C para todos os ligantes, os mesmos foram obtidos com grau de pureza suficiente para serem reagidos com sais de zinco.

Os complexos de zinco foram obtidos através da reação do ligante com sal perclorato de zinco, na presença ou ausência de acetato de sódio. Foram obtidos seis complexos de zinco. Sendo quatro complexos binucleares, um mononuclear e um tetranuclear. Os complexos obtidos foram: $[Zn_2(Py_4)(OAc)](ClO_4)_2$ (**1**), $[Zn_2(HPy_2Ph_2)(OAc)](ClO_4)$ (**2**), $[Zn(HPy_3)](ClO_4)_2$ (**3**), $[Zn_4(Py_3)_2(OAc)_3](ClO_4)_3$ (**4**), $[Zn_2(Py_2Ph)(OAc)](ClO_4)$ (**5**), $[Zn_2(PhPy_2)(OAc)](ClO_4)$ (**6**). Os complexos foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho, ponto de fusão, condutividade elétrica, espectrometria de ionização por *electrospray*, ressonância magnética nuclear de 1H , e difração de raios X, sendo a última possível apenas para os complexos (**3**) e (**4**). Através das análises realizadas, conclui-se que as propostas estruturais dos complexos são satisfatórias.

Através dos testes cinéticos realizados inicialmente, verificou-se que apenas os complexos (**1**) e (**4**) apresentaram atividade de fosfatase frente ao substrato BDNPP, na faixa de pH de 6 a 11. Portanto, apenas os complexos contendo em sua estrutura grupos piridínicos que se mostraram ativos, com exceção do complexo (**3**) que é um complexo mononuclear, e conforme a literatura, complexos mononucleares são menos ativos do que os complexos binucleares. Os complexos contendo fenolatos não apresentaram atividade, uma explicação possível para a diferença na reatividade desses complexos é que o grupo fenolato é um doador de elétrons melhor do que a piridina, o que torna o íon de zinco(II) menos ácido, conseqüentemente isto afetará o pK_a das moléculas de água coordenadas, necessitando assim, de pH maiores do que os testados no presente trabalho.

O composto (1) apresentou atividade frente a hidrólise de diéster e monoéster, de acordo com os resultados obtidos na ressonância magnética nuclear de ^{31}P , onde observou-se os sinais do 2,4-DNPP (monoéster) e do íon fosfato (PO_4^{3-}) sendo formados, indicando assim que as duas ligações éster de fosfato do BDNPP foi clivada. Enquanto o composto (4) é capaz de catalisar apenas a hidrólise de diéster de fosfato (BDNPP), já que o sinal referente ao íon fosfato (PO_4^{3-}) não surgiu.

Comparando-se a atividade catalítica do composto (1) com o (4), percebe-se que o complexo (1) é melhor catalisador do que o (4), visto que, o valor de k_{cat} do complexo (1) é quatro vezes maior ($31,4 \times 10^{-3}$ vs $7,7 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$) do que o do complexo (4). Considerando a razão k_{cat}/k_m , o composto (1) é duas vezes mais eficiente ($3,8$ vs $1,8 \text{ mol dm}^{-3} \text{ min}^{-1}$).

O complexo (4) é um composto tetranuclear em estado sólido, porém, através da análise de espectrometria de ionização por *electrospray*, no espectro deste composto não foi observado nenhum sinal referente a espécie tetranuclear, apenas espécies dinucleares. Isto sugere que a espécie tetranuclear foi clivada em dois dímeros, um dos dímeros possui um grupo acetato enquanto o outro possui dois grupos acetatos. Sendo assim, uma explicação plausível para a menor atividade do complexo (4) frente ao BDNPP, está na possibilidade da existência de duas espécies diferentes, acarretando em diferentes reatividades. Possivelmente o dímero que contem dois grupos acetatos tem uma maior dificuldade na hidrólise.

Outro fator que corrobora na explicação de menor reatividade do complexo (4), é que o produto de hidrólise do BDNPP, o monoéster DNPP, apresentou uma coordenação diferenciada com este complexo. De acordo com a estrutura de raios X obtida, o DNPP se encontra coordenado de forma tridentada aos centros metálicos, tal fato, indica uma formação de uma espécie mais estável quando comparada a coordenação de forma bidentada. Sendo essa ligação mais estável, dificultará a saída do mesmo, para que uma nova molécula seja coordenada para ser hidrolisada.

Este trabalho sugere que compostos miméticos das fosfatases são mais ativos quando possuem ligantes com maior grau de simetria e contendo grupos quelantes com menor acidez de Lewis.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, H., BRADSHAW, D., FENTON, D. Zinc(II) complexes of tetrapodal ligands derived from tetra-substituted 1,*n*-diaminoalcohols. *The Royal Society of Chemistry, Dalton Transactions*, v. 6, p. 925-930, 2002.

ADDISON, A.W., RAO, T.N. (1984). Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen-sulphur donor ligands ; the crystal and molecular structure of aqua[1,7-bis(*n*-methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane]copper(II) perchlorate. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, v. 22, p. 1349-1356, 1984.

ALLEN, K.N., DUNAWAY-MARIANO, D. Phosphoryl group transfer: evolutions of a catalytic scaffold. *Biochemical sciences*, v. 29, p. 495-503, 2004.

ASSAD, L. Agricultura brasileira é a maior consumidora mundial; gasto em 2011 chegou a R\$ 14 bilhões. *Ciência e Cultura*, v. 64 (4), p. 06-08, 2012.

BARBOSA, L.C.A., VELOSO, D.P. Sistema para a representação simbólica de mecanismos de reação (recomendações 1988). *Química Nova*, v. 17, p. 68-87, 1994.

BOSCH, S., COMBA, P., GAHAN, L., SCHENK, G. Dinuclear zinc(II) complexes with hydrogen bond donors as structural and functional phosphatase models. *Inorganic Chemistry*, v. 53, p. 9036-9051, 2014.

BUCHHOLZ, R. R., ETIENNE, M. E., DORGELO, A., MIRAMS, R. E., SMITH, S. J., CHOW, S. Y., HANTON, L. R., JAMESON, G. B., SCHENK, G., GAHAN, L. R. A structural and catalytic model for zinc phosphoesterases. *Dalton Transactions*, v. 43, p. 6045 – 6054, 2008.

BUNTON, C. A., LLEWELLYN, D. R., OLDHAM, K. G., VERNON, C. A. The reactions of organic phosphates. Part. I. The hydrolysis of methyl dihydrogen phosphate. *Journal of The Chemical Society*, p. 3574 – 3587, 1958.

BUTCHER, W., WESTHEIMER, F. The Lanthanum Hydroxide Gel Promoted Hydrolysis of Phosphate Esters. *Journal of the Chemical Society*, v. 77 (9), p. 2420-2424, 1955.

CARVALHO, N., HORN JR., A., BORTOLUZZI, A., DRAGO, V., ANTUNES, O. Synthesis and characterization of three mononuclear Fe(III) complexes containing bipodal and tripodal ligands: X-ray molecular structure of the dichloro[N-

propanamideN,N-bis-(2-pyridylmethyl)amine]iron(III) perchlorate. ***Inorganica Chimica Acta***, v.359, p. 90-98, 2006.

COX, R., SCHENK, G., MITIĆ, N., GAHAN, L., HENGGE, A. Diesterase Activity and Substrate Binding in Purple Acid Phosphatases. ***Journal of the American Chemical Society***, v. 129 (31), p. 9550-9551, 2007.

DACOSTA, J. B. N., RABELLO, V. M., DONNICI, C. L., CAIXEIRO, J. M. R. Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais. ***Química Nova***, v.m30 (1), p. 159 – 170, 2007.

DAUMANN, L. J., COMBA, P., LARRABEE, J. A., SCHENK, G., STRANGER, R., CAVIGLIASSO, G., GAHAN, L. R. Synthesis, magnetic properties, and phosphoesterase activity of dinuclear cobalt(II) complexes. ***Inorganic Chemistry***, v. 52, p. 2029 – 2043, 2013.

DAUMANN, L. J., LARRABEE, J. A., OLLIS, D., SCHENK, G., GAHAN, L. R. Immobilization of the enzyme GpdQ on magnetite nanoparticles for organophosphate pesticide bioremediation. ***Journal of Inorganic Biochemistry***, v. 131, p. 1 – 7, 2014.

DELFINO, R. T., RIBEIRO, T. S., FIGUEROA-VILLAR, J. D. Organophosphorus compounds as chemical warfare agents: a review. ***Journal of the Brazilian Chemical Society***, v. 20 (3), p. 407 – 428, 2009.

DOMINGOS, J. B., LONGHINOTTI, E., MACHADO, V. G., NOME, F. A química dos ésteres de fosfato. ***Química Nova***, v. 26 (5), p. 745 – 753, 2003.

ELLIOTT, T., MITIC, N., GAHAN, L., GUDDAT, L., SCHENK, G. Inhibition Studies of Purple Acid Phosphatases: Implications for the Catalytic Mechanism. ***Journal of the Brazilian Chemical Society***, v. 17 (8), p. 1558-1565, 2006.

ELY, F. HADLER, K. S., GAHAN, L. R., GUDDAT, L. W., OLLIS, D. L., SCHENK, G. The organophosphate-degrading enzyme from *Agrobacterium radiobacter* display mechanistic flexibility for catalysis. ***Biochemical Journal***, v. 432, p. 565 – 573, 2010.

FENG, MAREQUE-RIVAS, J., WILLIAMS, N. Comparing a mononuclear Zn(II) complex with hydrogen bond donors with a dinuclear Zn(II) complex for catalysing phosphate ester cleavage. ***Chemical Communication***, v. 17, p. 1845-1847, 2006.

FERNANDES, C., HORN JR., A., VIEIRA-DA-MOTA, O., KANASHIRO, M., ROCHA, M., MOREIRA, R., MORCELLI, S., LOPES, B., MATHIAS, L., BORGES, F., NORGES, L., FREITAS, W., VISENTIN, L., ALMEIDA, J., SCHENK, G. Synthesis, characterization, antibacterial and antitumoral activities of mononuclear zinc complexes containing tridentate amine based ligands with N₃ or N₂O donor groups. *Inorganica Chimica Acta*, v. 416, p. 35-48, 2014.

FERNANDES, C., NEVES, A., VENCATO, I., BORTOLUZZI, A., DRAGO, V., WEYHERMÜLLER, T., RENTSCHLER, E. Crystal structure, spectroscopy and magnetic properties of a novel Fe^{III} unsymmetric tetranuclear complex: a model for met-hemerythrin. *Chemistry Letters*, v. 29 (5), p. 540-541, 2000.

