

**Síntese, caracterização e avaliação das atividades de
nuclease e antitumoral de compostos de coordenação de
cobre**

ÉRIKA SOARES BULL

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE

CAMPOS DOS GOYTACAZES – RJ

FEVEREIRO- 2008

Síntese, caracterização e avaliação das atividades de nuclease e antitumoral de compostos de coordenação de cobre

ÉRIKA SOARES BULL

"Dissertação de mestrado apresentada ao Centro de Ciência e Tecnologia, da Universidade Estadual do Norte Fluminense, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de mestre em Ciências."

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Christiane Fernandes Horn

**CAMPOS DOS GOYTACAZES – RJ
FEVEREIRO - 2008**

Síntese, caracterização e avaliação das atividades de nuclease e antitumoral de compostos de coordenação de cobre

ÉRIKA SOARES BULL

"Dissertação de mestrado apresentada ao Centro de Ciência e Tecnologia, da Universidade Estadual do Norte Fluminense, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de mestre em Ciências."

Aprovada em 21 de fevereiro de 2008.

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Christiane Fernandes Horn- LCQUI/CCT/UENF
ORIENTADORA

Prof. Dr. Milton M. Kanashiro-LBR/CBB/UENF
CO-ORIENTADOR

Prof. Dr. Carlos Alberto Lombardi Filgueiras-IQ/UFRJ

Prof. Dr. Fernando J. Luna de Oliveira-LCQUI/CCT/UENF

Prof. Dr. Olney Vieira da Motta-LSA/CCTA/UENF

Dedico este trabalho à memória do meu querido
Avô, Ernesto Bull, que muito me ensinou.

AGRADECIMENTOS

- À Deus, razão da minha existência;
- Aos meus familiares, principalmente à papai (Lindolfo), mamãe (Vera), Érich e Kelly (irmãos), pelo incentivo diante às dificuldades e compreensão perante minhas ausências;
- Às minhas queridas vovós, pelo apoio e preces direcionadas à minha proteção;
- Ao Diogo, a qual esteve ao meu lado em todo o percurso desta caminhada, pelo amor, paciência e compreensão;
- À Prof^a. Christiane pela orientação, incentivo e disponibilidade;
- Ao Prof. Adolfo e à Prof^a. Cristina, pelo auxílio e proveitosas discussões;
- Ao Prof. Milton, pela orientação na realização dos testes biológicos;
- Aos professores Adailton João Bortoluzzi, Manfredo Hörner, Marcos N. Eberlin, pela colaboração na realização deste trabalho;
- Aos companheiros de grupo de pesquisa Josane, Gabrieli, Sarah, Marcione, Michele, Vagner, Valéria, Nathália e Luciana, e demais companheiros de laboratório, pelo companherismo e ajuda nestes dois anos;
- À Fernanda, Franz e Layla pelo auxílio e companheirismo durante os testes biológicos;
- Às meninas da república, Jô, Gabi, Jessica e Samara, por tornar esta caminhada mais serena;
- Aos companheiros da república de Vitória, Cassi, Jordana, Kelly, Charles e Tharla, pelo apoio e compreensão;
- Aos amigos Tânia, Alvanir, e aos tios emprestados Mary, Zé, Luzia e Renato pela amizade e apoio este caminhada;
- Aos professores Carlos Alberto Lombardi Filgueiras, Fernando J. Luna de Oliveira e Olney Vieira da Motta, que fizeram parte da banca;
- À todos aqueles que, direta e indiretamente, contribuíram para a conclusão deste trabalho e término de mais uma etapa da minha caminhada.

RESUMO

Neste trabalho apresentamos a síntese, caracterização e estudo da atividade biológica frente à linhagens de células leucêmicas humanas (THP-1 e U937) induzida por sete complexos mononucleares de cobre (II): $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2]$ (**C₁**), $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2]$ (**C₃**), $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**C₄**), $[\text{Cu}(\text{L}_5)\text{Cl}_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (**C₅**), $[\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**C₆**), $[\text{Cu}(\text{L}_7)\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**C₇**) e $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**C₈**), onde $\text{L}_1 = \text{bis}-(2\text{-piridilmetil})\text{amina}$; $\text{L}_3 = 1\text{-cloro-3-}[(1\text{-hidroxietil})(\text{piridil-2-il})\text{amino}]\text{propan-2-ol}$; $\text{L}_4 = 1[(\text{piridina-2-il-metil})\text{-amino}]\text{-propan-2-ol}$; $\text{L}_5 = 3[(2\text{-hidroxietil})(2\text{-metilpiridil})\text{amino}]\text{-1-cloro-propan-2-ol}$; $\text{L}_6 = 2\text{-}[\text{piridil-(2-il-metil)}]\text{amino}]\text{etanol}$; $\text{L}_7 = \text{N,N-bis-}(\text{piridil-(2-il-metil)})[(3\text{-cloro})(2\text{-hidroxi})]\text{propilamina}$; $\text{L}_8 = \text{N-(2-hidroxibenzil)-N-(2-piridilmetil)}[(3\text{-cloro})(2\text{-hidroxi})]\text{propilamina}$. Os ligantes foram previamente sintetizados e caracterizados por espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . Após a caracterização dos ligantes, reagiu-se estes com $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ obtendo-se os respectivos complexos de cobre(II). Estes complexos foram caracterizados por análises físico-químicas, como espectroscopia de infravermelho, análise elementar, condutivimetria, eletroquímica, espectroscopia eletrônica, espectrometria de massas com ionização por *electrospray* (ESI(+)-MS) e difração de raios X, sendo esta última utilizada para a caracterização dos complexos **C₁**, **C₃**, **C₄** e **C₈**. Os estudos de raios X indicaram a formação de complexos mononucleares pentacoordenados, com geometria piramidal de base quadrada distorcida. Visto que o DNA é um alvo no estudo de compostos metálicos com ação antitumoral, foi investigada a interação dos complexos **C₆** e **C₈** frente ao DNA plasmidial. Foi verificado que ambos promovem efetivamente a clivagem do DNA plasmidial superenovelado, em temperatura e pH fisiológicos, resultando nas formas circular e linear. Desta forma, baseado nestes resultados, ambos complexos podem ser considerados como modelos funcionais para as nucleases naturais. Uma correlação direta entre clivagem de DNA e atividade antitumoral para complexos metálicos é observada na literatura. Assim, foi investigada a atividade dos sete complexos frente a linhagens de células leucêmicas humanas (THP-1 e U937). A indução de morte celular por apoptose promovida pelos complexos foi avaliada pela utilização dos corantes laranja de acridina/brometo de etídio, empregando-se diferentes concentrações dos complexos (400, 200, 100, 50, 25 e 10 $\mu\text{mol/L}$), nos tempos de 12, 24 e 36 h. Os complexos **C₁**, **C₃**, **C₅**, **C₆**, **C₇** e **C₈** induziram morte

celular por apoptose frente às células THP-1 na menor concentração utilizada, enquanto que somente os complexos C₇ e C₈ induziram morte celular por apoptose frente às células U937, na maior concentração utilizada neste estudo (400 µmol/L). A fim de melhor comparar os resultados, foi obtido o valor da DE₅₀ para todos os complexos investigados. Os resultados deste estudo indicam que as estruturas dos complexos têm grande influência sobre suas atividades biológicas, sendo possível estabelecer uma correlação entre atividade biológica e estrutura dos complexos.

Palavras-chave: complexos de cobre(II), nucleases sintéticas, atividade citotóxica.

ABSTRACT

This work presents the synthesis, characterization and studies of the biological activity against human leukemia cell lines (THP-1 and U937) of seven mononuclear copper complexes: $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2]$ (**C₁**), $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2]$ (**C₃**), $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**C₄**), $[\text{Cu}(\text{L}_5)\text{Cl}_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (**C₅**), $[\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**C₆**), $[\text{Cu}(\text{L}_7)\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**C₇**) and $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**C₈**), where $\text{L}_1 = 1$ -[(pyridine-2-ylmethyl)-amino]-propan-2-ol; $\text{L}_3 = N$ -2-[(pyridine-2-ylmethyl)amino]ethanol; $\text{L}_4 = 1$ [(pyridin-2-yl-methyl)-amino]-propan-2-ol; $\text{L}_5 =$ (bis-2-pyridylmethyl)amine); $\text{L}_6 = [1$ -(bis-pyridin-2-ylmethyl-amino)-3-chloropropan-2-ol]; $\text{L}_7 =$ (2-hydroxybenzyl-2-pyridylmethyl)amine; $\text{L}_8 = (N$ -(2-hydroxybenzyl)- N -(2-pyridylmethyl)[(3-chloro)(2-hydroxy)]propylamine). The ligands were synthesized previously and characterized by IR spectroscopy and ^1H and ^{13}C NMR. After the characterization of the ligands, reactions with Cu(II) salts were performed in order to obtain the copper complexes. The complexes were characterized by physical-chemical analysis, such as IR spectroscopy, elemental analyses, conductivimetry, electrochemistry, electronic spectroscopy, mass spectrometry (ESI-(+)-MS), and X-ray diffraction, the last of which was utilized for the characterization of complexes **C₁**, **C₃**, **C₄** and **C₈**. X-ray studies indicate the formation of pentacoordinated mononuclear copper(II) complexes, with square-pyramidal geometry. Since DNA is supposed to be one of the targets for metal-based antitumor compounds, the interaction of complexes **C₆** and **C₈** and plasmid DNA was investigated. It was verified that both of them effectively promoted the cleavage of double-strand plasmid DNA at physiological pH and temperature, rendering the circular and linear forms. Thus, based on these results, both complexes could be considered functional models for the natural nucleases. As a direct correlation between cytotoxicity and DNA binding has been observed in the literature for anticancer complexes, the activity of these seven complexes against human leukemic cell lines (THP-1 and U937) was investigated. The apoptosis induced by the complexes was evaluated by acridine orange/ethidium bromide staining, varying the concentration of the complexes (400, 200, 100, 50, 25 and 10 $\mu\text{mol/L}$) and the time (12, 24 and 36 h). Complexes **C₁**, **C₃**, **C₅**, **C₆**, **C₇** and **C₈** induced apoptosis of THP-1 cells at low concentrations while complexes **C₇** and **C₈** induced apoptosis of U937 cells at the highest concentration (400 $\mu\text{mol/L}$). In order to compare the results, the DE_{50} for all the complexes under investigation were

obtained. These results indicate that the structures of the complexes have a great influence on the biological activity and that it was possible to establish a correlation between biological activity and the structure of the complexes.

Key words: copper(II) complexes, synthetic nucleases, citotoxic activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Metaloenzimas de cobre A) Tipo I, B) Tipo II e C) Tipo III	21
Figura 2. Exemplos de Endonucleases a) P1 e b) Eco RV	23
Figura 3. Um dos possíveis mecanismos para a clivagem oxidativa do DNA	26
Figura 4. Proposta de mecanismo para a clivagem hidrolítica promovida por composto de coordenação, onde M = metal de transição, L = ligante	27
Figura 5. Proposta de mecanismo hidrolítico promovida por compostoS de (A) Fe-Zn e (B) Fe-Cu	28
Figura 6. Desenho esquemático mostrando as três formas do DNA plasmidial. A direita ilustra-se o padrão de migração de cada espécie em um experimento de eletroforese em gel de agarose.....	29
Figura 7. Estrutura para o complexo $[Cu_2^{II/II}(tpbpd)(H_2O)_4](ClO_4)_4$	29
Figura 8. Espectro de absorção para o complexo $[Cu_2^{II/II}(tpbpd)(H_2O)_4](ClO_4)_4$ (20 μ mol/L) na ausência (----) e presença (—), em várias concentrações, de CT DNA (10–100 μ mol/L)	30
Figura 9. Clivagem do pBR322 DNA (200 μ mol/L) em diferentes tempos e concentrações do complexo $[Cu_2^{II/II}(tpbpd)(H_2O)_4](ClO_4)_4$ em solução tampão Tris–NaCl (pH 7,5). Linha 1: DNA controle; linhas 2–4: DNA + complexo (50 μ mol/L) para 30, 60 e 90 min, respectivamente; linhas 5, 6: DNA + complexo (100 μ mol/L) para 10 e 20 min, respectivamente; linhas 7, 8: DNA + controle (150 μ mol/L) para 4 e 8 min, respectivamente	30
Figura 10. (A) Estrutura para os ligantes L ₁ -L ₃ ; (B) ZORTEP para o complexo $[CuL_1]_n$	31
Figura 11. Eletroforese em gel de agarose (1%) mostrando os resultados de clivagem do DNA plasmidial promovida pelos complexos (CuL ₁ –CuL ₃). Condições: DNA (0,3 μ g); CuL ₁ , CuL ₂ , CuL ₃ (500 μ mol/L) em DMF (2 μ L); Volume total: 10 μ L; Tampão: TBE, pH 8,2; Tempo de incubação: 30 min/37°C. Linha 1: DNA controle; Linha 2: DNA + CuL ₁ ; Linha 3: DNA + CuL ₂ ; Linha 4: DNA + CuL ₃	32
Figura 12. Estrutura da (a) Cisplatina e (b) Carboplatina	34
Figura 13. Estrutura (A) do ligante [cdoaH ₂] e (B) do complexo $[Cu(cdoa)(phen)_2]$...	35
Figura 14. Estrutura para o ligante N-óxido 4-nitropiridina	36
Figura 15. Proposta de rota sintética para o precursor L ₁	43
Figura 16. Proposta de rota sintética para o pró-ligante L ₂	44
Figura 17. Proposta de rota sintética para o precursor L ₃	44
Figura 18. Proposta de rota sintética para o pró-ligante L ₄	45
Figura 19. Proposta de rota sintética para o precursor L ₅	46
Figura 20. Proposta de rota sintética para o pró-ligante L ₆	46
Figura 21. Proposta de rota sintética para o precursor L ₇	47
Figura 22. Proposta de rota sintética para o pró-ligante L ₈	47
Figura 23. Proposta de complexo mononuclear de cobre (II) obtido com o pró-ligante L ₁	48
Figura 24. Proposta de complexo mononuclear de cobre (II) obtido com o pró-ligante L ₃	49
Figura 25. Proposta de estrutura para um complexo mononuclear de cobre (II) obtido com o pró-ligante L ₄	49