GAHAN, L. R., DAUMANN, L. J., SCHENK, G., OLLIS, D. L. Spectroscopic and mechanistic studies of dinuclear metallohydrolases and their biomimetic complexes. *Dalton Transactions*, v. 43, p. 910 – 928, 2014.

GEARY, W. J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterization of coordination compounds. *Coordination Chemistry Review*, v. 7, p. 81-122, 9 1971;

HADLER, K., GAHAN, L., OLLIS, D., SCHENK, G. The bioremediator glycerophosphodiesterase employs a non-processive mechanism for hydrolysis. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 104 (2), p. 211-213, 2010.

HADLER, K. S., MITIC, N., ELY, F., HANSON, G. R., GAHAN, L. R., LARRABEE, J. A., OLLIS, D. L., SCHENK, G. Structural flexibility enhances the reactivity of the bioremediator glycerophosphodiesterase by fine-tuning its mechanism of hydrolysis. *Journal of the American Chemical Society*, v. 131, p. 11900-11908, 2009.

HADLER, K. S., TANIFUM, E. A., YIP, S. H., MITIC, N., GUDDAT, L. W., JACKSON, C. J., GAHAN, L. R., NGUYEN, K., CARR, P. D., OLLIS, D. L., HENGEE, A. C., LARRABEE, J. A., SCHENK, G. Substrate-Promoted formation of a catalytically competent binuclear center and regulation of reactivity in a glycerophosphodiesterase from *Enterobacter aerogenes*. *Journal of the American Chemical Society*, v. 130, p. 14129-14138, 2008.

HAYASHI, Y., KAYATANI, T., SUGIMOTO, H., SUZUKI, M., INOMATA, J., UEHARA, A., MIZUTANI, Y., KITAGAWA, T., MAEDA, Y. Synthesis, characterization, and reversible oxygenation of p-alkoxo diiron(II) complexes with the dinucleating ligand N,N,N,N'-tetrakis{ (6-methyl-2-pyridyl)methyl}- 1,3-diaminopropan- 2-olate. *Journal of American Chemical Society*, v. 117, p. 11220-11229, 1995.

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

HUANG, F., CHENG, C., FENG, G. Introducing ligand-based hydrogen bond donors to a receptor: both selectivity and binding affinity for anion recognition in water can be improved. ***The Journal of Organic Chemistry***, v. 77, p. 11405-11408, 2012.

IBGE, 2015, Indicadores de desenvolvimento sustentável. Disponível em: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94254.pdf>. Acesso em 22/02/2016.

JEYARATNAM, J. Acute pesticide poisoning: a major global health problem. ***World Health Statistics Quarterly***, v. 43, p. 139 – 144, 1990.

KANTACHA, A., BUCHHOLZ, S., SMITH, J., SCHENK, G., GAHAN, L. Phosphate ester cleavage promoted by a tetrameric iron(III) complex. ***Journal of Biological Inorganic Chemistry***, v. 16, p. 25-36, 2011.

KINOSHITA, E., TAKAHASHI, M., TAKEDA, H., SHIRO, M., KOIKE, T. Recognition of phosphate monoester dianion by an alkoxide-bridged dinuclear zinc(II) complex. ***Dalton Transactions***, v. 8, p. 1189-1193, 2004.

KREBS, B. SCHEPERS, K., BREMER, B., HENKEL, G., ALTHAUS, E., MÜLLER-WARMUTH, W., GRIESAR, K., HAASEL, W. Model compounds for the oxidized uteroferrin-phosphate complex with novel dinucleating ligands containing phenolate and pyridine Donors. ***Inorganic Chemistry***, v. 33, p. 1907-1914, 1994.

LARSON, T. J., EHRMANN, M., BOSS, W. Periplasmic glycerophosphodiester phosphodiesterase of *Escherichia coli*, a new enzyme of the *glp* regulon. ***The Journal Biological Chemistry***, v. 258 (9), p. 5428 – 5432, 1983.

LIU, X., DU, P., CAO, R. Trinuclear zinc complexes for biologically relevant μ_3 -oxoanion binding and carbon dioxide fixation. ***Nature Communications***, v. 4, p. 2375-2382, 2013.

MIRAMS, R. E., SMITH, S. J., HADLER, K. S., OLLIS, D. L., SCHENK, G., GAHAN, L. R. Cadmium(II) complexes of the glycerophosphodiester-degrading enzyme GpdQ and a biomimetic N,O ligand. ***Journal of Biological Inorganic Chemistry***, v. 13, p.1065-1072, 2008.

MITIC, N., SMITH, S. J., NEVES, A., GUDDAT, L. W., GAHAN, L. R., SCHENK, G. The catalytic mechanisms of binuclear metallohydrolases. **Chemical Reviews**, v. 106, p. 3338-3363, 2006.

NAKAMOTO, K. (2009). Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds. Part B: applications in coordination, organometallic, and bioinorganic chemistry. 6^a Ed., New Jersey: Wiley.

NEVES, A., BRITO, M., DRAGO, V., GRIESAR, K., HAASE, W. A new asymmetric N₅O₂-donor binucleating ligand and its first Fe^{II}Fe^{III} complex as a model for the redox properties of uteroferrin. **Inorganica Chimica Acta**, v. 237, p. 131-135, 1995.

NEVES, A., ERTHAL, S. A new N,O-donor binucleating ligand and its first iron(III) complex as a model for the purple acid phosphatases. **Inorganica Chimica Acta**, v. 197, p. 121-124, 1992.

NIEKERK, J., SCHOENING, F., TALBOT, J. The crystal structure of zinc acetate dehydrate; Zn(CH₃COO)₂·2H₂O. **Acta Crystallographica**, v. 6, p. 720-723, 1953.

OLLIS, D. L., JACKSON, C. J., CARR, P. D., LIU, J-W., WATT, S. J., BECK, J. L. The structure and function of a novel glycerophosphodiesterase from *Enterobacter aerogenes*. **Journal of Molecular Biology**, v. 367, p. 1047 – 1062, 2007.

ORTH, E. Reações nucleofílicas de desfosforilação com imidazol e hidroxamato: modelagem em sistemas intra- e intermolecular, polimérico e micelar. Tese (Doutorado em Química)- Florianópolis-SC. Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC, 196 p., 2011.

PATRICK, G. L. An Introduction to Medicinal Chemistry. 2^a ed. Nova Iorque: Ed. Oxford, 336p, 1995.

PAVIA, D.; LAMPMAN, G. M.; KRIS, G. e VYVYAN, J. R. Introdução a Espectroscopia. 2^a Ed. São Paulo, Cengage Learning, 2015;

PETRONILHO, E.C., PINTO, A.C., VILLARA, J.D.F. Acetilcolinesterase: Alzheimer e guerra química. **Revista Militar de Ciência e Tecnologia**, v. 28, p. 3-14, 2011.

RAV-ACHA, C., AGROISMAN, L., MINGELGRIN, U., KIRSON, Z., SASSON, Y., GERSTL, Z. A mechanistic study of methyl parathion hydrolysis by a bifunctional organoclay. **Environmental Science & Technology**, v. 41, p. 106-111, 2007.

ROBERTS, A., SCHENK, G., GAHAN, L. A heterodinuclear Fe^{III}Zn^{II} complex as a mimic for purple acid phosphatase with site-specific Zn^{II} Binding. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2015 (19), p. 3076-3086, 2015.

ROSSI, L., NEVES, A., BORTOLUZZI, A., HORNER, R., SZPOGANICZ, B., TERENCEZI, H., MANGRICH, A., PEREIRA-MAIA, E., CASTELLANO, E., HAASE, W. Synthesis, structure and properties of unsymmetrical l-alkoxo-dicopper(II) complexes: biological relevance to phosphodiester and DNA cleavage and cytotoxic activity. **Inorganica Chimica Acta**, v. 358, p. 1807-1822, 2005.

SATO, M., MORI, Y., LIDA, T. Convenient synthesis of N,N,N',N'-tetrakis(2-pyridylmethyl)- α - ω -alkanediamines using a phase-transfer catalyst. **Synthesis**, v. 6, p. 539-540, 2012.

SCHENK, G., MITIC, N., GAHAN, L. R., OLLIS, D. L., MCGEARY, R. P., GUDDAT, L. W. Binuclear Metallohydrolases: Complex mechanistic strategies for a simple chemical reaction. **Accounts of Chemical Research**, v. 45 (9), p. 1593-1603, 2012.

SCHENK, G., MITIC, N., HANSON, G. R., COMBA, P. Purple acid phosphatase: A journey into the function and mechanism of a colorful enzyme. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 257, p. 473-482, 2013.

SMITH, S., PERALTA, R., JOVITO, R., HORN JR., A., BORTOLUZZI, A., NOBLE, C., HANSON, G., STRANGER, R., JAYARATNE, V., CAVIGLIASSO, G., GAHAN, L., SCHENK, G., NASCIMENTO, O., CAVALETT, A., BORTOLOTTI, T., RAZZERA, G., TERENCEZI, H., NEVES, A., RILEY, M. Spectroscopic and catalytic characterization of a functional Fe^{III}Fe^{II} biomimetic for the active site of uteroferrin and protein cleavage. **Inorganic Chemistry**, v. 51, p. 2065-2078, 2012.

SMITH, S. J., RILEY, M. J., NOBLE, C. J., HANSON, G. R., STRANGER, R., JAYARATNE, V., CAVIGLIASSO, G., SCHENK, G., GAHAN, L. R. Structural and catalytic characterization of a heterovalent Mn(II)Mn(III) complex that mimics purple acid phosphatases. **Inorganic Chemistry**, v. 48, p. 10036 – 10048, 2009.

SCOTT, COLIN , 2012 CSIRO.

<https://publications.csiro.au/rpr/download?pid=csiro:EP125235&dsid=DS2>. Acesso em 10/06/2016.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. e KIEMLE, D. J. Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos. 7^a ed. LTC, Rio de Janeiro, 2012;

SOLOMONS, T. W. G., FRYHLE, C. B. Química Orgânica, v. 1, 8^a Ed. LTC: Rio e Janeiro, 2005.

SOLOMONS, T. W. G., FRYHLE, C. B. Química Orgânica, v. 2, 10^a ed. LTC: Rio e Janeiro, 2012.

TSUBOUCHI, A., BRUICE, T. C. Phosphonate ester hydrolysis catalyzed by two lanthanum ions. Intramolecular nucleophilic attack of coordinated hydroxide and Lewis acid activation. *Journal of the American Chemical Society*, v. 117, p. 7399 – 7411, 1995.

VELDERS, M. P., JONK, L. J., RAABEM, W., WULFERINK, M. B. Am-Pharma B.V. Patente n^o: US20140193388 A1. Estados Unidos, 27/04/2007, 14/07/2014.

WANDERLIND, E.H., MEDEIROS, M., SOUZA, B.S., FIEDLER, H.D., NOME, F. Avanços Recentes na Decomposição de Triésteres de Fosfato Neurotóxicos. *Revista Virtual de Química*, v. 6(3), p. 632-652, 2014.

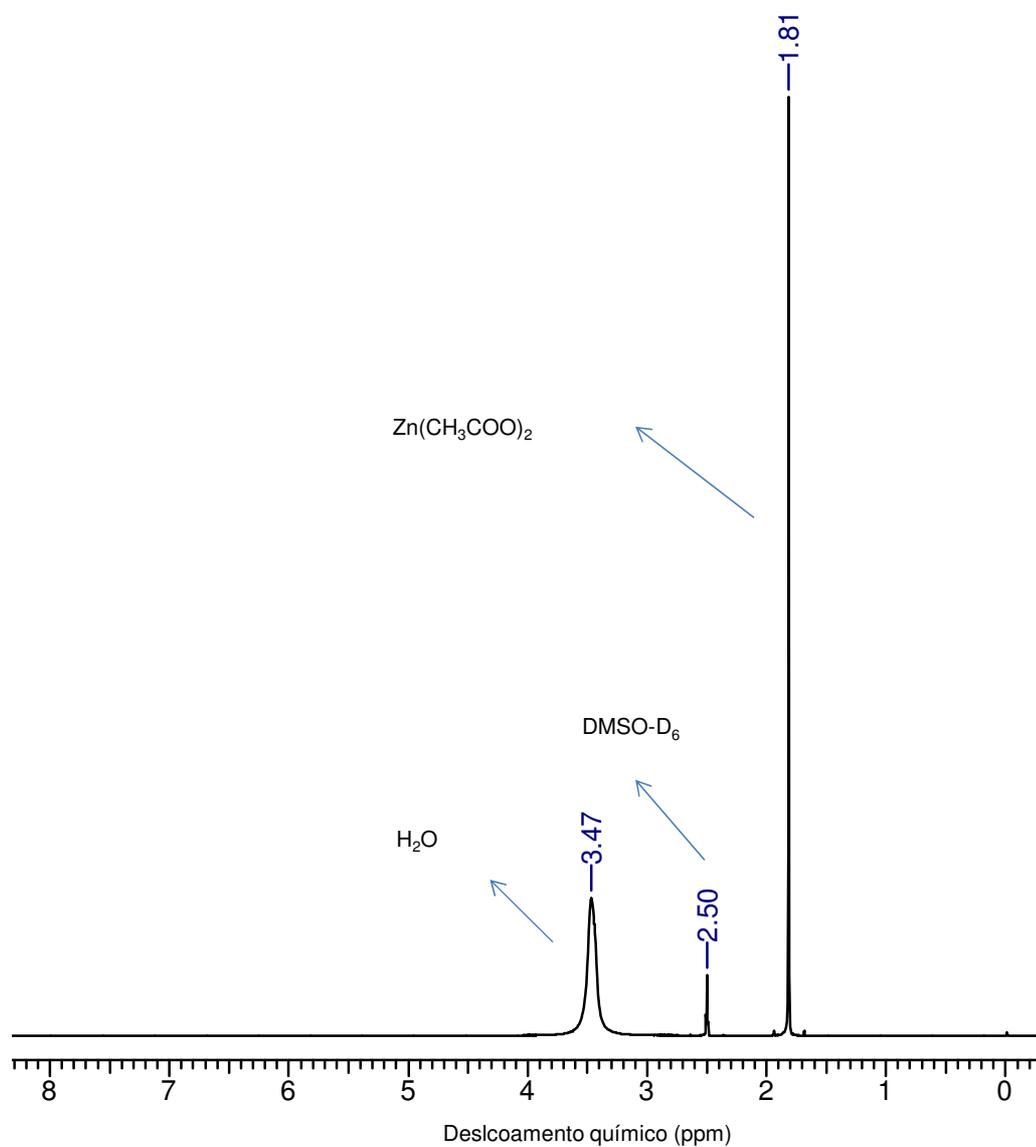
WESTHEIMER, F. H. Why nature chose phosphates. *Science*, v. 235, p. 1173 – 1178, 1987.

XAVIER, F., BORTOLUZZI, A., NEVES, A. A Synthetic Pathway for an Unsymmetrical N5O2 Heptadentate Ligand and Its Heterodinuclear Iron(III)Zinc(II) Complex: A Biomimetic Model for the Purple Acid Phosphatases. *Chemistry & Biodiversity*, v. 9 (9), p. 1794-1805, 2012.

XAVIER, F., PERALTA, R., BORTOLUZZI, A., DRAGO, V., CASTELLANO, E., HAASE, W., TOMKOWICZ, Z., NEVES, A. Bioinspired Fe^{III}Cd^{II} and Fe^{III}Hg^{II} complexes: synthesis, characterization and promiscuous catalytic activity evaluation. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 105 (12), p. 1740-1752, 2011.

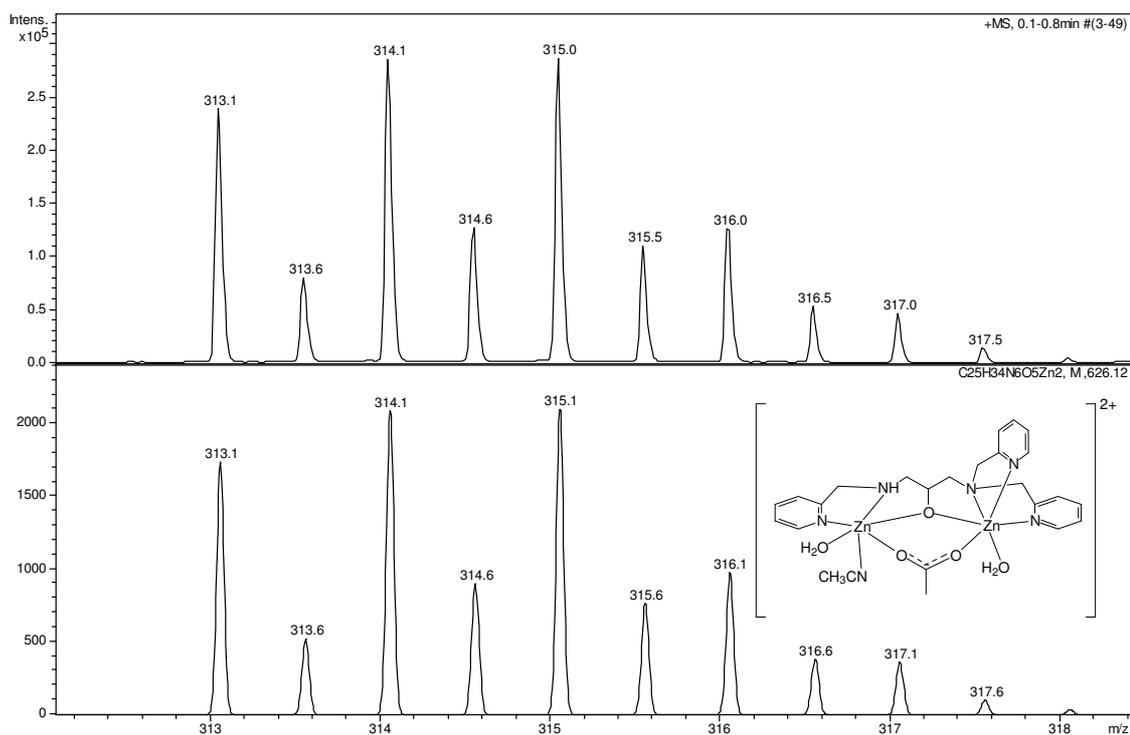
APÊNDICE

APÊNDICE A- Ressonância Magnética Nuclear de ^1H do acetato de zinco di-hidratado

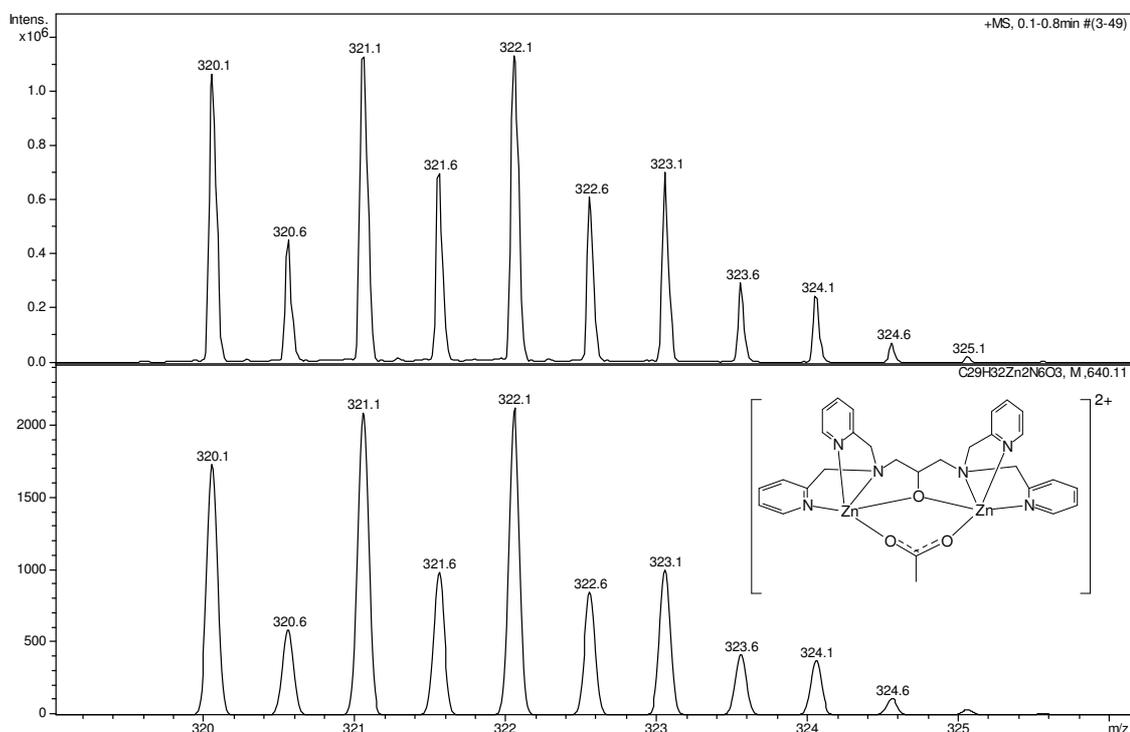


Apêndice A 1. Espectro de RMN de ^1H do acetato de zinco di-hidratado. Operando a 500 MHz.