Figura 26. Proposta de complexo mononuclear de cobre (II) obtido com o pró-ligante L ₅ .	50
Figura 27. Proposta de complexo mononuclear de cobre (II) obtido com o pró-ligante L ₆ .	51
Figura 28. Proposta de complexo mononuclear de cobre (II) obtido com o pró-ligante L ₇ .	51
Figura 29. Proposta de complexo mononuclear de cobre (II) obtido com o pró-ligante L ₈ .	52
Figura 30. Espectro de infravermelho para o precursor 1[(piridin-2-ilmetil)amino]propan-2-ol (L ₁), obtido em pastilha de KBr.	54
Figura 31. Espectro de infravermelho para o pró-ligante 1-cloro-3-[(1-hidroxi)etil](piridil-2-il)amino]propanol-2-ol (L ₂), obtido em filme.	55
Figura 32. Espectro de infravermelho para o precursor 2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etanol (L ₃), obtido em filme.	56
Figura 33. Espectro de infravermelho para o pró-ligante 3[(2-hidroxi)etil](2-metilpiridil)amino]-1-cloro-propan-2-ol (L ₄), obtido em filme.	57
Figura 34. Espectro de infravermelho para o precursor bis-(2-piridilmetil)amina (L ₅), obtido em filme.	58
Figura 35. Espectro de infravermelho para o pró-ligante N,N-bis-(piridil-2-ilmetil)[(3-cloro)(2-hidroxi)]propilamina (L ₆), obtido em filme.	59
Figura 36. Espectro de infravermelho para o precursor (2-hidroxi)benzil(2-piridilmetil)amina (L ₇), obtido em pastilha de KBr.	60
Figura 37. Espectro de infravermelho para o pró-ligante N-(2-hidroxi)benzil-N-(2-piridilmetil)[(3-cloro)(2-hidroxi)]propilamina (L ₈), obtido em filme.	61
Figura 38. Espectro de RMN ¹ H para o precursor L ₁ , em CDCl ₃ .	62
Figura 39. Espectro de RMN ¹³ C (APT) para o L ₁ , em CDCl ₃ .	64
Figura 40. Espectro de RMN ¹ H para o L ₂ , em CDCl ₃ .	65
Figura 41. Espectro de RMN ¹ H para o L ₃ , em CDCl ₃ .	67
Figura 42. Espectro de RMN ¹³ C (APT) para o precursor L ₃ , em CDCl ₃ .	68
Figura 43. Espectro de RMN ¹ H para o pró-ligante L ₄ , em CD ₃ OD.	69
Figura 44. Espectro de RMN ¹ H para o L ₅ , em CDCl ₃ .	71
Figura 45. Espectro de RMN ¹³ C (APT) para o L ₅ , em CDCl ₃ .	72
Figura 46. Espectro de RMN ¹ H para o L ₆ , em CDCl ₃ .	73
Figura 47. Espectro de RMN ¹³ C (APT) para o L ₆ , em CDCl ₃ .	75
Figura 48. Espectro de RMN ¹ H do L ₇ , obtido em CDCl ₃ .	76
Figura 49. Espectro de RMN ¹³ C do L ₇ , em CDCl ₃ .	78
Figura 50. Espectro de RMN ¹ H do L ₈ , em CDCl ₃ .	79
Figura 51. Espectro de RMN ¹³ C (APT) para o L ₈ , em CDCl ₃ .	81
Figura 52. A) Estrutura esquemática para o ligante L ₁ ; B) Estrutura de raios X para o complexo [Cu(L ₁)Cl ₂] (C ₁)	86
Figura 53. A) Estrutura esquemática para o ligante L ₃ ; B) Estrutura de raios X para o complexo [Cu(L ₃)Cl ₂] (C ₃)	89
Figura 54. A) Estrutura esquemática para o ligante L ₄ ; B) Estrutura de raios X para o cátion [Cu(L ₄)Cl] ⁺ (C ₄)	92
Figura 55. A) Estrutura esquemática para o ligante L ₈ ; B) Estrutura de raios X para o cátion [Cu(L ₈)Cl] ⁺ (C ₈)	94
Figura 56. Espectro de infravermelho para o complexo [Cu(L ₁)Cl ₂] (C ₁), obtido em pastilha de KBr.	96
Figura 57. Espectro de infravermelho para o complexo [Cu(L ₃)Cl ₂] (C ₃), obtido em pastilha de KBr.	98

Figura 58. Espectro de infravermelho para o ligante $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_4), obtido em pastilha de KBr.....	99
Figura 59. Espectro de infravermelho para o complexo C_5 , em pastilha de KBr.....	100
Figura 60. Espectro de infravermelho para o complexo C_6 , obtido em pastilha de KBr.....	101
Figura 61. Espectro de infravermelho para o C_7 , obtido em pastilha de KBr.....	102
Figura 62. Espectro de infravermelho para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_8), obtido e pastilha de KBr.....	103
Figura 63. (A) Espectro eletrônico para o complexo C_1 , em água desionizada; (B) Gráfico de regressão linear para determinação do ϵ das transições eletrônicas presentes no complexo C_1	105
Figura 64. Espectro eletrônico: A) para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (C_3), em água desionizada; B) para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_4), em acetonitrila. ..	106
Figura 65. Espectro eletrônico A) para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_5)\text{Cl}_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (C_5), em água desionizada; B) para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_6), em água desionizada.....	107
Figura 66. Espectro eletrônico: A) para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_7)\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_7), em água desionizada; B) para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (C_8).....	108
Figura 67. ESI-(+)-MS em solução de água:metanol (1:1) para o complexo C_1 .	109
Figura 68. ESI-(+)-MS em solução de água:metanol (1:1) para o complexo C_3 .	110
Figura 69. ESI-(+)-MS em solução de água:metanol (1:1) para o complexo C_4 .	111
Figura 70. ESI-(+)-MS em solução de água:metanol (1:1) para o complexo C_5 .	112
Figura 71. ESI-(+)-MS em solução de água:metanol (1:1) para o complexo C_6 .	113
Figura 72. ESI-(+)-MS em solução de água:metanol (1:1) para o complexo C_7 .	114
Figura 73. ESI-(+)-MS em solução de água:metanol (1:1) para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (C_8).....	115
Figura 74. Voltamograma cíclico e diferencial de pulso para o composto $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2] \cdot \frac{1}{2}\text{CH}_3\text{OH}$ (C_1). Eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo de referência: Ag/AgCl; eletrodo auxiliar: platina; eletrólito suporte: perclorato de lítio $0,1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; solvente: água desionizada; velocidade de varredura: $100 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$.	117
Figura 75. Voltamograma cíclico para o composto $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (C_3). Eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo de pseudo-referência: fio de platina; eletrodo auxiliar: platina; eletrólito suporte: perclorato de lítio $0,1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; solvente: DMF; velocidade de varredura: $100 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$	118
Figura 76. Voltamograma cíclico para o composto $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_4). Eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo de pseudo-referência: fio de platina; eletrodo auxiliar: platina; eletrólito suporte: perclorato de lítio $0,1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; solvente: acetonitrila; velocidade de varredura: $100 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$	119
Figura 77. Voltamograma cíclico para o composto $[\text{Cu}(\text{L}_5)(\text{Cl}_2)] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (C_5). Eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo de pseudo-referência: fio de platina; eletrodo auxiliar: platina; eletrólito suporte: perclorato de lítio $0,1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; solvente: DMSO; velocidade de varredura: $100 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$	120
Figura 78. Voltamogramas cíclicos para o composto $[\text{Cu}(\text{L}_5)\text{Cl}_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (C_5) com sucessivos incrementos no potencial negativo. Eletrodo de trabalho: Carbono Vítreo; eletrodo de pseudo-referência: fio de platina; eletrodo auxiliar: platina; eletrólito suporte: perclorato de lítio $0,1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; solvente: DMSO; velocidade de varredura: $100 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$	121
Figura 79. Voltamograma cíclico para o composto $[\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_6). Eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo de pseudo-referência: fio de platina;	

- eletrodo auxiliar: platina; eletrólito suporte: perclorato de lítio 0,1 mol.L⁻¹; solvente: acetonitrila; velocidade de varredura: 100 mV.s⁻¹.....122
- Figura 80. Voltamogramas cíclicos para o composto [Cu(L₆)Cl]Cl.H₂O (C₆), com sucessivos incrementos no potencial negativo. Eletrodo de trabalho: Carbono Vítreo; eletrodo de pseudo-referência: fio de platina; eletrodo auxiliar: platina; eletrólito suporte: Perclorato de lítio 0,1 mol.L⁻¹; solvente: acetonitrila; velocidade de varredura: 100 mV.s⁻¹..... 122
- Figura 81. Voltamograma cíclico para o complexo [Cu(L₇)Cl₂].H₂O (C₇). Eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo de pseudo-referência: fio de platina; eletrodo auxiliar: platina; eletrólito suporte: perclorato de lítio 0,1 mol.L⁻¹; solvente: DMF; velocidade de varredura: 100 mV.s⁻¹..... 123
- Figura 82. Voltamograma cíclico para o complexo [Cu(L₈)Cl]Cl.2H₂O.CH₃OH (C₈). Eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo de pseudo-referência: fio de platina; eletrodo auxiliar: platina; eletrólito suporte: perclorato de lítio 0,1 mol.L⁻¹; solvente: acetonitrila; velocidade de varredura: 100 mV.s⁻¹..... 124
- Figura 83. Voltamograma cíclico para o [Cu(L₈)Cl]Cl.2H₂O.CH₃OH (C₈), com sucessivos incrementos no potencial no sentido negativo. Eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo de pseudo-referência: fio de platina; eletrodo auxiliar: platina; eletrólito suporte: perclorato de lítio 0,1 mol.L⁻¹; solvente: acetonitrila; velocidade de varredura: 100 mV.s⁻¹..... 125
- Figura 84. Esquema das estruturas dos cloridratos dos ligantes A) L₃, B) L₅, C) L₆, D) L₈, representando as espécies totalmente protonadas.129
- Figura 85. Clivagem do DNA plasmidial (pBlueScript KS⁺ DNA) da forma superenovelada (SC) do DNA (1 µg/mL) para as formas nicada (NC) e linear (L). pBlueScript KS⁺ DNA foi incubado anaerobicamente com 100, 200, 500, 1000 e 2000µmol/L para complexo [Cu(L₆)Cl]Cl.H₂O para 24 h em pH 7,71 (em Tris-HCl 0,1 µmol/L) em 37°C. (1) DNA padrão 1 kb Leader; (2) 1 µg pB II KS⁺ DNA; (3) 1 µg pB II KS⁺ DNA linearizado por EcoRI; (4) 1 µg pB II KS⁺ DNA + 100 µmol/L do complexo; (5) 1 µg pB II KS⁺ DNA linearizado por EcoRI + 100µmol/L do complexo; (6) 1µmol/L pB II KS⁺ DNA + 200µmol/L do complexo; (7) 1µg pB II KS⁺ DNA linearizado por EcoRI + 200µmol/L de complexo; (8) 1 µg pB II KS⁺ DNA + 500µmol/L complexo; (9) 1 µg pB II KS⁺ DNA linearizado por EcoRI + 500µmol/L complexo; (10) 1 µg pB II KS⁺ DNA + 1µmol/L do complexo; (11) 1 µg pB II KS⁺ DNA linearizado por EcoRI + 1mmol/L do complexo; (12) 1 µg pB II KS⁺ DNA + 2mmol/L do complexo; (13) 1 µg pBII KS⁺ DNA linearizado por EcoRI + 2mmol/L do complexo 133
- Figura 86. Análise da capacidade da T4 DNA ligase na religação dos produtos de clivagem do DNA pelo complexo [Cu(L₆)Cl]Cl.H₂O (1) DNA padrão 1 kb Leader; (2) pB II KS⁺ DNA; (3) pB II KS⁺ DNA linearizado por EcoRI; (4) pB II KS⁺ DNA + complexo; (5) pB II KS⁺ DNA linearizado por EcoRI + complexo; (6) pB II KS⁺ DNA + complexo + T4 DNA ligase; (7) pB II KS⁺ DNA linearizado por EcoRI + complexo + T4 DNA ligase 133
- Figura 87. Estudo eletroforético da degradação do DNA plasmidial (pBlueScript KS⁺ DNA) pelo complexo [Cu(L₈)Cl]Cl.2H₂O.CH₃OH (C₈), a pH 7,71. 1. Controle (1µg de DNA fechado sem composto); 2. Controle (1µg de DNA linearizado (Eco RI) sem composto); 3, 5, 7, 9. 100, 200, 500 e 1000µmol/L do complexo C₈ + 1µg de DNA linearizado; 4, 6, 8, 10. 100, 200, 500 e 1000µmol/L do complexo C₈ + 1µg de DNA fechado. 134

- Figura 88. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células THP-1 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2] \cdot \frac{1}{2}\text{CH}_3\text{OH}$ (C_1), nos tempos de: (a) 12, (b) 24 e (c) 36 horas..... 136
- Figura 89. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células U-937 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2] \cdot \frac{1}{2}\text{CH}_3\text{OH}$ (C_1), nos tempos de: (a) 12, (b) 24 e (c) 36 horas..... 137
- Figura 90. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células THP-1 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (C_3), nos tempos de: (a) 12, (b) 24 e (c) 36 horas..... 138
- Figura 91. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células U-937 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (C_3), nos tempos de: (a) 12, (b) 24 e (c) 36 horas..... 139
- Figura 92. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células THP-1 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_4), nos tempos de: (a) 12, (b) 24 e (c) 36 horas..... 140
- Figura 93. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células U-937 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_4), nos tempos de: (a) 12, (b) 24 e (c) 36 horas..... 141
- Figura 94. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células THP-1 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_5)\text{Cl}_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (C_5), nos tempos de: (a) 12, (b) 24 e (c) 36 horas..... 142
- Figura 95. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células U-937 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_5)\text{Cl}_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (C_5), nos tempos de: (a) 12, (b) 24 e (c) 36 horas..... 143
- Figura 96. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células THP-1 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_6), nos tempos de: (a) 12, (b) 24 e (c) 36 horas..... 144
- Figura 97. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células U-937 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_6), nos tempos de: (a) 12, (b) 24 e (c) 36 horas..... 145
- Figura 98. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células THP-1 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_7)\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_7), nos tempos de: (a) 12, (b) 24 e (c) 36 horas..... 146
- Figura 99. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células U937 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_7)\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_7), nos tempos de: (a) 12, (b) 24 e (c) 36 horas. 147
- Figura 100. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células THP-1 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (C_8), nos tempos de: (a) 12, (b) 24 e (c) 36 horas. 148
- Figura 101. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células U-937 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (C_8), nos tempos de: (a) 12, (b) 24 e (c) 36 horas. 149

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Constantes de velocidade para a degradação da forma I do DNA plasmidial pelo complexo $[Cu_2^{II/II}(tpbpd)(H_2O)_4](ClO_4)_4$.	31
Tabela 2. Comparação da eficiência de clivagem do DNA plasmidial (pBR322) promovida pelos complexos CuL_1 , CuL_2 e CuL_3 .	32
Tabela 3. Valores de IC_{50} para os complexos de cobre, frente às células MCFG-7, A549 e SW707 .	36
Tabela 4. Principais bandas observadas no espectro de infravermelho do precursor 1[(piridin-2-ilmetil)amino]propan-2-ol (L_1), com suas respectivas atribuições. ...	54
Tabela 5. Principais bandas observadas no espectro de infravermelho do pró-ligante 1-cloro-3-[(1-hidroxietil)(piridil-2-il)amino]propanol-2-ol (L_2), com suas respectivas atribuições.	55
Tabela 6. Principais bandas observadas no espectro de infravermelho do precursor 2-[(piridin-2-ilmetil)amino]jetanol (L_3), com suas respectivas atribuições.	56
Tabela 7. Principais bandas observadas no espectro de infravermelho do pró-ligante 3[(2-hidroxietil)(2-metilpiridil)amino]-1-cloro-propan-2-ol (L_4), com suas respectivas atribuições.	57
Tabela 8. Principais bandas observadas no espectro de infravermelho do precursor bis-(2-piridilmetil)amina (L_5), com suas respectivas atribuições.	58
Tabela 9. Principais bandas observadas no espectro de infravermelho do pró-ligante N,N-bis-(piridil-2-ilmetil)[(3-cloro)(2-hidroxil)]propilamina (L_6), com suas respectivas atribuições.	59
Tabela 10. Principais bandas observadas no espectro de infravermelho do precursor (2-hidroxilbenzil)(2-piridilmetil)amina (L_7), com suas respectivas atribuições. ...	60
Tabela 11. Principais bandas observadas no espectro de infravermelho do pró-ligante N-(2-hidroxibenzil)-N-(2-piridilmetil)[(3-cloro)(2-hidroxil)]propilamina (L_8), com suas respectivas atribuições.	61
Tabela 12. Dados para espectro de RMN 1H para L_1	63
Tabela 13. Dados de RMN ^{13}C (APT) para L_1 , com suas atribuições.	64
Tabela 14. Dados de RMN 1H para L_2 e suas atribuições.	66
Tabela 15. Dados de RMN 1H para L_3 e suas atribuições.	67
Tabela 16. Dados de RMN ^{13}C (APT) para L_3 e suas atribuições.	68
Tabela 17. Dados de RMN 1H para L_4 e suas atribuições.	70
Tabela 18. Dados de RMN 1H para L_5	71
Tabela 19. Dados de RMN ^{13}C (APT) para L_5 e suas atribuições.	72
Tabela 20. Dados de RMN 1H para L_6 e suas atribuições.	74
Tabela 21. Dados de RMN ^{13}C (APT) para L_6 e suas atribuições.	75
Tabela 22. Dados de RMN 1H para L_7 e suas atribuições.	77
Tabela 23. Dados RMN ^{13}C (APT) para L_7 e suas atribuições.	78
Tabela 24. Dados de RMN 1H para L_8 e suas atribuições.	80
Tabela 25. Dados RMN ^{13}C (APT) para L_8	81
Tabela 26. Dados de análise de CHN para o composto $[Cu(L_1)Cl_2] \cdot \frac{1}{2}CH_3OH$ (C_1).	82
Tabela 27. Dados de análise de CHN para o composto $[Cu(L_3)Cl_2] \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (C_3).	82
Tabela 28. Dados de análise de CHN para o composto $[Cu(L_4)Cl]ClO_4 \cdot H_2O$ (C_4). ...	83

Tabela 29. Dados de análise de CHN para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_5)\text{Cl}_2]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (C_5). ...	83
Tabela 30. Dados de análise de CHN para o complexo $\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_6).	83
Tabela 31. Dados de análise de CHN para o composto $[\text{Cu}(\text{L}_7)\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_7).	84
Tabela 32. Dados de análise de CHN para o composto $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (C_8).	84
Tabela 33. Principais comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) para o complexo C_1	86
Tabela 34. Parâmetros cristalográficos para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2]$ (C_1).	87
Tabela 35. Principais comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) para o complexo C_3	89
Tabela 36. Parâmetros cristalográficos do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2]$ (C_3).	90
Tabela 37. Principais comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) observados para o complexo C_4	92
Tabela 38. Parâmetros cristalográficos do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_4).	93
Tabela 39. Principais comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) observados para o complexo C_8	95
Tabela 40. Parâmetros cristalográficos do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_8).	95
Tabela 41. Principais números de onda observados no espectro de infravermelho do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2]$ (C_1) e suas respectivas atribuições.	97
Tabela 42. Principais números de onda observados no espectro de infravermelho do complexo C_3 , com suas respectivas atribuições.	98
Tabela 43. Principais números de onda observados no espectro de infravermelho do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_4), com suas respectivas atribuições.	99
Tabela 44. Principais números de onda observados no espectro de infravermelho do complexo C_5 , com suas respectivas atribuições.	100
Tabela 45. Principais números de onda observados no espectro de infravermelho do complexo C_6 e suas respectivas atribuições.	101
Tabela 46. Principais números de onda observados no espectro de infravermelho do complexo C_7 e suas respectivas atribuições.	102
Tabela 47. Principais números de onda observados no espectro de infravermelho do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_8) e suas respectivas atribuições.	103
Tabela 48. Dados da análise de condutivimetria para os complexos sintetizados.	104
Tabela 49. Dose efetiva 50% ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) para a taxa de apoptose induzida pelos complexos C_1 - C_8	150
Tabela 50. Coordenadas atômicas (10^4) e parâmetros do deslocamento isotrópico ($10^3\cdot\text{Å}^2$) para $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2]$ (C_1). $U(\text{eq})$ é definido como $1/3$ do traço do tensor ortogonalizado U^{ij}	161
Tabela 51. Comprimentos de ligação (Å) para $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2]$ (C_1).	162
Tabela 52. Ângulos (°) para $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2]$ (C_1).	163
Tabela 53. Parâmetros do deslocamento anisotrópico ($10^3\cdot\text{Å}^2$) para $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2]$ (C_1).	164
Tabela 54. Coordenadas dos hidrogênios (10^4) e parâmetros do deslocamento isotrópico ($10^3\cdot\text{Å}^2$) para $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2]$ (C_1).	164
Tabela 55. Coordenadas atômicas (10^4) e parâmetros do deslocamento isotrópico ($10^3\cdot\text{Å}^2$) para $\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2]$ (C_3). $U(\text{eq})$ é definido como $1/3$ do traço do tensor ortogonalizado U^{ij}	165
Tabela 56. Ângulos (°) para $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2]$ (C_3).	165
Tabela 57. Comprimentos de ligação (Å) para $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2]$ (C_3).	166
Tabela 58. Parâmetros de deslocamento anisotrópico ($10^3\cdot\text{Å}^2$) para $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2]$ (C_3).	166

Tabela 59. Ligação de hidrogênio para $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2]$ (C_3) (\AA e $^\circ$).....	166
Tabela 60. Coordenadas atômicas (10^4) e parâmetros do deslocamento isotrópico (\AA^2) para $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_4). $U(\text{eq})$ é definido como $1/3$ do traço do tensor ortogonalizado U^{ij}	167
Tabela 61. Parâmetros de deslocamento anisotrópico (\AA^2) para $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_4).	168
Tabela 62. Comprimentos de ligação (\AA) para $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_4).....	169
Tabela 63. Ângulos ($^\circ$) para $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_4).....	170
Tabela 64. Coordenadas atômicas (10^4) e parâmetros do deslocamento isotrópico (10^3\AA^2) para $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_8). $U(\text{eq})$ é definido como $1/3$ do traço do tensor ortogonalizado U^{ij}	171
Tabela 65. Comprimentos de ligação (\AA) para $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_8).....	172
Tabela 66. Ângulos ($^\circ$) para $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_8)	173

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	20
1.1.	O PAPEL DO COBRE EM SISTEMAS BIOLÓGICOS.....	20
1.2.	AS HIDROLASES NATURAIS	21
1.3.	MOTIVAÇÃO PARA O DESENVOLVIMENTO DE NUCLEASES SINTÉTICAS: DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER	33
2.	OBJETIVOS	38
2.1.	OBJETIVO GERAL	38
2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	38
3.	PARTE EXPERIMENTAL	40
3.1.	TÉCNICAS EMPREGADAS	40
3.1.1.	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear.....	40
3.1.2.	Espectroscopia de infravermelho.....	40
3.1.3.	Análise elementar	41
3.1.4.	Difração de raios X	41
3.1.5.	Condutivimetria.....	41
3.1.6.	Espectroscopia eletrônica.....	41
3.1.7.	Espectrometria de massas com ionização por electrospray (ESI-(+)- MS)	42
3.1.8.	Eletroquímica.....	42
3.1.9.	Microscopia de fluorescência.....	42
3.2.	SÍNTESES ORGÂNICAS.....	43
3.2.1.	Síntese do 1[(piridina-2-ilmetil)-amino]-propan-2-ol (L ₁).....	43
3.2.2.	Síntese do 1-cloro-3-[(1-hidroxi)etil(piridil-2-il)amino]propan-2-ol (L ₂)	43
3.2.3.	Síntese do 2-[piridil-(2-il-metil)amino]etanol (L ₃).....	44
3.2.4.	Síntese do 3[(2-hidroxi)etil(2-metilpiridil)amino]-1-cloro-propan-2-ol (L ₄)	44
3.2.5.	Síntese do bis-(2-piridilmetil)amina (L ₅).....	45
3.2.6.	Síntese do N,N-bis-(piridil-(2-il-metil)[(3-cloro)(2-hidroxi)]propilamina (L ₆)	46
3.2.7.	Síntese do (2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina (L ₇)	47
3.2.8.	Síntese do N-(2-hidroxibenzil)-N-(2-piridilmetil)[(3-cloro)(2- hidroxi)]propilamina (L ₈).....	47
3.3.	SÍNTESES INORGÂNICAS.....	48
3.3.1.	Síntese do [Cu(1[(piridina-2-il-metil)-amino]-propan-2-ol)(Cl ₂)].CH ₃ OH (C ₁)	48
3.3.2.	Síntese do [Cu(2-[piridil-(2-il-metil)amino]etanol)(Cl ₂)] (C ₃)	48
3.3.3.	Síntese do [Cu(3[(2-hidroxi)etil(2-metilpiridil)amino]-1-cloro-propan-2- ol)(Cl)]ClO ₄ .H ₂ O (C ₄).....	49
3.3.4.	Síntese do [Cu(bis-(2-piridilmetil)amina)(Cl ₂)].CH ₃ OH (C ₅).....	50
3.3.5.	Síntese do [Cu(N,N-bis-(piridil-(2-il-metil)[(3-cloro)(2- hidroxi)]propilamina)(Cl)]Cl.H ₂ O (C ₆)	50
3.3.6.	Síntese do [Cu(2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina)(Cl ₂)].H ₂ O (C ₇) ...	51

3.3.7. Síntese do [Cu(N-(2-hidroxibenzil)-N-(2-piridilmetil)((3-cloro)(2-hidroxi)]propilamina(Cl)]Cl.H ₂ O (C ₈)	51
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
4.1. CARACTERIZAÇÃO DAS SÍNTESES ORGÂNICAS	53
4.1.1. Infravermelho	53
4.1.2. Ressonância magnética nuclear de ¹ H e ¹³ C (APT).....	61
4.2. CARACTERIZAÇÃO DAS SÍNTESES INORGÂNICAS	82
4.2.1. Análise elementar	82
4.2.2. Difração de raios X	84
4.2.3. Espectroscopia de infravermelho.....	96
4.2.4. Condutivimetria.....	103
4.2.5. Espectroscopia eletrônica.....	105
4.2.6. Espectrometria de massas com ionização por electrospray (ESI-(+)-MS e ESI-(+)-MS/MS).....	108
4.2.7. Eletroquímica.....	115
4.2.7.1. Voltametria cíclica	116
5. ESTUDOS DE REATIVIDADE.....	126
5.1. ESTUDO DA INTERAÇÃO DOS COMPLEXOS DE COBRE(II) COM O DNA	126
5.2. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DOS COMPOSTOS DE COBRE(II) FRENTE ÀS CÉLULAS EM CULTURA.....	127
5.2.1. Descongelamento de células leucêmicas humanas (THP-1, U937) .	127
5.2.2. Cultura de linhagens de células leucêmicas humanas	127
5.2.3. Congelamento de Células Humanas (THP-1 e U937)	127
5.2.4. Síntese dos cloridratos dos pró-ligantes.....	128
5.2.5. Avaliação da atividade biológica dos complexos frente às células leucêmicas humanas em cultura por microscopia de fluorescência.....	129
6. RESULTADOS BIOLÓGICOS	132
6.1. RESULTADOS DA INTERAÇÃO DOS COMPLEXOS DE COBRE COM O DNA	132
6.2. RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DOS COMPLEXOS FRENTE ÀS CÉLULAS LEUCÊMICAS HUMANAS (THP-1 E U-937)	135
7. CONCLUSÕES.....	153
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	155

1. INTRODUÇÃO

1.1. O Papel do Cobre em Sistemas Biológicos

O cobre é considerado um elemento traço essencial, sendo um dos constituintes de importantes metaloenzimas. No entanto, o íon cobre livre é muito tóxico devido à sua capacidade de reagir com peróxido de hidrogênio gerando radicais hidroxila altamente reativos. Conseqüentemente, o cobre livre dentro da célula encontra-se abaixo de 10^{-15} mol.L⁻¹ (calculado)/ 10^{-12} mol.L⁻¹ (observado), sendo considerado venenoso quando em concentrações acima de 10^{-9} mol.L⁻¹ no citoplasma (MUFTI et al, 2007; BENTO et al., 2006; WILLIAMS, 2001; FRAÚSTO, 2001; WILLIAMS, 2000; SOLOMON et al, 1996; KLINMAM, 1996; KAIM, 1994).

A maioria das metaloenzimas de cobre está associada principalmente a reações de oxidação/redução, integrando sistemas nervosos e mediando o transporte e a ativação de oxigênio molecular em vários sistemas biológicos. Nestas metaloenzimas, o sítio ativo compreende centros de cobre mono, di e/ou trinucleares, nas quais os íons cobre apresentam uma variedade de números de coordenação e estereoquímicas.

As enzimas de cobre são divididas em três categorias: Tipo I, Tipo II e Tipo III (Figura 1). O Tipo I compreende as metaloenzimas que apresentam apenas um centro metálico, o qual está coordenado a três ligantes, sendo estes uma cisteína e duas histidinas, podendo ainda estar coordenado a ligantes mais fracos como o enxofre, da metionina, e oxigênio. Conhecidas como proteínas 'azuis' de cobre, estas atuam como transportadores de elétrons, ao mudar seu estado de oxidação de Cu²⁺ a Cu⁺ e vice-versa. Sua coloração, muito intensa, é devido a transições *d-d*, além de transições de transferência de carga entre Cu e S. Entre os exemplos estão a plastocianina e a azurina. A estrutura cristalina destas proteínas indica que os centro metálico possui uma coordenação tetraedral distorcida (BENTO et al., 2006; SOLOMON et al., 1996, KAIM, 1994).