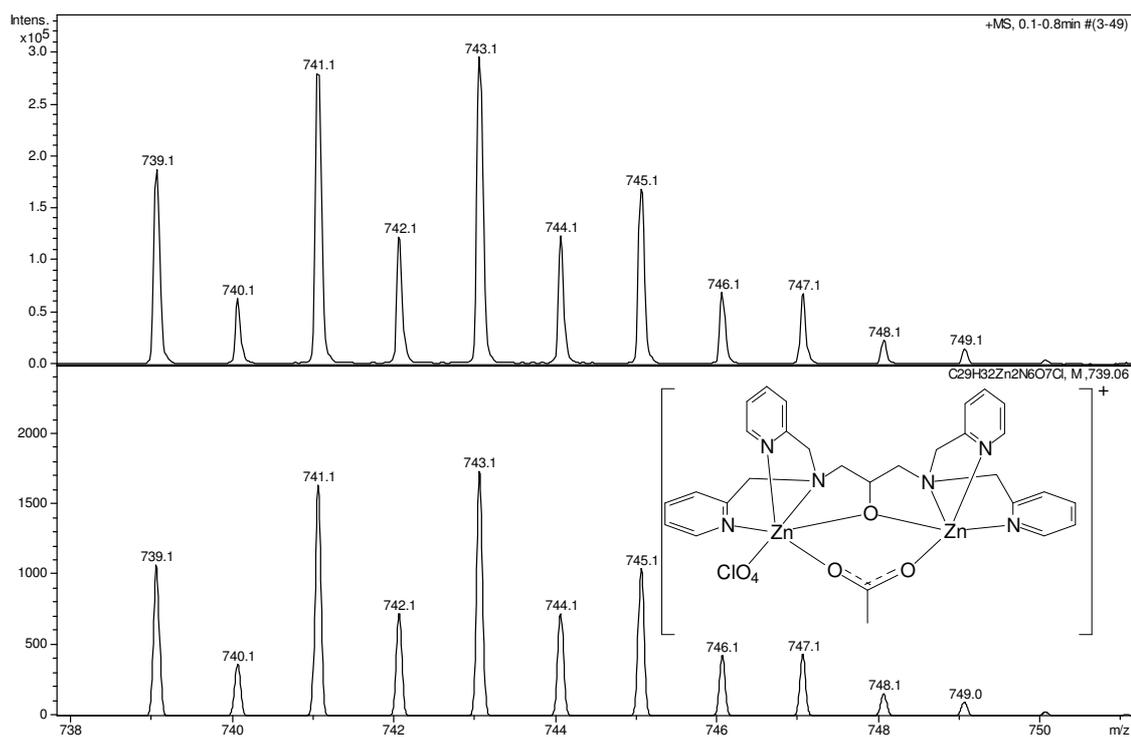
APÊNDICE B – Perfil isotópico experimental e teórico para o complexo
 $[\text{Zn}_2(\text{Py}_4)(\text{OAc})](\text{ClO}_4)_2$ (**1**)



Apêndice B. 1. Perfil isotópico experimental (acima) e teórico (abaixo) calculado para a espécie $(\text{Zn}_2\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_5)^{2+}$, com sua proposta estrutural.

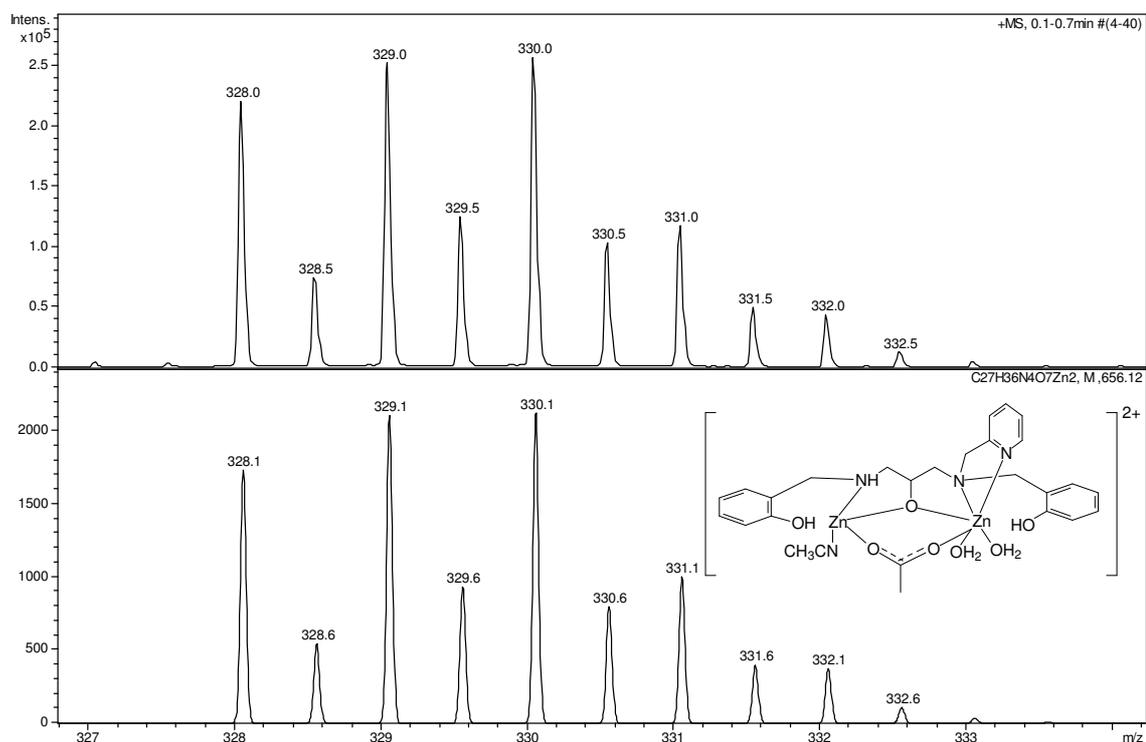


Apêndice B. 2. Perfil isotópico experimental (acima) e teórico (abaixo) calculado para a espécie $[\text{Zn}_2(\text{Py}_4)\text{OAc}]^{2+}$, com sua proposta estrutural.

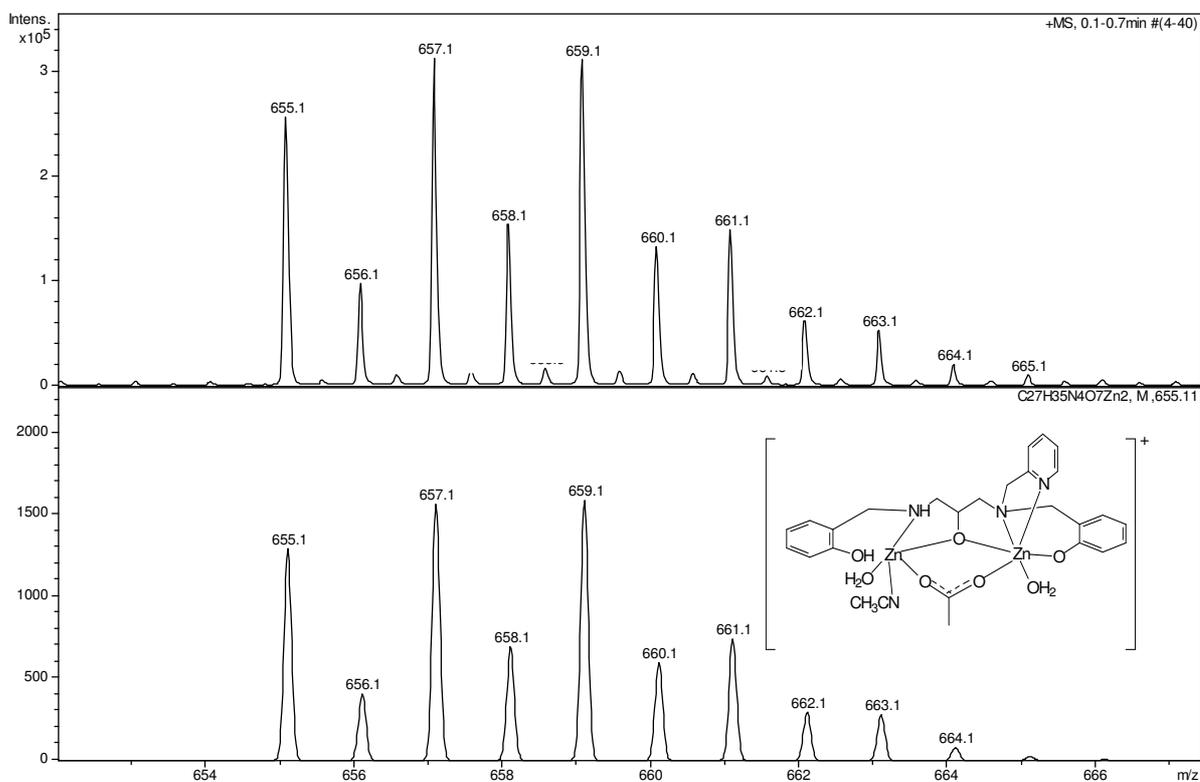


Apêndice B. 3. Perfil isotópico experimental (acima) e teórico (abaixo) calculado para a espécie $[\text{Zn}_2(\text{Py}_4)(\text{OAc})(\text{ClO}_4)]^+$, com sua proposta estrutural.

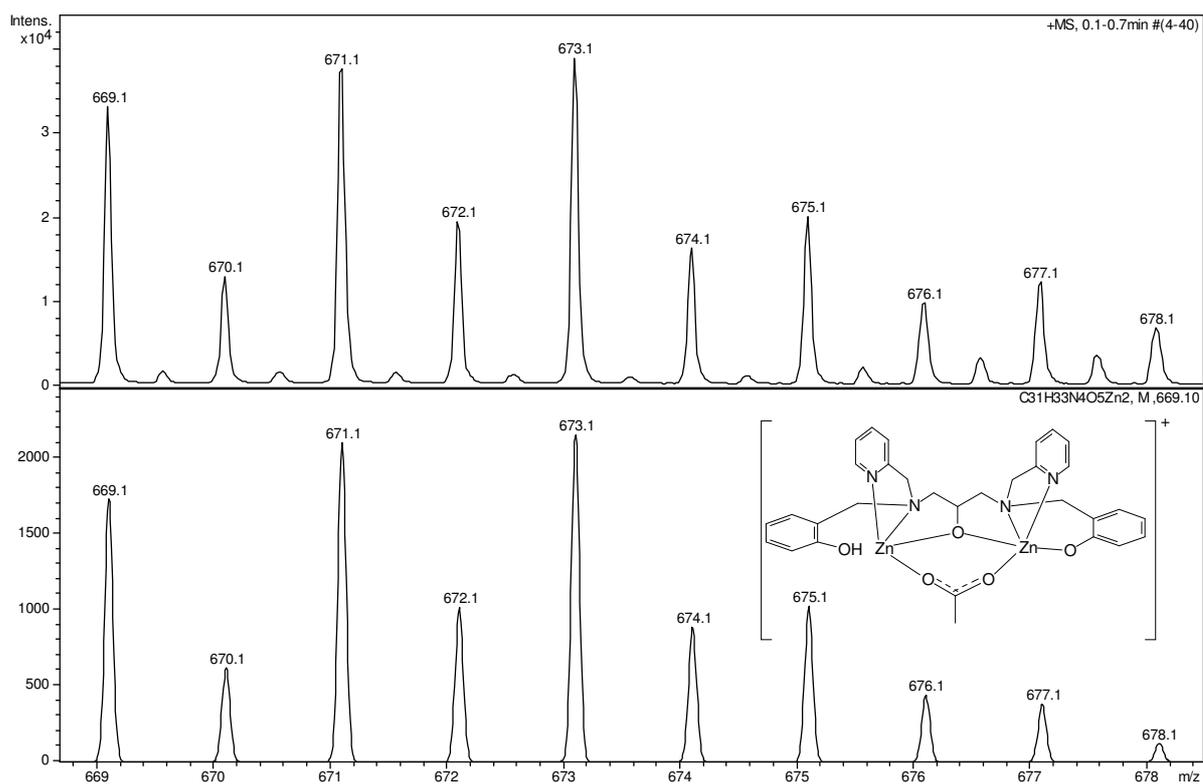
APÊNDICE C – Perfil isotópico experimental e teórico para o complexo
 $[\text{Zn}_2(\text{HPy}_2\text{Ph}_2)(\text{OAc})]$ (**2**)



Apêndice C 1. Perfil isotópico experimental (acima) e teórico (abaixo) calculado para a espécie $[\text{Zn}_2\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_7]^{2+}$, com sua proposta estrutural.

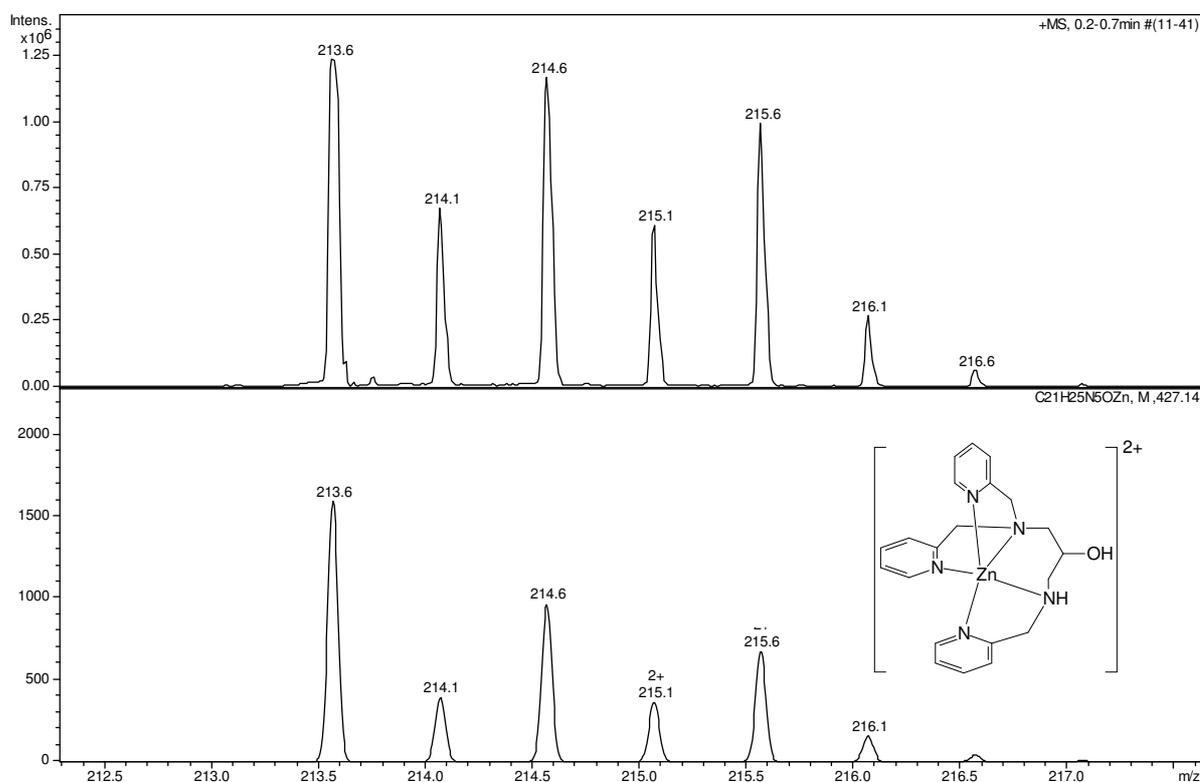


Apêndice C 2. Perfil isotópico experimental (acima) e teórico (abaixo) calculado para a espécie $[\text{Zn}_2\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_7]^+$, com sua proposta estrutural.

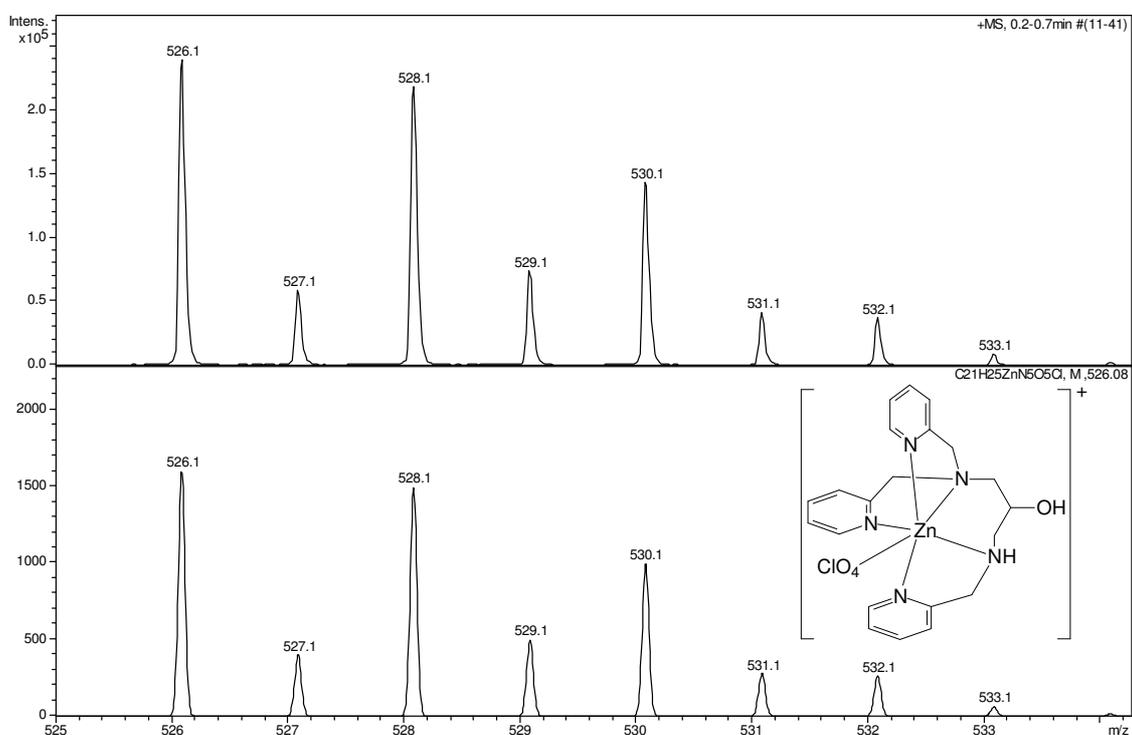


Apêndice C 3. Perfil isotópico experimental (acima) e teórico (abaixo) calculado para a espécie $[Zn_2(HPy_2Ph_2)OAc]^+$, com sua proposta estrutural.

APÊNDICE D – Perfil isotópico experimental e teórico para o complexo
 $[\text{Zn}(\text{HPy}_3)](\text{ClO}_4)_2$ (**3**)

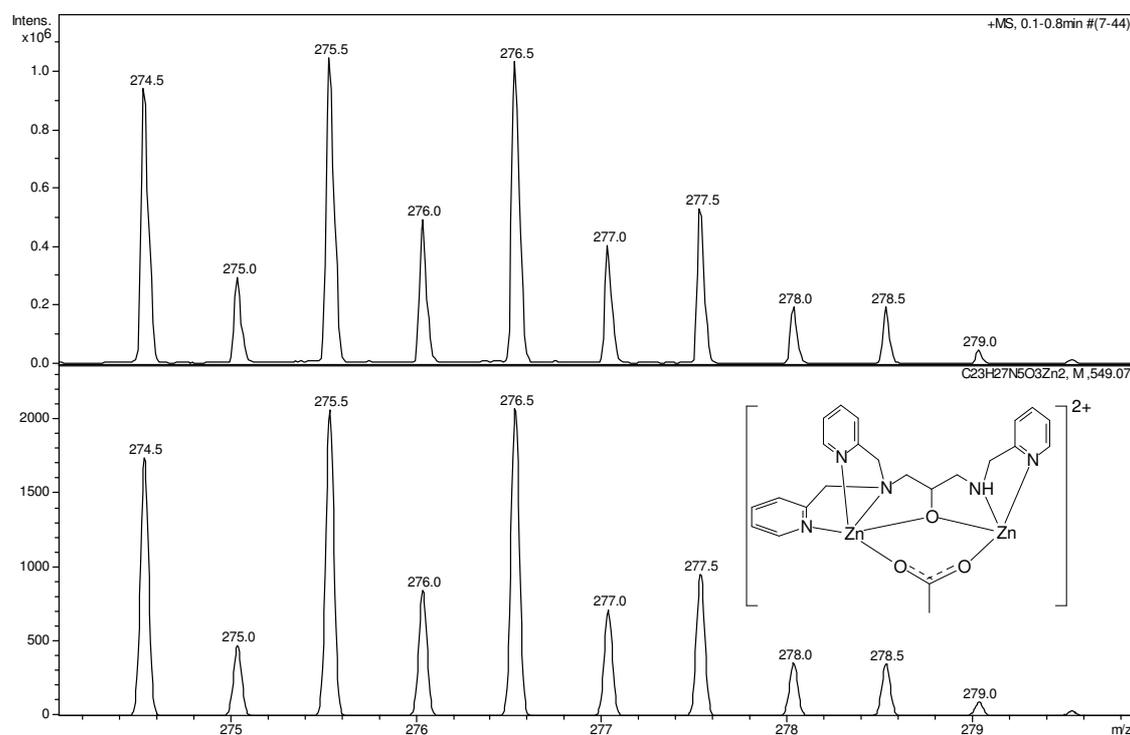


Apêndice D 1. Perfil isotópico experimental (acima) e teórico (abaixo) calculado para a espécie $[\text{ZnHPy}_3]^{2+}$, com sua proposta estrutural.