As metaloenzimas do Tipo II são conhecidas como proteínas 'não-azuis' de cobre, cuja função é a ativação do O₂, com o cobre no estado +1, em cooperação a

coenzimas orgânicas. Possui uma estrutura essencialmente planar. Devido ao efeito Jahn-Teller sobre o Cu(II), estas proteínas fazem fracas coordenações adicionais. Podemos citar como exemplos a galactose oxidase e amina oxidases (BENTO et al., 2006; SOLOMON et al., 1996, KAIM, 1994).

As metaloenzimas de cobre do Tipo III estão envolvidas no transporte de O₂ e oxidação de polifenóis, com os dois átomos de cobre no estado +1. Como exemplos podemos citar a catecol oxidase, a tirosinase e a hemocianina. Estas metaloenzimas apresentam dois centros de cobre em seu sítio ativo, estando ambos coordenados a histidinas, além de uma ponte alcoxo (BENTO et al., 2006; SOLOMON et al., 1996, KAIM, 1994).

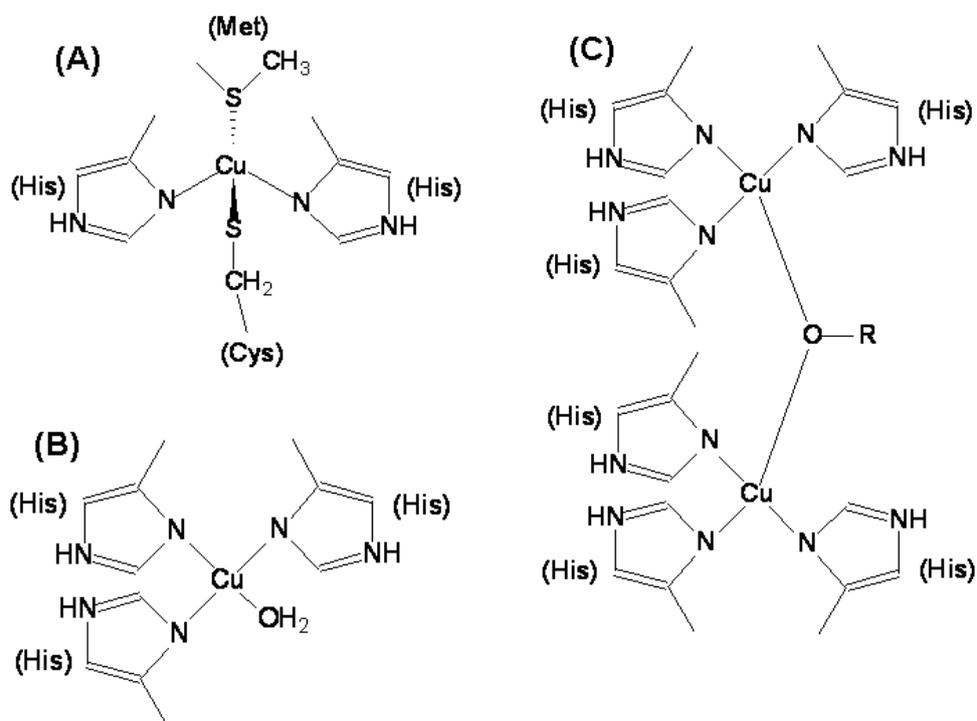


Figura 1. Metaloenzimas de cobre **A)** Tipo I, **B)** Tipo II e **C)** Tipo III (KAIM, 1994).

1.2. As hidrolases naturais

A obtenção de informações sobre as propriedades e modo de ação das metaloenzimas têm despertado a atenção dos pesquisadores. Isto se deve, em grande parte, ao fato destas metaloenzimas exercerem papéis de fundamental importância na manutenção da vida dos seres vivos. De forma geral, as enzimas aceleram reações químicas específicas em condições brandas de pH e temperatura,

promovem reações sem a formação de produtos laterais e apresentam um alto grau de especificidade por seus substratos.

As enzimas são classificadas de acordo com o tipo de reações que promovem. Entre as várias classes de enzimas (oxirredutases, transferases, hidrolases, liases, isomerases, ligases), a classe das hidrolases tem despertado grande interesse dos pesquisadores. Estas promovem a hidrólise de uma vasta série de ligações químicas, como por exemplo, as ligações peptídicas, presentes nas proteínas, e as ligações nucleotídicas, presentes no DNA e no RNA (RAW et al., 1981; GANI, 1997). Pode-se dizer que estes últimos são os mantenedores da vida, pois trazem consigo as informações do código genético, sendo utilizados na síntese de proteínas. Qualquer mutação na seqüência do DNA, na perda pelo mRNA ou pela degradação de uma proteína essencial, pode acarretar na inibição da síntese protéica ou sua síntese descontrolada, o que pode conduzir à sérias conseqüências, como levar ao desenvolvimento de células cancerígenas (HEGG e BURSTYN, 1998).

A estabilidade cinética destas biomoléculas é notável. O tempo de meia-vida para a hidrólise da ligação fosfodiéster do DNA, em pH neutro e 25°C é estimado em 130.000 anos. Já as ligações fosfodiéster do RNA são hidrolisadas mais rapidamente, tendo um tempo de meia-vida estimado em quatro anos. Os aminoácidos que se ligam formando peptídeos nas proteínas têm um tempo de meia-vida de pelo menos sete anos no pH neutro, a 25 °C (RADZICKA e WOLFENDEN, 1995; THOMPSON et al., 1995).

A elevada estabilidade destas ligações, a qual é responsável pela manutenção das características genéticas e pela perpetuação das mesmas, pode ser um problema. Por exemplo, proteínas e DNA estranhos, uma vez reconhecidos, necessitam ser destruídos (DIXON e WEBB, 1979). A natureza encontrou meios de hidrolisar o DNA em menos de 1 segundo, utilizando certos tipos de hidrolases, denominadas nucleases, as quais atuam sobre os ácidos nucléicos (DNA e RNA), tendo como função principal a manutenção da integridade do código genético, pois excluem unidades que sofreram mutações ao longo de processos bioquímicos/físicos. Existem dois principais tipos de nucleases: as exonucleases, que hidrolisam somente as ligações fosfodiéster mais externas do substrato, removendo uma base a cada terminação 5' e 3', e as endonucleases, que hidrolisam as ligações fosfodiéster mais internas, causando rápidas mudanças no comprimento

das estruturas dos ácidos nucleicos (FRANKLIN, 2001). Como exemplos podemos citar a P1 (nuclease a qual apresenta três centros de Zn^{2+} em seu sítio ativo), a Eco RV (podendo apresentar diversos metais em seu sítio ativo, como Mg^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+}/Ca^{2+} e Mn^{2+}/Ca^{2+}) (Figura 2).

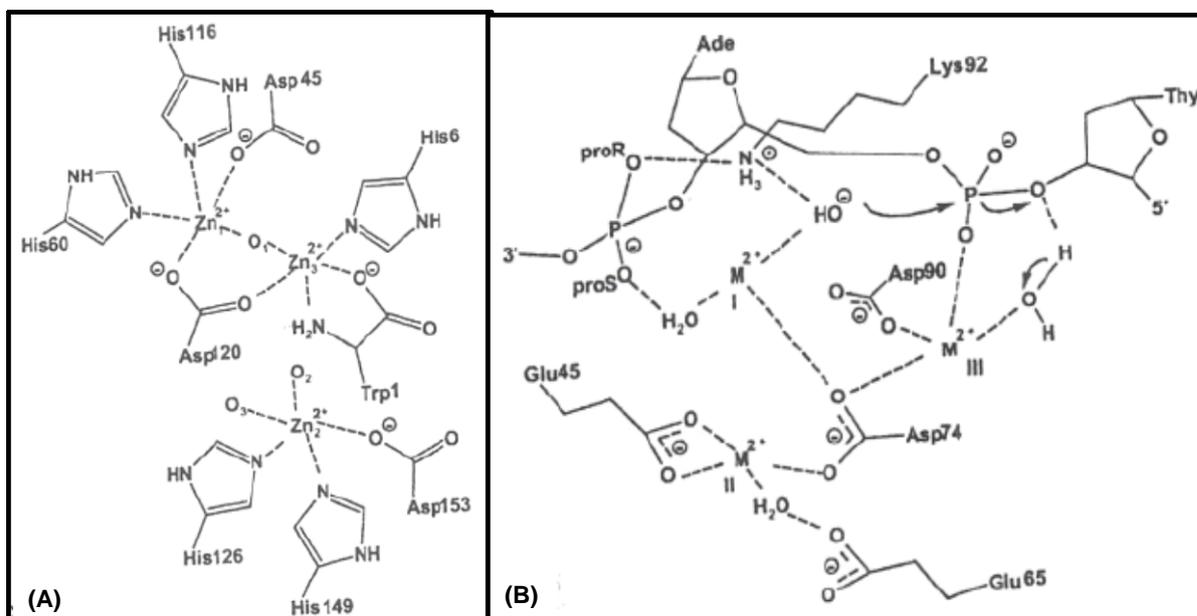


Figura 2. Exemplos de Endonucleases a) P1 e b) Eco RV (FRANKLIN, 2001).

1.3. Como as nucleases naturais e sintéticas atuam sobre o DNA?

O desenvolvimento de sistemas miméticos para metaloenzimas de cobre tem provido importantes compostos, os quais têm permitido a compreensão das propriedades físico-químicas dos sítios ativos das metaloenzimas de cobre, assim como a reatividade exibida pelas mesmas, sendo que alguns desses compostos mostram atividades similares às apresentadas pelas metaloenzimas naturais (LEWIS e TOLMAN, 2004; THAN et al., 1999; SELMECZI et al., 2003). O cobre tem se mostrado um importante metal no desenvolvimento de nucleases sintéticas ou artificiais, o que é evidenciado pelo grande número de publicações sobre este assunto, embora não sejam ainda conhecidas nucleases naturais que possuam cobre em seu sítio ativo (TONDE et al, 2006; DHAR et al, 2004; SISSI et al, 2005; UMA et al, 2006; ROSSI et al, 2005; COWAN, 2001; LIU et al., 2004).

O principal obstáculo para a hidrólise do DNA é a grande quantidade de cargas negativas das estruturas poliméricas que inibem o ataque de espécies nucleofílicas na estrutura do DNA. Desta forma, a neutralização das cargas é um

dos vários mecanismos usados pelas nucleases naturais (LEWIS e TOLMAN, 2004). Uma característica química comum a um grande número de nucleases naturais é a presença de íons metálicos (Mg^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{2+}) em seu sítio ativo, aos quais têm sido atribuído às seguintes funções: (a) formação de nucleófilos fortes (OH^-) em condições suaves de pH; (b) suporte para o substrato (ligação com o grupo fosfato); (c) neutralização da carga do substrato; (d) ativação das ligações de ésteres de fosfato; (e) estabilização do estado de transição (HEGG, 1998; LIU et al., 2004; COWAN, 2001; FRANKLIN, 2001; HECHT, 1996).

Uma das maneiras de estudar a influência dos metais sobre o DNA é utilizando-se complexos metálicos que mimetizam a atividade das nucleases. Desta forma, verifica-se que compostos de coordenação que apresentam atividade hidrolítica sobre o DNA possuem comumente as seguintes características: (a) apresentam cargas positivas quando em solução, o que facilita a atração de tais compostos pelo DNA, pois o mesmo apresenta cargas residuais negativas; (b) possuem ambiente de coordenação insaturado ou contendo ligantes lábeis, visando que o íon metálico apresente posições de coordenação livres que possam ser ocupadas por grupos presentes no substrato, como, por exemplo, o grupo fosfato da cadeia do DNA; (c) apresentam a possibilidade de formarem espécies nucleofílicas (OH^-) em condições suaves de pH; (d) apresentam certa solubilidade em água; (e) são eletroquimicamente inertes em condições biológicas.

As mudanças conformacionais e as interações dos complexos com o DNA são dependentes do número de coordenação, geometria e tipos de ligantes que se coordenam ao metal. O estabelecimento do tipo de interação composto-DNA abre um amplo leque de possibilidades para aplicação dos mesmos, tendo em vista que todo ser vivo, incluindo aqueles que agredem espécimes de interesse e ao homem, são dependentes do seu código genético para crescerem e se replicarem.

A cisplatina é um dos quimioterápicos inorgânicos mais utilizados e um dos agentes citotóxicos mais efetivos no tratamento de vários tipos de tumores malignos, que incluem os de pulmão, cabeça, pescoço, bexiga, testículo e outros (GONZALEZ et al., 2001). As interações moleculares envolvidas nos mecanismos de ação da cisplatina ainda não foram totalmente elucidadas, entretanto, já está claro que a formação de adutos cisplatina-DNA, covalentemente ligados, afeta processos celulares fundamentais, tais como inibição da replicação do DNA, supressão da

transcrição do RNA, reparo do DNA, distúrbios no ciclo celular e indução de morte celular por apoptose (WANG et al., 2004).

A apoptose e a necrose são dois tipos de morte celular conceitualmente distintas com características morfológicas e bioquímicas próprias. No tratamento de células e tecidos com cisplatina, pode-se observar, simultaneamente, os dois tipos de morte celular (PESTELL et al., 2000). A necrose se caracteriza pelo aumento do volume citoplasmático e perda rápida da integridade da membrana celular. Em contraste, a apoptose se caracteriza pela redução do volume celular, condensação da cromatina nuclear, fragmentação do DNA e formação de corpos apoptóticos (PULIDO e PARRISH, 2003).

Com a descoberta de que compostos como cis-[Pt(NH₃)₂Cl₂] e seus derivados (carboplatina, oxaliplatina, ormaplatina) (PATRICK, 2001; REMERS, 1988) inibiam o crescimento de células cancerígenas por atuarem sobre o DNA, abriu-se uma nova frente de investigação que se ocupa em entender como os compostos de coordenação interagem com a dupla fita do DNA. Atualmente sabe-se que essa interação pode ocorrer de diferentes formas: (a) interações não-covalentes (eletrostática); b) interações covalentes; (c) interação por intercalação; (d) interação por oxidação; (e) interação por hidrólise (HECHT, 1996). Enquanto a droga cis-[Pt(NH₃)₂Cl₂] interage com o DNA pela formação de ligações covalentes, um grande número de compostos de metais do primeiro período de transição interage por um mecanismo oxidativo, devido a rica química redox apresentada por tais elementos (BURROWS, 1998).