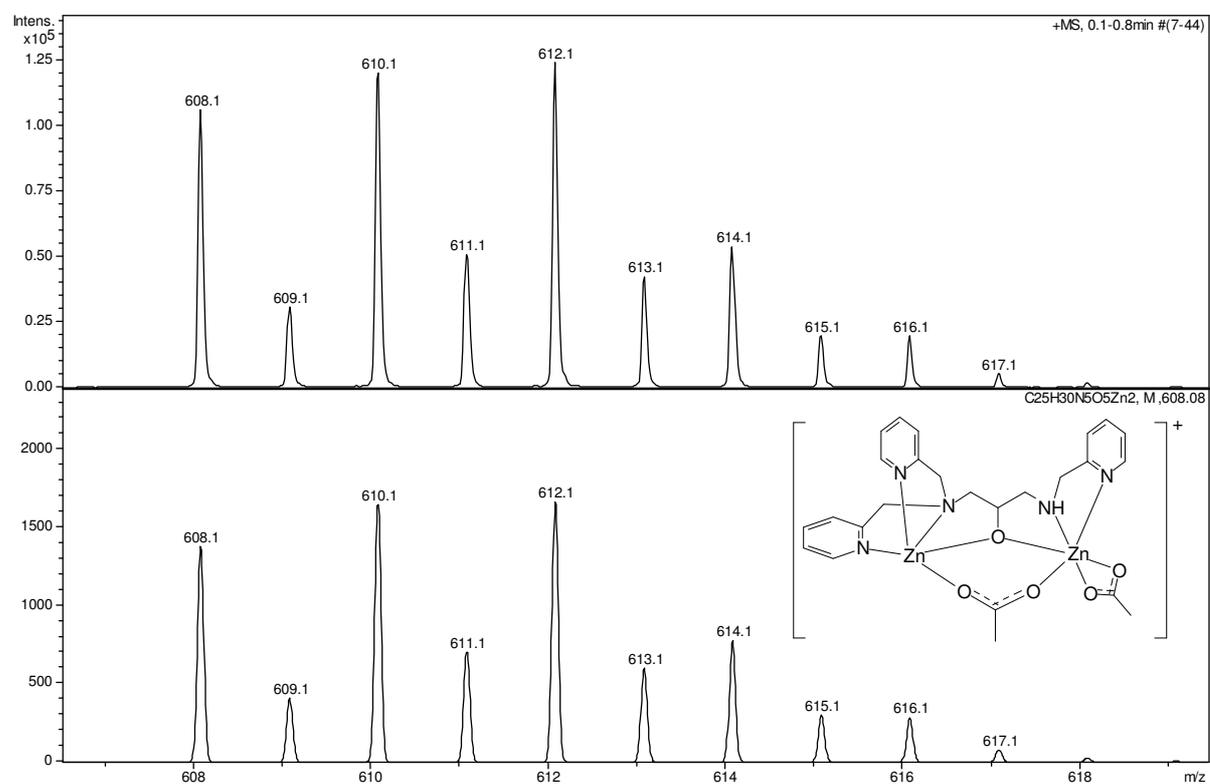


Apêndice D 2. Perfil isotópico experimental (acima) e teórico (abaixo) calculado para a espécie $[(\text{Zn}(\text{HPy}_3)\text{ClO}_4)]^+$, com sua proposta estrutural.

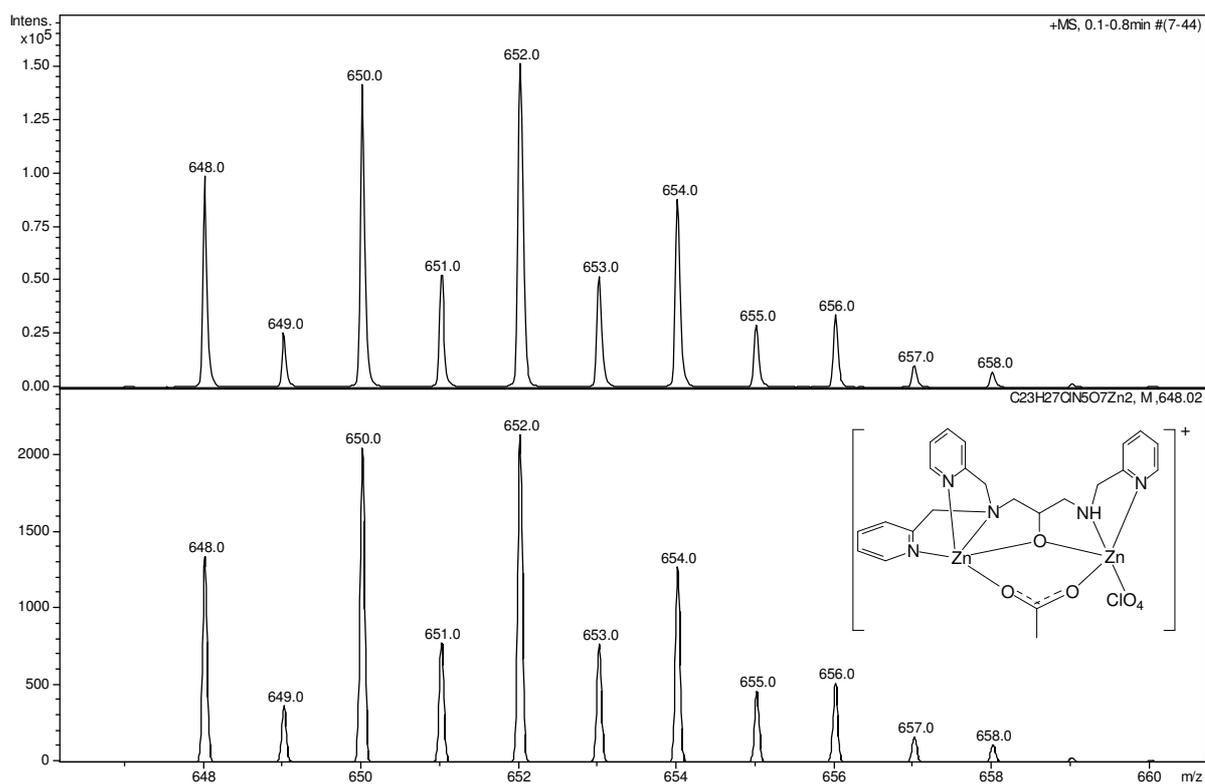
APÊNDICE E – Perfil isotópico experimental e teórico para o complexo
 $[\text{Zn}_4(\text{Py}_3)_2(\text{OAc})_3](\text{ClO}_4)_3$ (**4**)



Apêndice E 1. Perfil isotópico experimental (acima) e teórico (abaixo) calculado para a espécie $[\text{Zn}_2(\text{Py}_3)(\text{Oac})]^{2+}$, com sua proposta estrutural.

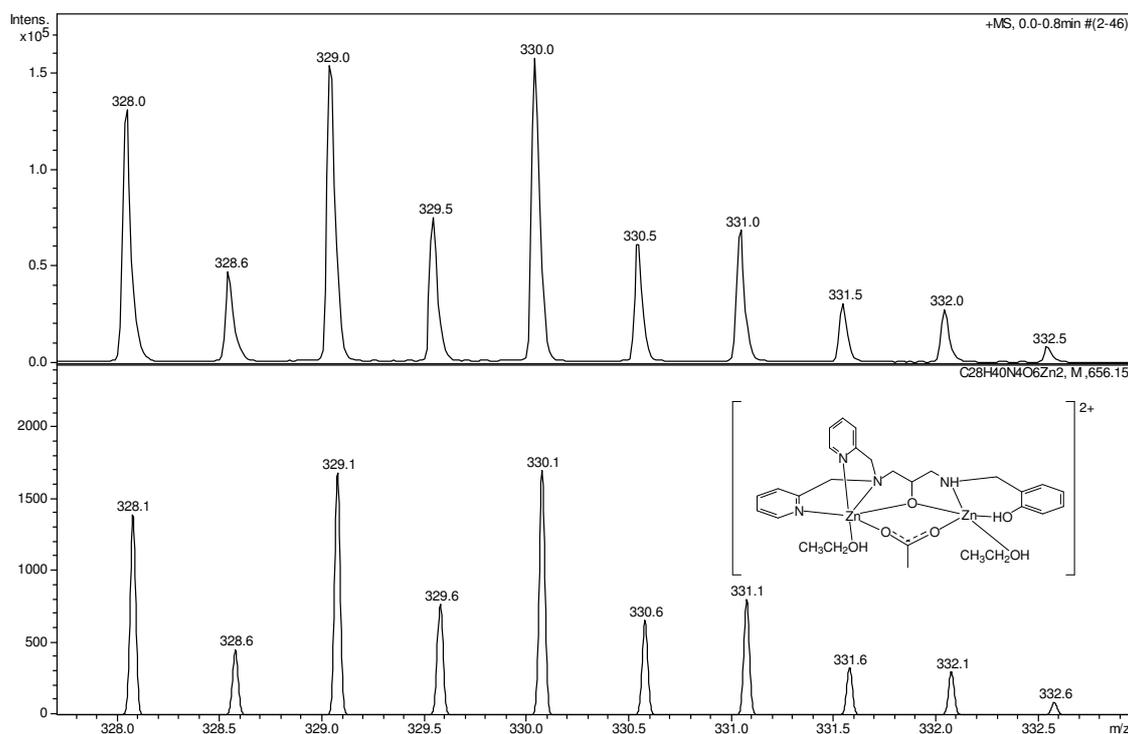


Apêndice E 2. Perfil isotópico experimental (acima) e teórico (abaixo) calculado para a espécie $[\text{Zn}_2(\text{Py}_3)(\text{Oac})]^+$, com sua proposta estrutural.