Compostos metálicos que promovem a clivagem oxidativa do DNA usualmente atuam promovendo a abstração de átomos de hidrogênio do anel da ribose (Figura 3) ou das bases nitrogenadas. Como resultado desta abstração, estas unidades são oxidadas, sendo que a migração de pares de elétrons resulta na quebra da cadeia do ácido nucléico. Embora já existam fármacos que atuam sobre o DNA seguindo o mecanismo oxidativo, como por exemplo, a bleomicina (PATRICK, 2001; REMERS, 1988), este mecanismo não é apropriado quando se pensa na utilização em biotecnologia, tendo em vista que a clivagem oxidativa do DNA atua de forma diferente daquela apresentada pelas nucleases naturais, impossibilitando a sua religação (BURROWS, 1998; COWAN, 2001). Além disso, a utilização de quimioterápicos com atividade oxidativa sobre o DNA pode resultar na produção descontrolada de espécies radiculares altamente reativas frente às células sadias.

Com base nestes aspectos, estudos têm sido realizados de forma a buscar compostos que possam atuar promovendo a clivagem hidrolítica do DNA (NEVES et al., 2001; HORN JR et al., 2005).

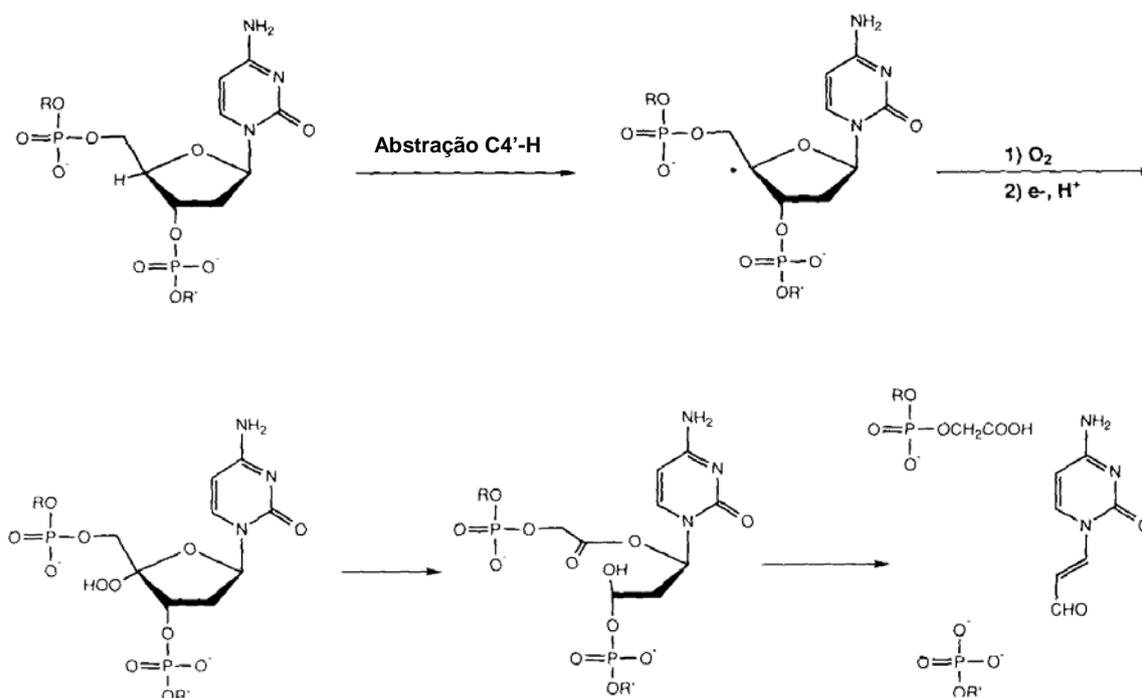


Figura 3. Um dos possíveis mecanismos para a clivagem oxidativa do DNA (HECHT, 1996).

Compostos de metais de transição que promovem a clivagem hidrolítica do DNA (miméticos às nucleases naturais) usualmente possuem, em solução, moléculas de água coordenadas ao sítio metálico e que sob condições brandas de pH podem ser transformadas no íon hidróxido. As moléculas de água também podem ser substituídas facilmente pelo grupo fosfato da cadeia do DNA. A coordenação do fosfato ao metal resulta na diminuição da densidade eletrônica sobre o átomo de fósforo, aumentando assim a sua eletrofilicidade. O aumento da eletrofilicidade do átomo de fósforo faz com que espécies nucleofílicas ligadas ao metal (OH^-) promovam um ataque sobre o mesmo, resultando em um intermediário pentacoordenado, o qual sofre posterior clivagem da ligação fósforo-oxigênio (Figura 4). Vale destacar que as nucleases naturais atuam sobre o DNA seguindo um mecanismo hidrolítico, resultando no produto de clivagem 3'OH-5'fosfato ou 3'fosfato-5'OH (HECHT, 1996). Somente resíduos de DNA que apresentam estas terminações são suscetíveis de serem religados pelas enzimas ligases. Assim,

somente o DNA clivado hidroliticamente por compostos de coordenação são de interesse para a área de biotecnologia, pois podem ser religados pelas ligases.

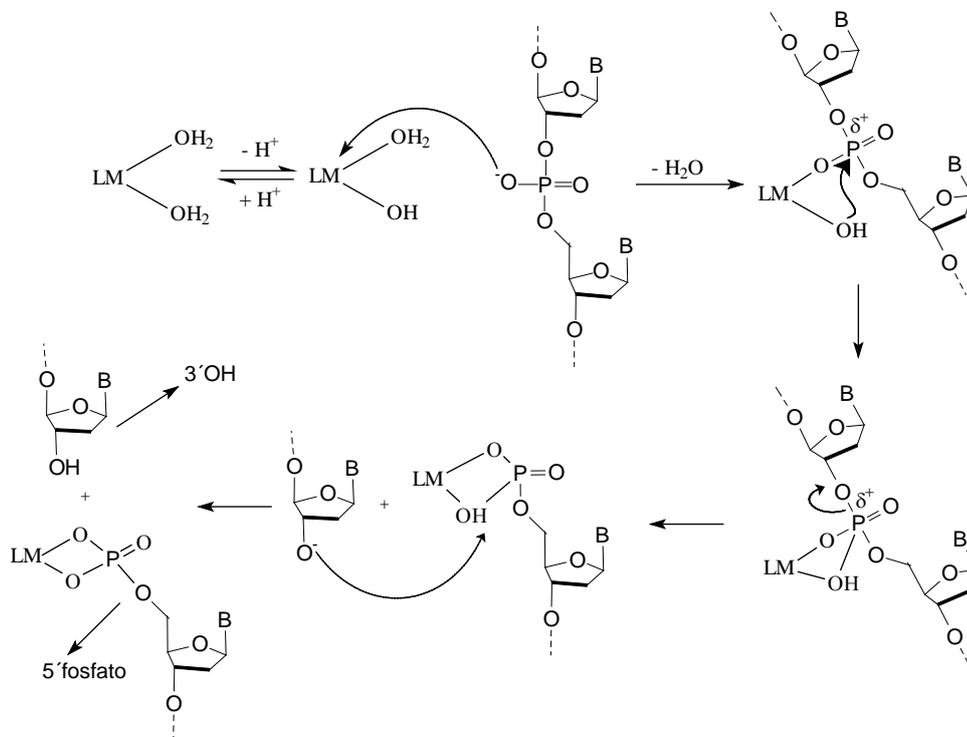


Figura 4. Proposta de mecanismo para a clivagem hidrolítica promovida por composto de coordenação, onde M = metal de transição, L = ligante (HECHT, 1996).

Mitic e colaboradores propuseram um novo mecanismo de clivagem hidrolítica promovida pelos complexos $[LFe(III)(\mu-OAc)_2M]^+$, onde $M=Mn(II)$ e $Cu(II)$ e $L=2$ -bis[$\{(2$ -piridil-metil)-aminometil $\}-6$ - $\{(2$ -hidroxi-benzil $\})$ - $(2$ -piridil-metil) $\}$ aminometil $\}-4$ -etil-fenol. Por este mecanismo, a ponte hidroxila e os grupos hidroxila terminais atuam promovendo o ataque nucleofílico sobre o grupo fosfato da molécula de DNA (Figura 5). Este foi proposto para explicar a atividade de compostos modelo para as Fosfatases Ácidas Púrpuras (PAPs) (MITIC et al, 2006).

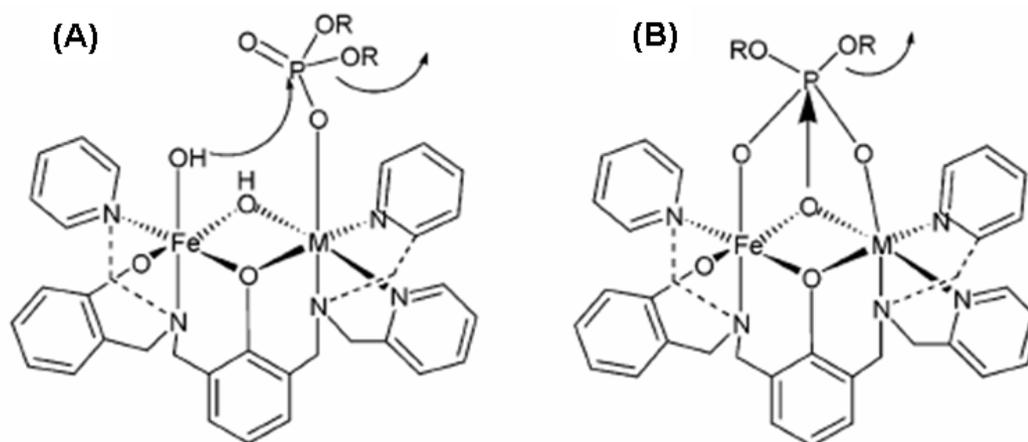


Figura 5. Proposta de mecanismo hidrolítico promovida por compostoS de (A) Fe-Zn e (B) Fe-Cu (MITIC et al, 2006).

Tradicionalmente, o estudo da interação complexo metálico-DNA é realizado incubando-se o composto metálico na presença da macromolécula (DNA), verificando-se em seguida a ação do mesmo pelo emprego de técnicas como eletroforese, espectroscopia eletrônica e de fluorescência (NEVES et al., 2001; HORN JR. et al., 2005; WANG, 2004).

No caso da utilização da eletroforese, usualmente o composto em estudo é incubado com DNA plasmidial. O DNA plasmidial pode apresentar-se em três formas distintas: a forma superenovelada, a forma circular ou nicada e a forma linear (Figura 6). A forma superenovelada trata-se de moléculas do DNA com elevado grau de torção e enovelamento, o que lhe confere o menor volume dentre as três formas típicas do DNA plasmidial. Esta característica faz com que o mesmo apresente o maior deslocamento observado em um gel de agarose. No caso da forma circular ou nicada, esta é resultante da clivagem de apenas uma das fitas da dupla hélice do DNA superenovelado, o que possibilita o seu desenovelamento, resultando numa estrutura circular. Esta forma do DNA plasmidial é a que apresenta o maior volume e, portanto, a menor migração na eletroforese. Quando a clivagem ocorre concomitantemente nas duas fitas da dupla hélice do DNA, e sendo estas clivagens próximas uma da outra, a forma circular é transformada na forma linear. O seu volume é intermediário entre o da forma superenovelada e o da forma circular, resultando numa migração intermediária (KIRIN, 2004).

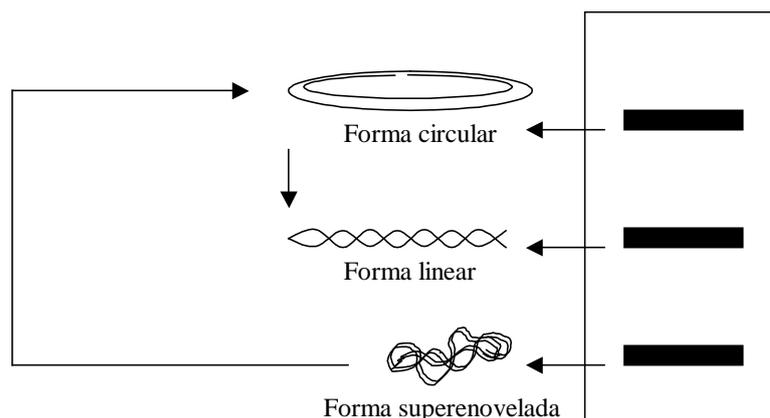


Figura 6. Desenho esquemático mostrando as três formas do DNA plasmidial. À direita ilustra-se o padrão de migração de cada espécie em um experimento de eletroforese em gel de agarose.

Os complexos de cobre têm se mostrado altamente eficientes na mimetização da atividade das nucleases naturais. Como exemplo tem-se o complexo $[\text{Cu}_2^{\text{III}}(\text{tpbpd})(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ClO}_4)_4$, onde tpbpd= tetrapiridil bifenilenediamina, (Figura 7) o qual foi avaliado quanto à sua eficiência em clivar a fita do DNA.

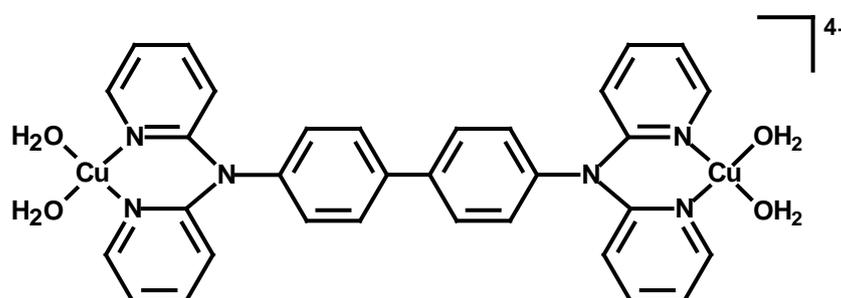


Figura 7. Estrutura para o complexo $[\text{Cu}_2^{\text{III}}(\text{tpbpd})(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ClO}_4)_4$ (UMA et al, 2006).

Foi investigada a interação entre este complexo e o DNA de timo de bezerro (CT DNA) através da técnica de espectroscopia eletrônica (Figura 8). Foram observadas mudanças espectrais com o acréscimo gradativo de DNA em uma solução contendo 20 $\mu\text{mol/L}$ de solução do complexo. Uma apreciável mudança na intensidade da banda referente à transferência de carga em 330 nm é observada, na presença do DNA. Dois pontos isobésticos foram observados em 357 e 372 nm. Essas mudanças no espectro podem indicar a substituição de moléculas de solvente por moléculas de DNA, sendo este o primeiro critério que evidencia a clivagem hidrolítica do DNA.

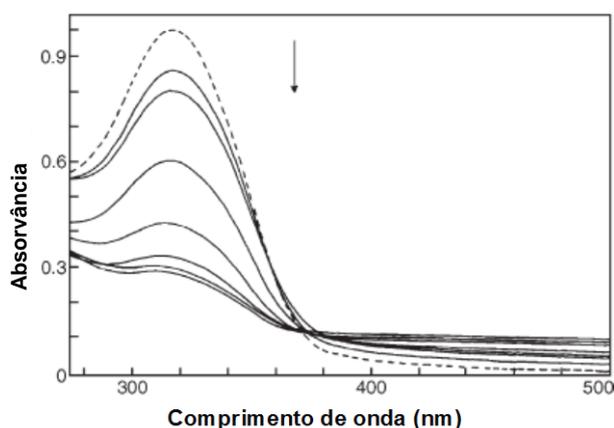


Figura 8. Espectro de absorção para o complexo $[\text{Cu}_2^{\text{III}}(\text{tpbpd})(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ClO}_4)_4$ ($20 \mu\text{mol/L}$) na ausência (----) e presença (—), em várias concentrações, de CT DNA ($10\text{--}100 \mu\text{mol/L}$) (UMA et al, 2006).

A partir destes dados, foi investigada a habilidade do complexo em clivar o DNA através da técnica de eletroforese em gel de agarose, empregando-se várias concentrações do complexo e vários tempos de corrida (Figura 9). Este estudo mostrou que, na presença do complexo, ocorre a clivagem da forma superenovelada (forma I) para as formas nicada ou circular (forma II) e linear (forma III).

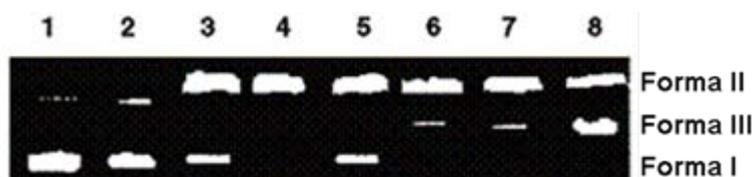


Figura 9. Clivagem do pBR322 DNA ($200 \mu\text{mol/L}$) em diferentes tempos e concentrações do complexo $[\text{Cu}_2^{\text{III}}(\text{tpbpd})(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ClO}_4)_4$ em solução tampão Tris–NaCl (pH 7,5). **Linha 1:** DNA controle; **linhas 2–4:** DNA + complexo ($50 \mu\text{mol/L}$) para 30, 60 e 90 min, respectivamente; **linhas 5, 6:** DNA + complexo ($100 \mu\text{mol/L}$) para 10 e 20 min, respectivamente; **linhas 7, 8:** DNA + controle ($150 \mu\text{mol/L}$) para 4 e 8 min, respectivamente (UMA et al, 2006).

A partir destes estudos foram deduzidas as constantes de velocidade de clivagem para as várias concentrações empregadas do complexo (Tabela 1) (UMA et al, 2006).

Tabela 1. Constantes de velocidade para a degradação da forma I do DNA plasmidial pelo complexo $[\text{Cu}_2^{\text{II/III}}(\text{tpbpd})(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ClO}_4)_4$ (UMA et al, 2006).

Concentração do complexo $[\text{Cu}_2^{\text{II/III}}(\text{tpbpd})(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ClO}_4)_4$, em $\mu\text{mol/L}$	Constante da velocidade de degradação do DNA plasmidial (10^{-3} s^{-1})
50	0,28
75	0,60
100	0,89
125	1,3
150	1,8
175	1,5
200	0,90

A comparação entre o valor encontrado para o valor da constante de velocidade de clivagem com os valores obtidos para outros complexos de cobre, os quais clivam o DNA hidroliticamente (SISSI et al, 2005; IULIIS et al, 2000), indica que este complexo esteja promovendo a clivagem hidrolítica da fita do DNA.

Tonde e colaboradores investigaram o potencial de clivagem de três complexos de cobre, os quais possuem ligantes similares (Figura 10).

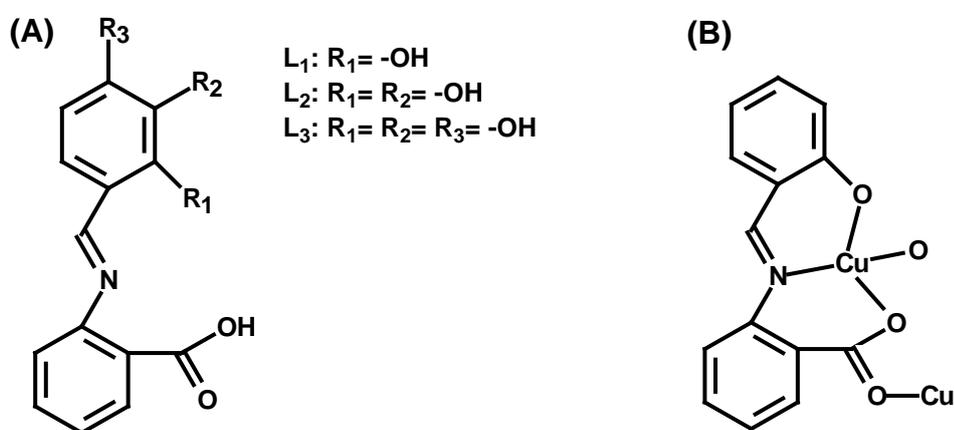


Figura 10. (A) Estrutura para os ligantes L_1 - L_3 ; (B) ZORTEP para o complexo $[\text{CuL}_1]_n$ (TONDE et al, 2005).

O estudo de clivagem de DNA foi realizado utilizando o DNA plasmidial, em condições aeróbicas. Os resultados mostrados na Figura 11 e Tabela 2 indicam que os complexos CuL_2 e CuL_3 são mais eficazes na clivagem do DNA em comparação ao complexo CuL_1 (linhas 2, 3 e 4).



Figura 11. Eletroforese em gel de agarose (1%) mostrando os resultados de clivagem do DNA plasmidial promovida pelos complexos (CuL₁–CuL₃). Condições: DNA (0,3 µg); CuL₁, CuL₂, CuL₃ (500 µmol/L) em DMF (2 µL); Volume total: 10 µL; Tampão: TBE, pH 8,2; Tempo de incubação: 30 min/37°C. **Linha 1:** DNA controle; **Linha 2:** DNA + CuL₁; **Linha 3:** DNA + CuL₂; **Linha 4:** DNA + CuL₃ (TONDE et al, 2006).

Tabela 2. Comparação da eficiência de clivagem do DNA plasmidial (pBR322) promovida pelos complexos CuL₁, CuL₂ e CuL₃ (TONDE et al, 2006).

Linha	Condições	Forma (%)		
		I	II	III
1	DNA controle	70,8	23,6	5,6
2	DNA + CuL ₁	61,5	29,0	8,5
3	DNA + CuL ₂	57,2	34,9	6,5
4	DNA + CuL ₃	6,2	81,1	12,7

A possível formação de radicais livres foi investigada utilizando como indicador o corante rodamina B. Este experimento foi realizado incubando-se a rodamina B (10 µmol/L) em presença dos complexos CuL₂ e CuL₃ (100 µmol/L), sendo monitorada a absorvância em 552 nm, onde a degradação do corante fornece, de forma direta, a concentração de radicais hidroxila contidos na mistura. Como controle positivo foi realizado o experimento do corante com FeCl₃+H₂O₂ (reação de Fenton), em condições anaeróbicas resultando no decréscimo da absorvância, indicando a presença de radicais hidroxila. Como não foram observadas mudanças na absorvância da rodamina B com a adição dos complexos, constatou-se a não formação de radicais pelos complexos, podendo, assim, sugerir que a clivagem do DNA promovida por estes complexos segue um mecanismo hidrolítico (TONDE et al, 2006).

1.3. Motivação para o desenvolvimento de nucleases sintéticas: desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento do câncer

A maioria dos casos de câncer (aproximadamente 80%) estão relacionados ao meio ambiente, no qual encontramos um grande número de fatores de risco. Além disso, os fatores de risco também podem ser hereditários. As células tumorais surgem quando ocorre alterações em genes especiais, denominados protooncogêneses, que, a princípio, são inativos. Quando ativados, estes genes transformam-se em oncogêneses, responsáveis pela transformação das células normais em cancerosas. À medida que as células cancerosas vão substituindo as normais, os tecidos invadidos perdem suas funções (SPENCE, 2001; CHABNER, 1996).

Os principais tipos de tratamento para o câncer são a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia. A quimioterapia tem como meta a destruição das células tumorais, preservando as normais. No entanto, a maioria dos agentes quimioterápicos lesa tanto células cancerosas como as normais, já que estas drogas atuam de forma não-específica. As células normais que mais sofrem com os quimioterápicos são as de crescimento rápido, como as capilares, as gastrointestinais e as do sistema imunológico, resultando em efeitos colaterais, tais como náuseas, perda de cabelo e maior sensibilidade à infecções (MACHADO, 2000; SALMONM, 1998; OLIVEIRA, 2002).

O recente desenvolvimento de quimioterápicos tem como objetivo promover a morte de células cancerosas por apoptose. Esta estratégia está relacionada à adição de agentes que afetem o ciclo celular e, conseqüentemente, inibam a proliferação destas células. Observou-se que a apoptose ocorre espontaneamente em células tumorais, incentivando estudos os quais confirmaram que a maioria dos agentes quimioterápicos levam à morte celular por apoptose, o que incentivou a procura de novas drogas que promovam especificamente a morte celular por este mecanismo (HORWICH, 1989).

O interesse nos complexos metálicos para o tratamento do câncer surgiu a partir do grande sucesso da cisplatina como uma droga eficiente no tratamento de tumores de testículo e ovário (FRICKER, 1994). Ao se tratar células e tecidos com a cisplatina pode-se observar, simultaneamente, os dois tipos de morte celular, a apoptose e a necrose (PESTELL, 2000), sendo a apoptose a principal forma de

morte celular resultante da citotoxicidade induzida pela cisplatina e seus análogos. A indução de apoptose pela cisplatina parece estar associada principalmente a duas proteínas, a p53 e a p73, que induzem o bloqueio do ciclo celular e resulta na apoptose como resposta a danos no DNA celular (JORDAN, 2000). Adicionalmente, estudos recentes sugerem que a proteína p53 seja uma das principais proteínas reguladoras da apoptose, capaz de regular este processo pela interação com várias moléculas que compõem as diferentes vias de sinalização da apoptose (JOHNSTONE, 2002).

Um dos grandes problemas na utilização clínica da cisplatina e de seus análogos (carboplatina, oxaliplatina) (Figura 12) é o surgimento de tumores resistentes, mesmo cânceres sensíveis à cisplatina podem desenvolver resistência durante o tratamento (GALANSKI, 2003; JAKUPEC, 2003). Os possíveis mecanismos de quimioresistência à cisplatina estão associados à diminuição do acúmulo de droga intracelular, aumento da inativação da droga pelas metalotioninas e glutationas, aumento da atividade de reparo do DNA danificado e alteração da expressão oncogênese e de proteínas reguladoras. Além disso, outro fator indesejável na terapia com a cisplatina são os efeitos colaterais, que incluem a toxicidade renal e gastrointestinal, neuropatia periférica e ototoxicidade (BOULIKAS, 2003). Assim, estes fatores justificam a busca por novas drogas com significativa atividade antitumoral e com reduzidos efeitos colaterais.

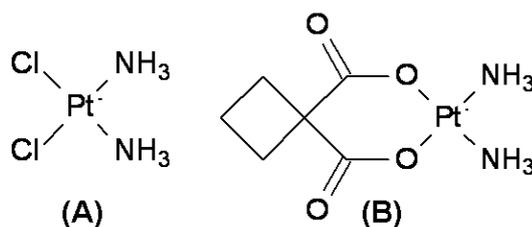


Figura 12. Estrutura da (a) Cisplatina e (b) Carboplatina.

A comprovação da eficácia da hidrólise do DNA por compostos metálicos motiva a realização de novos experimentos frente a sistemas mais complexos, como por exemplo, células cancerígenas, tanto *in vitro* como *in vivo*. Compostos de rutênio, como $\text{cis-}[\text{Cl}_2(\text{NH}_3)_4\text{Ru(III)}]\text{Cl}_2$ e $(\text{Him})[\text{trans-}[(\text{Im})_2\text{Cl}_4\text{Ru(III)}]]$ (Him= 1H-imidazol e Im= imidazol), são exemplos de complexos que permitiram estabelecer uma relação entre interação com o DNA e ação citotóxica. Ambos os complexos induzem a formação de espécies reativas de oxigênio em células de tumor colon-

retal causando a quebra da dupla fita do DNA. Por outro lado, complexos de Ru(III) e Ru(IV) com EDTA (ácido etilenodiaminatetraacético) têm apresentado atividade anticancerígena, aparentemente sem ligação direta ao DNA (ROJAS et al., 1999).

Como exemplo da atividade citotóxica induzida por complexos de cobre temos o estudo realizado por Thati e colaboradores, os quais investigaram a atividade do complexo $[\text{Cu}(\text{cdoa})(\text{phen})_2]$ e dos ligantes cdoaH_2 e phen , frente às linhagens de células humanas tumorais e não-tumorais, sendo A-498 (célula de tumor renal), Hep-G2 (célula de tumor hepático), HK-2 (célula do túbulo proximal) e Chang (célula saudável hepática). Os resultados obtidos mostraram que os complexos de cobre apresentaram uma maior atividade citotóxica que os ligantes, com indução de morte celular por apoptose e necrose. As células tumorais apresentaram uma maior sensibilidade aos compostos, sendo a atividade dos mesmos seis vezes maior que a da cisplatina. Além disso, o complexo diminuiu a velocidade de síntese do DNA, indicando que este pode estar interagindo com o DNA e alterando o seu ciclo celular (THATI et al, 2007).

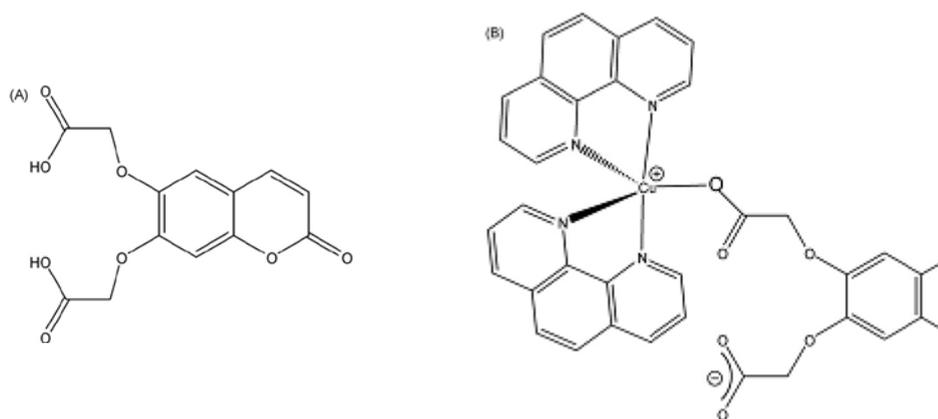


Figura 13. Estrutura **(A)** do ligante $[\text{cdoaH}_2]$ e **(B)** do complexo $[\text{Cu}(\text{cdoa})(\text{phen})_2]$ (THATI et al, 2007).