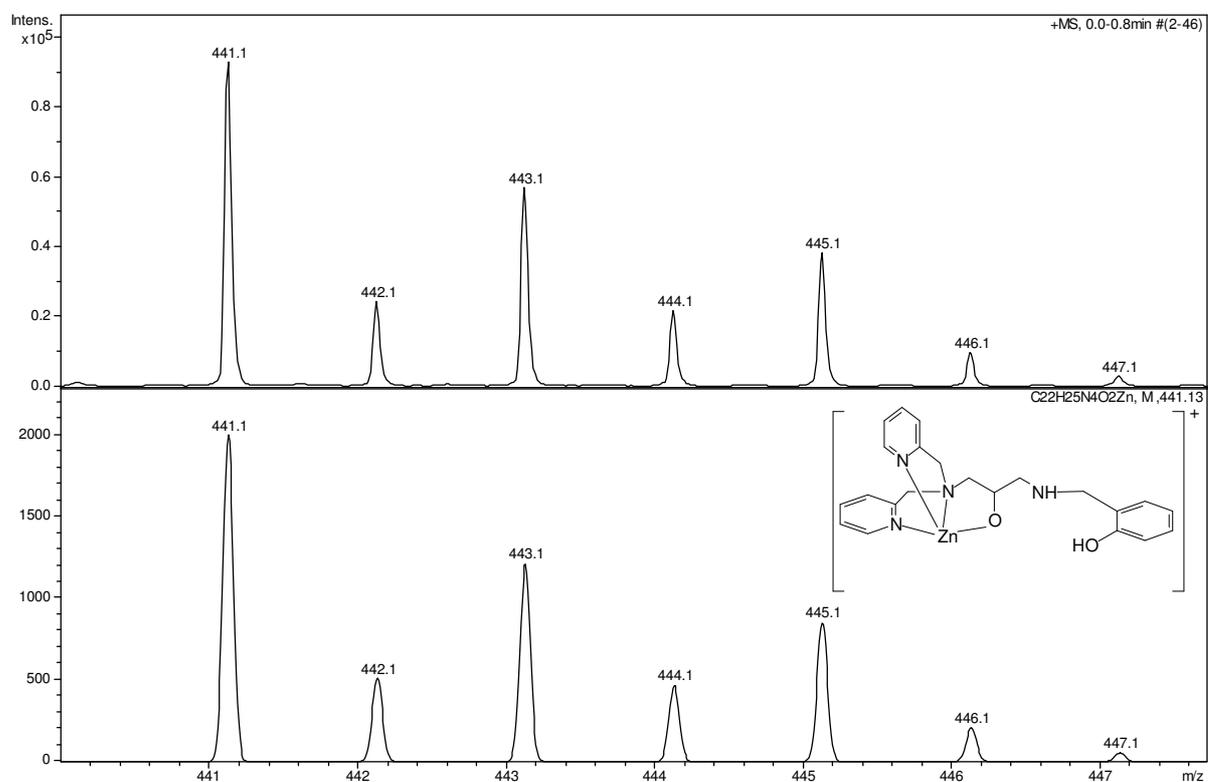


Apêndice E 3. Perfil isotópico experimental (acima) e teórico (abaixo) calculado para a espécie $[Zn_2(Py_3)(Oac)(ClO_4)]^+$, com sua proposta estrutural.

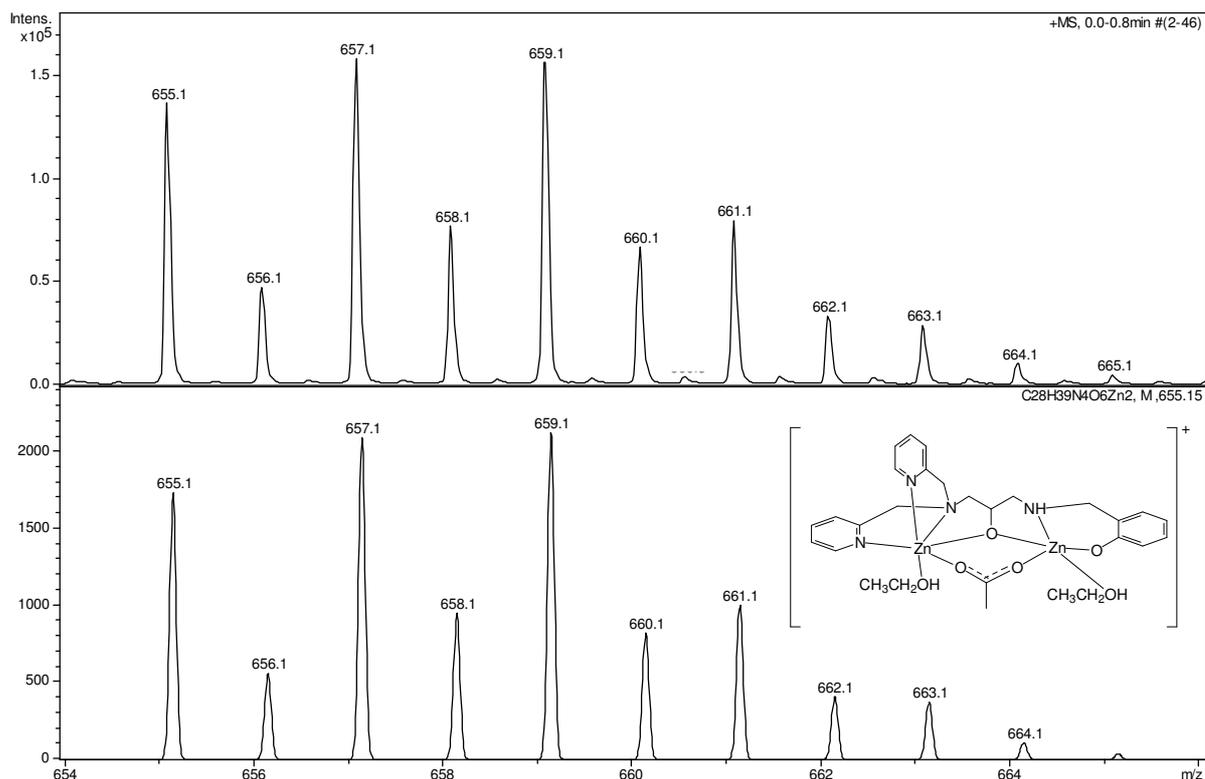
APÊNDICE F – Perfil isotópico experimental e teórico para o complexo
 $[\text{Zn}_2(\text{Py}_2\text{Ph})(\text{OAc})]\text{ClO}_4$ (5)



Apêndice F 1. Perfil isotópico experimental (acima) e teórico (abaixo) calculado para a espécie $[\text{Zn}_2(\text{HPy}_2\text{Ph})(\text{Oac})(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})_2]^{2+}$, com sua proposta estrutural.

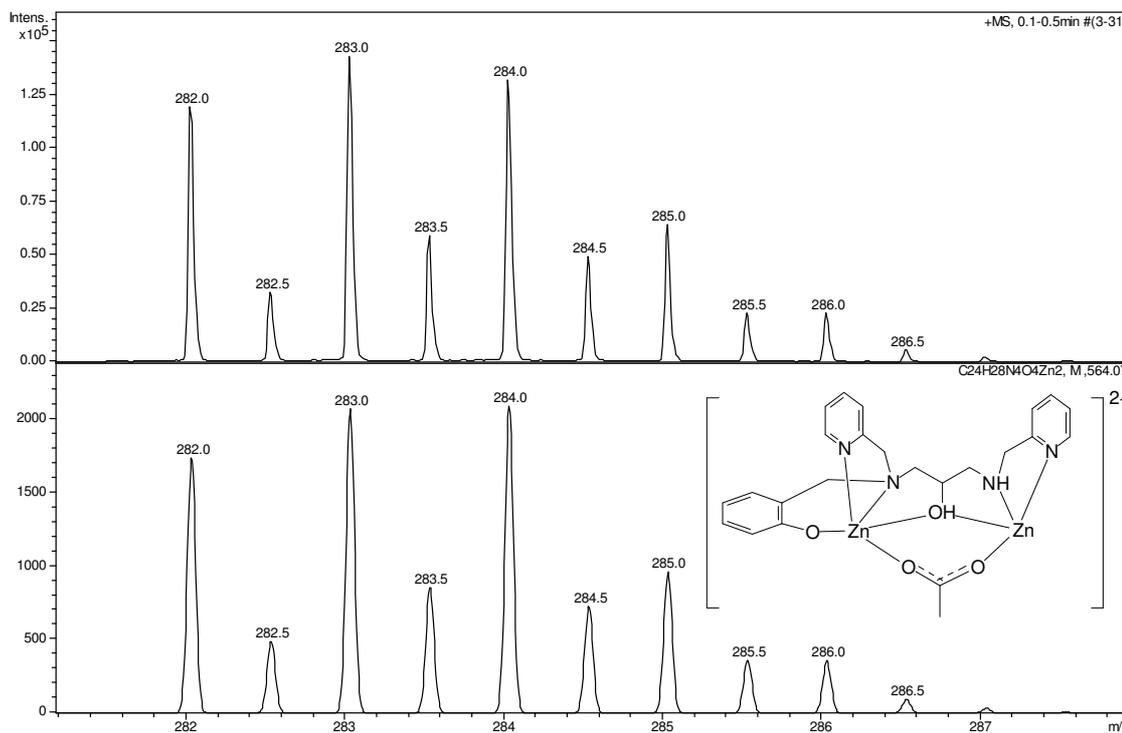


Apêndice F 2. Perfil isotópico experimental (acima) e teórico (abaixo) calculado para a espécie $[\text{Zn}(\text{HPy}_2\text{Ph})]^+$, com sua proposta estrutural.