Puszko e colaboradores investigaram a atividade citotóxica in vitro de sete complexos de cobre sintetizados a partir do ligante N-óxido 4-nitropiridina e seus derivados metílicos, utilizando-se as linhagens celulares humanas: MCFG-7 (câncer de mama), A 549 (câncer de pulmão) e SW 707 (adenocarcinoma de cólon).

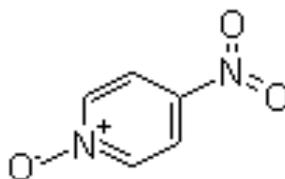


Figura 14. Estrutura para o ligante N-óxido 4-nitropiridina (PUSZKO et al, 2007).

O resultado deste estudo (Tabela 3) indicou que, de forma geral, o acréscimo de grupos metil na estrutura do ligante N-óxido 4-nitropiridina, causa um decréscimo na atividade citotóxica do respectivo complexo de cobre. O complexo 6 (Tabela 3), o qual contém dois grupos metil em posição orto em relação ao $-NO_2$, apresenta-se inativo frente às três células estudadas, o que pode estar relacionado a mudanças na hidrofobia frente a esta biomolécula (PUSZKO et al, 2007).

Tabela 3. Valores de IC_{50} para os complexos de cobre, frente às células MCFG-7, A549 e SW707 (PUSZKO et al, 2007).

Complexo	MCF-7	A 549	SW 707
0 [Cu(npn ^a) ₂ Cl ₂ .2H ₂ O]	4,51	31,01	26,25
1 [Cu(2-mnnp ^b) ₂ Cl ₂]	6,31	28,80	35,26
2 [Cu ₂ (3-mnnp ^b) ₂ Cl ₄]	30,84	22,62	32,57
3 [Cu ₂ (2,3-dmnpn ^c) ₂ Cl ₄]	37,45	33,21	42,01
4 [Cu(2,5-dmnpn ^c) ₂ Cl ₂]	33,63	24,94	29,26
5 [Cu(2,6-dmnpn ^c) ₂ Cl ₂]	28,75	27,07	32,26
6 [Cu(3,5-dmnpn ^c) ₂ Cl ₂]	Inativo	Inativo	Inativo
7 [Cu(2,3,6-tmnpn ^d) ₂ Cl ₂]	75,37	60,21	100,00

a) npn= N-óxido 4-nitropiridina; b) mnnp= N-óxido metil 4-nitropiridina; c) dmnpn= N-óxido dimetil 4-nitropiridina; d) tmnpn= N-óxido trimetil 4-nitropiridina.

Até o momento, tem-se o conhecimento dos estudos da atividade citotóxica de alguns complexos de cobre. Estes são de extrema importância na busca de novos fármacos para o tratamento do câncer. No entanto, com base nos resultados obtidos até o momento, ainda não é possível estabelecer uma correlação entre a atividade de nuclease sintética e citotóxica, já que pouco se sabe sobre o modo de ação destes complexos metálicos frente a células tumorais. Assim sendo, o

desenvolvimento de novos complexos de cobre e o estudo da suas atividades de nuclease sintética e citotóxica é de interesse, pois permitirá a compreensão de importantes questões relacionadas ao mecanismo de morte celular, o que está intimamente associada à cura de doenças como o câncer.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Sintetizar compostos de coordenação de cobre, caracterizá-los por diversas técnicas de análise (caracterização espectroscópica, eletroquímica, estrutural, magnética e espectrométrica) e avaliar a atividade destes compostos frente ao DNA e a células tumorais.

2.2. Objetivos específicos

- Sintetizar ligantes polidentados N,O-doadores que permitam ao metal apresentar ambiente de coordenação insaturado ou contendo ligantes lábeis. Neste projeto, é proposta a síntese de oito ligantes:

L₁ = bis-(2-piridilmetil)amina;

L₂ = (2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina;

L₃ = 1-cloro-3-[(1-hidroxietil)(piridil-2-il)amino]propan-2-ol;

L₄ = 1[(piridina-2-il-metil)-amino]-propan-2-ol;

L₅ = 3[(2-hidroxietil)(2-metilpiridil)amino]-1-cloro-propan-2-ol;

L₆ = 2-[piridil-(2-il-metil)amino]etanol;

L₇ = N,N-bis-(piridil-(2-il-metil))[(3-cloro)(2-hidroxi)]propilamina;

L₈ = N-(2-hidroxibenzil)-N-(2-piridilmetil))[(3-cloro)(2-hidroxi)]propilamina.

- Caracterizar os ligantes sintetizados através de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono e espectroscopia de infravermelho;

- Caracterizar da forma mais completa possível os complexos obtidos, utilizando-se as seguintes técnicas: espectroscopias de infravermelho, eletrônica, condutivimetria, voltametria cíclica, análise elementar, difração de raios X e espectrometria de massas com ionização por *electrospray*. A investigação utilizando uma vasta variedade de técnicas tem por meta entender o comportamento físico-químico e estrutural do cobre quando complexado com os ligantes propostos e inferir como a mudança sistemática dos grupos coordenantes presentes nos ligantes influencia nas

propriedades dos complexos. Para o desenvolvimento deste projeto, contamos com a colaboração dos seguintes pesquisadores: Adailton João Bortoluzzi (DQ-UFSC) e Manfredo Hörner (DQ-UFSM)- caracterização por difração de raios X de monocristal), Marcos N. Eberlin (Laboratório ThoMSon- Unicamp, caracterização por espectrometria de massas com ionização por *electrospray* ESI-(+)-MS). As demais caracterizações (espectroscopias de infravermelho, eletrônica, caracterização eletroquímica, caracterização por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono e medidas de condutividade foram realizadas no LCQUI/UENF);

- Avaliar a atividade de nuclease dos compostos obtidos frente ao DNA plasmidial através da análise de modificações conformacionais ou topológicas decorrentes de clivagens, por mobilidade eletroforética. Este estudo foi realizado sob orientação do Prof. Milton M. Kanashiro (LBR/CBB/UENF);

- Investigar a citotoxicidade *in vitro* dos compostos sintetizados frente a células tumorais. Este estudo foi coordenado pelo Prof. Milton M. Kanashiro (LBR/CBB/UENF);

- Avaliar a relação entre a atividade biológica e a estrutura dos complexos sob investigação (busca de correlações estrutura/atividade).

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Técnicas empregadas

As reações de síntese dos ligantes e dos complexos foram realizadas utilizando-se solventes de grau PA e reagentes de fontes comerciais (Aldrich, Acros, Vetec, Synth e Merck), sem prévia purificação. As reações orgânicas foram acompanhadas por análise cromatográfica em camada delgada (TLC) (sílica gel 60 F₂₅₄ – Merck), no solvente adequado. 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 foi utilizado evaporador rotatório marca Fisatom.

3.1.1. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os compostos orgânicos foram analisados por ressonância magnética nuclear de carbono e hidrogênio, os quais foram registrados em um espectrômetro Jeol modelo Eclipse 400+, operando a 400 MHz para ¹H e 100 MHz para ¹³C, utilizando-se clorofórmio ou metanol deuterado como solventes. As soluções foram preparadas a partir de 10-25 mg de amostra, em 550 µL de solvente em tubos de 5 mm com TMS (tetrametilsilano) como referência interna.

3.1.2. Espectroscopia de infravermelho

As análises de infravermelho dos compostos orgânicos e inorgânicos foram realizadas utilizando-se um espectrômetro de infravermelho Shimadzu FT IR 8300. Os compostos analisados na forma de pastilhas de KBr, sendo que os compostos orgânicos (na forma de óleo) foram previamente dissolvidos em clorofórmio. Esta solução foi adicionada sobre a pastilha de KBr e a análise foi realizada após a evaporação do solvente.

3.1.3. Análise elementar

Os complexos foram caracterizados em um analisador de CHN Perkin Elmer 2400, no Departamento de Química da UFSC.

3.1.4. Difração de raios X

Os dados foram coletados com um difratômetro Enraf-Nonious CAD4 a temperatura ambiente pelo Prof. Adailton J. Bortoluzzi (Departamento de Química da UFSC) e, pelo Prof. Manfredo Hörner (DQ-UFSM), em um Difratômetro Nonius Kappa-CCD dotado de detector de área e radiação Mo K(alfa). As estruturas foram resolvidas por métodos diretos e refinados usando os programas SIR97 e SHELXL97.

3.1.5. Condutivimetria

As medidas de condutividade foram obtidas em um condutímetro Biocristal. Utilizou-se solventes em grau espectroscópico e concentração de 1 mmol.dm³ das espécies analisadas. As medidas foram realizadas a 25°C.

3.1.6. Espectroscopia eletrônica

Os espectros eletrônicos (200-1100 nm) foram obtidos em um espectrômetro de UV-Vis Shimadzu 1601, acoplado a um computador. As leituras foram realizadas em cubetas de quartzo com caminho óptico de 1 cm, utilizando solventes de grau espectroscópico.

3.1.7. Espectrometria de massas com ionização por *electrospray* (ESI-(+)-MS)

Os espectros de massas foram obtidos empregando-se um espectrômetro de massas Q-TOF (Micromass, Manchester, UK), no Laboratório ThoMSon, no IQ/Unicamp, em virtude de colaboração com o Prof. Marcos N. Eberlin. A técnica de ionização utilizada foi a de ionização por *electrospray*, em modo positivo (ESI-(+)-MS). Condições empregadas: temperatura da fonte: 80°C, temperatura de dessolvação: 80°C, voltagem: 40V, sendo os complexos de cobre diluídos em metanol e água (1:1).

3.1.8. Eletroquímica

Os voltamogramas cíclicos foram obtidos em um potenciostato/galvanostato Autolab PGSTAT 10. Nos experimentos foi utilizada uma célula eletrolítica com sistema de três eletrodos, sendo: 1- Eletrodo de trabalho: eletrodo de carbono vítreo; 2- Eletrodo auxiliar: eletrodo de platina; 3- Eletrodo de pseudo-referência: fio de platina (BOTT, 1995). Para o caso do complexo C₁, o eletrodo de Ag/AgCl foi utilizado como referência. Os complexos foram dissolvidos em solvente de grau espectroscópico (acetonitrila, dimetilformamida, dimetilsulfóxido) ou em água desionizada. A esta solução foi adicionado perclorato de lítio 0,1 mol/L (LiClO₄) como eletrólito suporte, sendo o experimento realizado em atmosfera de argônio, à temperatura ambiente. Para monitorar o eletrodo de referência, foi utilizado ferrocianeto de potássio (para o complexo C₁) ou ferroceno (para os demais complexos) como padrão interno.

3.1.9. Microscopia de fluorescência

A microscopia de fluorescência foi empregada para avaliar a atividade antitumoral dos complexos de cobre frente às células leucêmicas humanas. Estas foram avaliadas em microscópio de fluorescência (Axioplan – Carl Zeiss), sob o aumento de 400x, discriminando-se as células apoptóticas, necróticas e normais.

3.2. Sínteses orgânicas

Neste item serão apresentadas as rotas sintéticas dos pró-ligantes e de seus respectivos precursores. Os pró-ligantes sintetizados foram utilizados na obtenção dos complexos de cobre(II), os quais serão relatados no item a seguir.

3.2.1. Síntese do 1[(piridina-2-ilmetil)-amino]-propan-2-ol (L₁)

A síntese do precursor L₁ foi realizada através de modificações da rota sintética previamente descrita na literatura (GUIEU et al., 2004).

O precursor foi sintetizado a partir da condensação entre 2-piridincarboxialdeído (5,0 mL; 52,3 mmol) e 1-amino-propan-2-ol (4,1 mL; 52,3 mmol), em 50 mL de metanol. A solução foi agitada magneticamente por 2 horas e a seguir foi adicionado NaBH₄ (2,0 g; 52,3 mmol) em pequenas porções, sob banho de gelo. Deixou-se reagir por mais 2 horas. Após este período foi adicionado 50 mL de água destilada e a solução foi concentrada em um evaporador rotatório à 50°C até cerca de 20 mL. Foram feitas duas extrações com diclorometano (20 mL cada). À fase orgânica foi adicionado MgSO₄, a qual ficou em repouso por 15 minutos. A solução foi filtrada e o solvente foi removido num evaporador rotatório a 50 °C, resultando num óleo amarelo bem claro. Após uma semana na geladeira, o óleo deu origem a um sólido branco. Rendimento: 6,2 g; 71%.

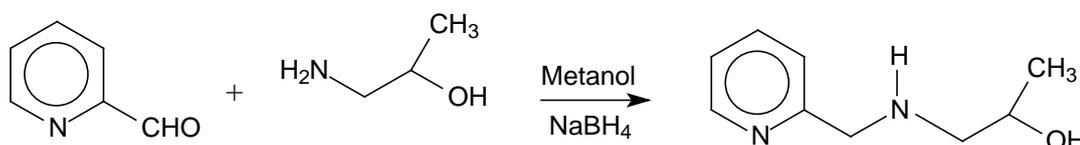


Figura 15. Proposta de rota sintética para o precursor L₁.

3.2.2. Síntese do 1-cloro-3-[(1-hidroxietil)(piridil-2-il)amino]propan-2-ol (L₂)

O pró-ligante L₂ foi sintetizado a partir da reação entre a amina secundária 1[(piridina-2-ilmetil)-amino]-propan-2-ol (L₁) (3,0 g; 18,1 mmol) e epícloridrina (2,2

mL; 27,1 mmol), em 40 mL de metanol. A solução foi agitada por 48 horas, resultando em uma solução de coloração castanha-escura. O solvente foi removido num rotaevaporador à 50°C e o óleo resultante foi dissolvido em diclorometano (50 mL) e extraído com sucessivas porções (50 mL cada) de solução “brine” (solução saturada de NaCl com pequena quantidade de NaHCO₃), até que a fase aquosa se apresentasse incolor. À fase orgânica foi adicionado MgSO₄ anidro. Após 15 minutos a solução foi filtrada e o solvente foi removido num evaporador rotatório à 50° C, resultando num óleo castanho. Rendimento: 4,7 g; 56%.