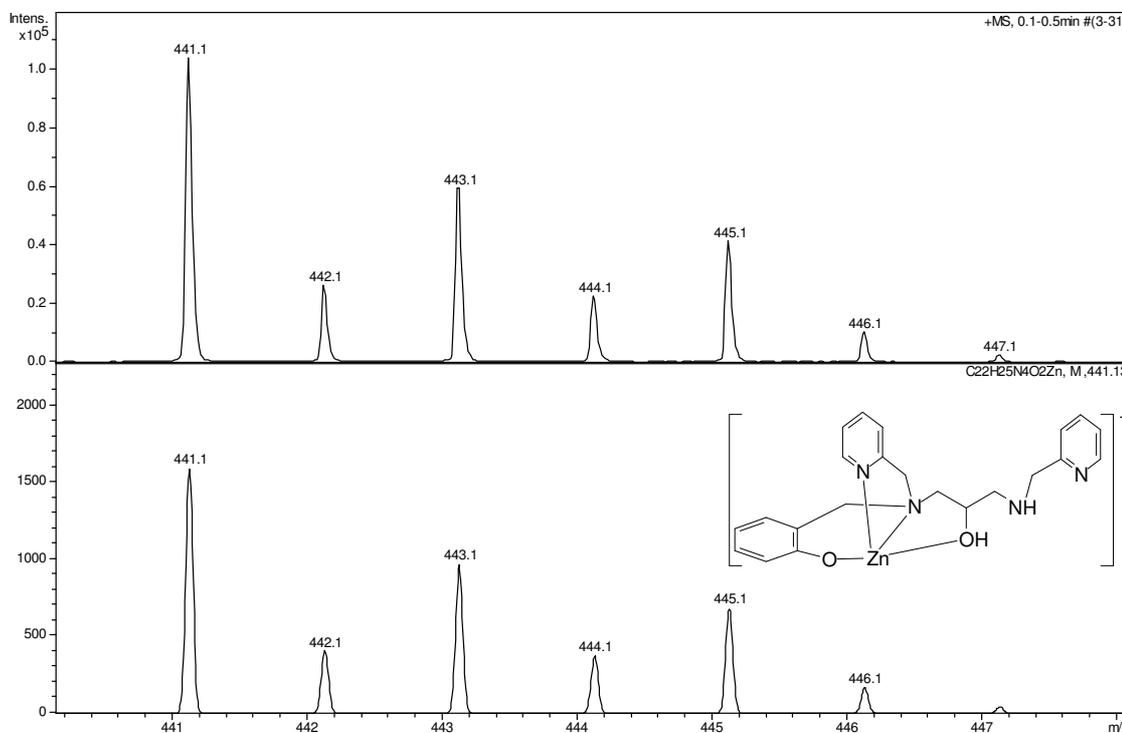


Apêndice F 3. Perfil isotópico experimental (acima) e teórico (abaixo) calculado para a espécie $[Zn_2(Py_2Ph)(Oac)(CH_3CH_2OH)_2]^+$, com sua proposta estrutural.

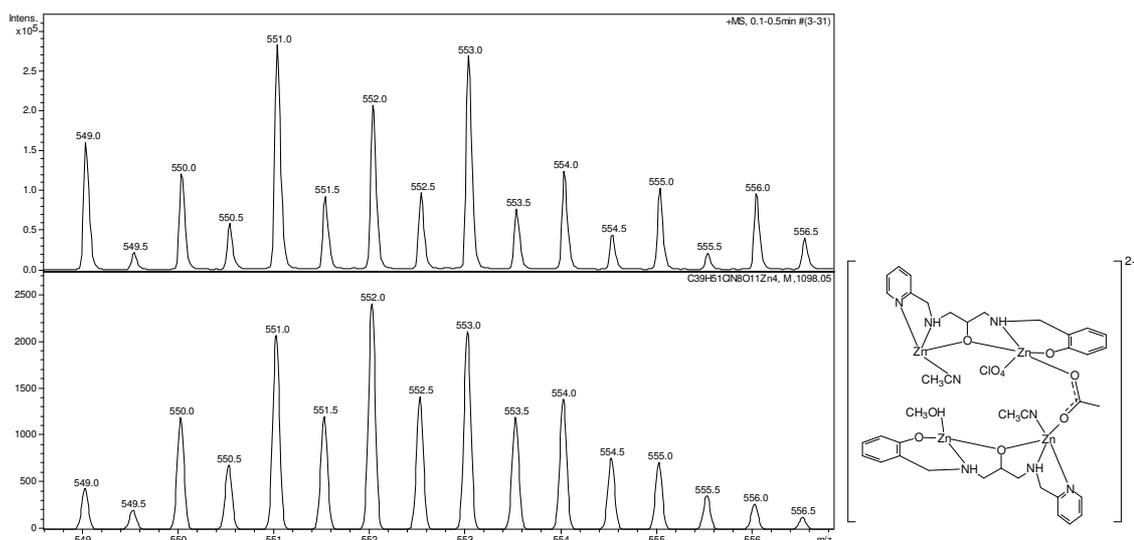
APÊNDICE G– Perfil isotópico experimental e teórico para o complexo
 $[\text{Zn}_2(\text{PhPy}_2)(\text{OAc})]\text{ClO}_4$ (6)



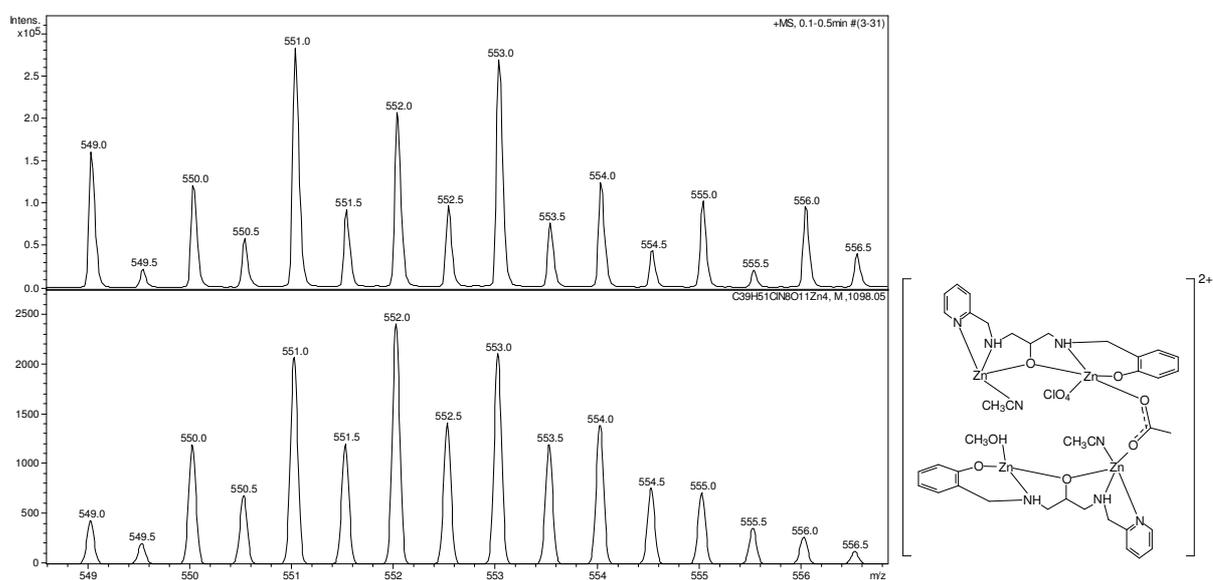
Apêndice G 1. Perfil isotópico experimental (acima) e teórico (abaixo) calculado para a espécie $[\text{Zn}_2(\text{HPhPy}_2)\text{OAc}]^{2+}$, com sua proposta estrutural.



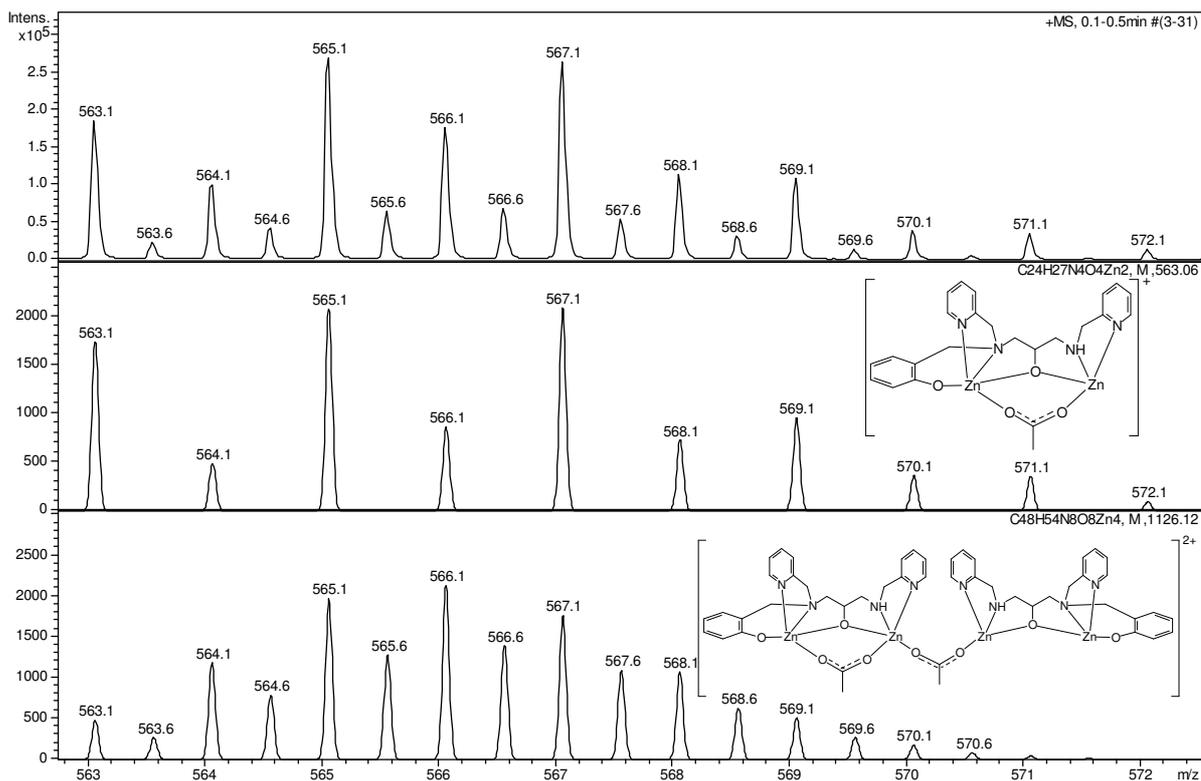
Apêndice G 2. Perfil isotópico experimental (acima) e teórico (abaixo) calculado para a espécie $[\text{Zn}(\text{HPhPy}_2)]^+$, com sua proposta estrutural.



Apêndice G 3. Perfil isotópico experimental (acima) e teórico (abaixo) calculado para a espécie $(\text{Zn}_4\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{ClN}_8\text{O}_{11})^{2+}$, com sua proposta estrutural.



Apêndice G 4. Perfil isotópico experimental (acima) e teórico (abaixo) calculado para a espécie $(\text{Zn}_4\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{ClN}_8\text{O}_{11})^{2+}$, com sua proposta estrutural.



Apêndice G 5. Perfil isotópico experimental (acima) e teórico (abaixo) calculado para a espécie $[Zn_2(PhPy_2)OAc]^+$ e $[Zn_4(PhPy_2)_2(OAc)_2]^{2+}$, com suas propostas estruturais.