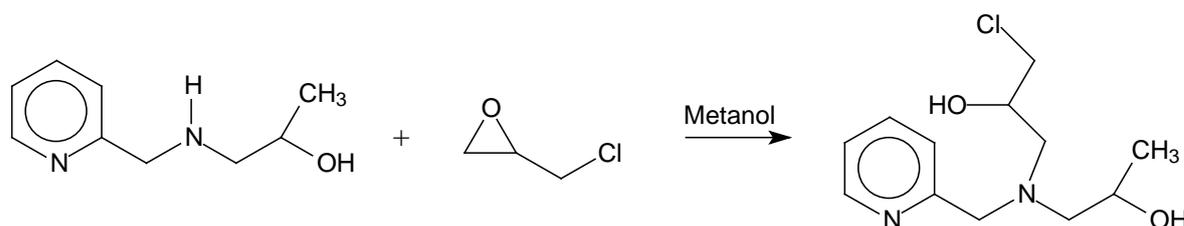


Figura 16. Proposta de rota sintética para o pró-ligante L₂.

3.2.3. Síntese do 2-[piridil-(2-il-metil)amino]etanol (L₃)

O precursor L₃ foi sintetizado a partir da condensação entre 2-carboxipiridilaldeído (5,0 mL; 52,3 mmol) e 2-amino-etanol (3,2 mL; 52,3 mmol), em 50 mL de metanol, utilizando a rota sintética previamente descrita na literatura (STRIENGLER E DITTEL, 2005). Rendimento: 5,2 g; 65%.

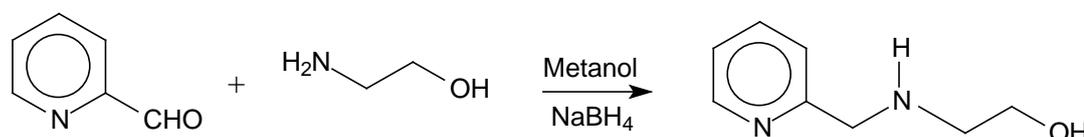


Figura 17. Proposta de rota sintética para o precursor L₃.

3.2.4. Síntese do 3[(2-hidroxietil)(2-metilpiridil)amino]-1-cloro-propan-2-ol (L₄)

O pró-ligante L₄ foi sintetizado a partir da reação entre a amina secundária 2-[piridil-(2-il-metil)amino]etanol (L₃) (2,5 g; 16,4 mmol) e epicloridrina (1,9 mL; 16,4

mmol). Os reagentes foram agitados por 48 horas, em metanol (40 mL) resultando numa solução de coloração verde-escura. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (eluente: metanol). O solvente foi removido num evaporador rotatório à 50°C e o óleo resultante foi dissolvido em diclorometano (50 mL) e extraído com sucessivas porções (50 mL cada) de solução “brine” (solução saturada de NaCl com pequena quantidade de NaHCO₃), até que a fase aquosa estivesse incolor. À fase orgânica foi acrescentado MgSO₄ anidro. Após cerca de 15 minutos a solução foi filtrada e o solvente foi removido num evaporador rotatório à 50° C, resultando em um óleo laranja. Rendimento: 1,5 g; 38%.

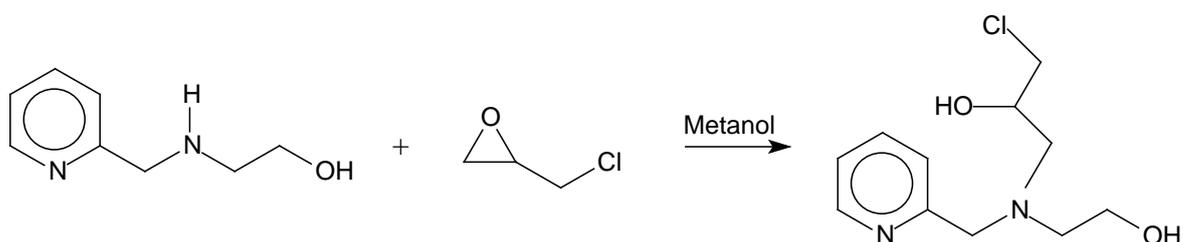


Figura 18. Proposta de rota sintética para o pró-ligante L₄.

3.2.5. Síntese do bis-(2-piridilmetil)amina (L₅)

A síntese do precursor L₅ foi realizada através de modificações da rota sintética descrita previamente na literatura (NEVES et al., 1995).

O precursor foi sintetizado a partir da reação de condensação entre 2-(aminometil)piridina (5,5 mL; 52,3 mmol) e 2-carboxipiridiladeído (5,5 mL; 52,3 mmol), em 40 mL de metanol. Após 1 hora de reação foi adicionado, paulatinamente, quantidade equimolar de borohidreto de sódio (2,0 g; 52,3 mmol), sob banho de gelo. Após 24 horas, sob banho de gelo, HCl concentrado foi adicionado até que a solução atingisse pH 2. A solução tornou-se alaranjada e verificou-se a formação de um precipitado branco (NaCl). A reação foi agitada magneticamente por mais 24 horas. A solução foi então concentrada no evaporador rotatório a 50°C. O óleo obtido foi solubilizado em água destilada e, em seguida, foram realizadas sucessivas extrações com diclorometano, até que a fase orgânica se apresentasse incolor, sendo esta descartada. À fase aquosa foi adicionado lentamente, sob agitação vigorosa, Na₂CO₃ até que a solução atingisse pH 10. Esta

solução foi novamente submetida à extrações com diclorometano, até que a fase orgânica mostrar-se incolor. À fase orgânica foi adicionado MgSO_4 anidro, sendo a solução filtrada e concentrada no evaporador rotatório a 50°C , obtendo-se um óleo de coloração castanha-avermelhada. A análise por cromatografia de camada delgada, utilizando-se metanol como eluente, revelou a presença de um único produto. Rendimento: 8,3 g; 80%.

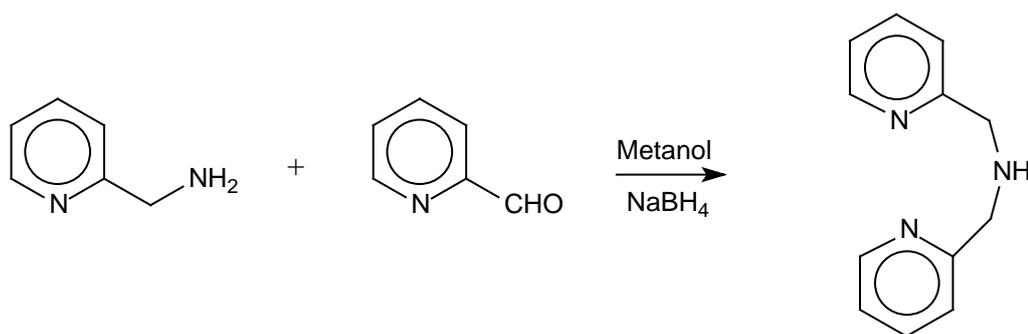


Figura 19. Proposta de rota sintética para o precursor L_5 .

3.2.6. Síntese do N,N-bis-(piridil-(2-il-metil))[(3-cloro)(2-hidroxi)]propilamina (L_6)

O pró-ligante L_6 foi sintetizado a partir da reação entre a amina secundária bis-(2-piridilmetil) amina (9,2 g; 46,1 mmol) e epícloridrina (utilizando-se um excesso de 10%) (4,7 g; 50,7 mmol), utilizando a rota sintética descrita na literatura (HORN Jr et al., 2005). Rendimento: 4,7 g; 35%.

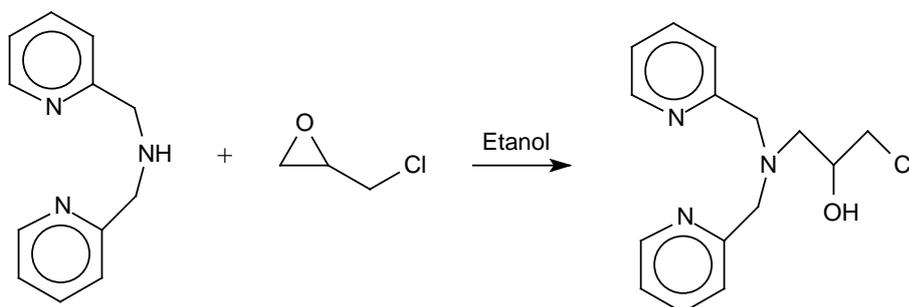


Figura 20. Proposta de rota sintética para o pró-ligante L_6 .

3.2.7. Síntese do (2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina (L₇)

O precursor L₇ foi sintetizado a partir da reação de condensação entre 2-(aminometil)piridina (3,0 mL; 28,5 mmol) e salicilaldeído 3,0 mL; 28,5 mmol), em 40 mL de metanol, utilizando a rota sintética previamente descrita na literatura (NEVES et al., 1993). Rendimento: 4,4 g; 72%.

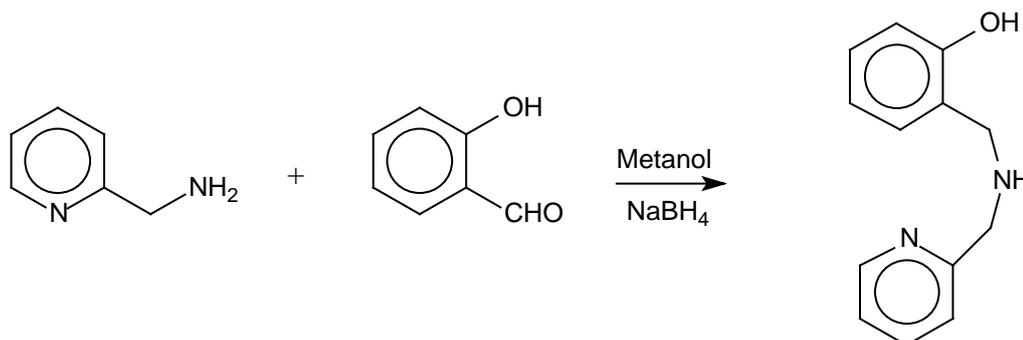


Figura 21. Proposta de rota sintética para o precursor L₇.

3.2.8. Síntese do N-(2-hidroxibenzil)-N-(2-piridilmetil)[(3-cloro)(2-hidroxi)]propilamina (L₈)

O pró-ligante L₈ foi sintetizado a partir da reação entre a amina secundária (2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina (3,9 g; 18,0 mmol) e epiclorigrina (2,1 mL; 27,0 mmol) em solução etanólica (50 mL), utilizando a rota sintética previamente descrita na literatura (HORN Jr et al., 2000). Rendimento: 4,42 g; 80 %.

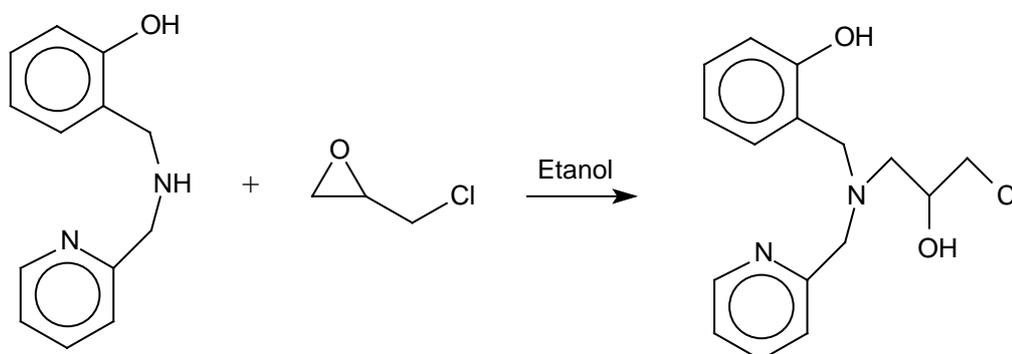


Figura 22. Proposta de rota sintética para o pró-ligante L₈.

3.3. Sínteses Inorgânicas

Neste item serão apresentadas as sínteses dos complexos de cobre (II).

3.3.1. Síntese do $[\text{Cu}(\text{1}[(\text{piridina-2-il-metil})\text{-amino}]\text{-propan-2-ol})(\text{Cl}_2)].\text{CH}_3\text{OH}$ (C_1)

O pró-ligante (1[(piridina-2-il-metil)-amino]-propan-2-ol) (L_1) (0,2 g; 1,0 mmol) foi solubilizado em 20 mL de isopropanol. A seguir, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,2 g; 1,0 mmol) foi adicionado, sob agitação magnética, resultando numa solução de coloração verde. Após alguns segundos observou-se a formação de um precipitado de coloração azul-clara. Deixou-se reagir por mais 30 minutos, sob agitação e à temperatura ambiente. Foi feita uma filtração a vácuo resultando num pó muito fino de coloração azul-clara. Após seco, este produto foi dissolvido em metanol suficiente para sua dissolução e, em seguida, adicionou-se isopropanol, na proporção (1:1). Após uma semana, houve a formação de cristais azuis, os quais foram cuidadosamente separados. Rendimento: 217,0 mg; 73%.

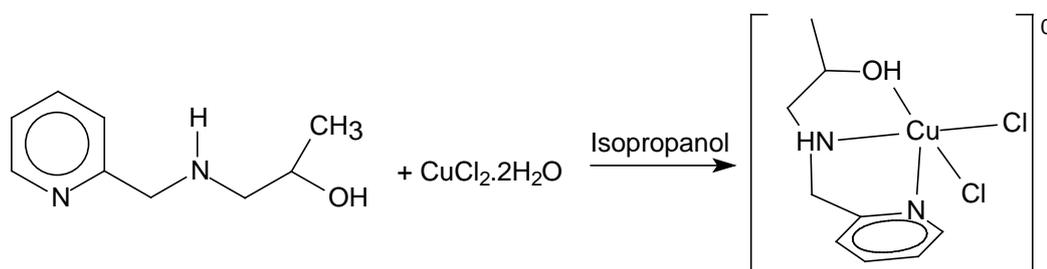


Figura 23. Proposta de complexo mononuclear de cobre (II) obtido com o pró-ligante L_1 .

3.3.2. Síntese do $[\text{Cu}(\text{2}[\text{piridil}-(2\text{-il-metil})\text{amino}]\text{etanol})(\text{Cl}_2)]$ (C_3)

Reagiu-se uma solução metanólica contendo o pró-ligante 2-[piridil-(2-il-metil)amino]etanol (L_3) (0,3 g; 2,0 mmol) e uma solução metanólica contendo $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,3 g; 2,0 mmol), resultando em uma solução azul. A solução foi aquecida à 50°C por 30 minutos. Esta foi então deixada em repouso. Após uma semana, cristais azuis formaram-se na solução, os quais foram cuidadosamente separados. Rendimento: 214,1 mg; 37%.

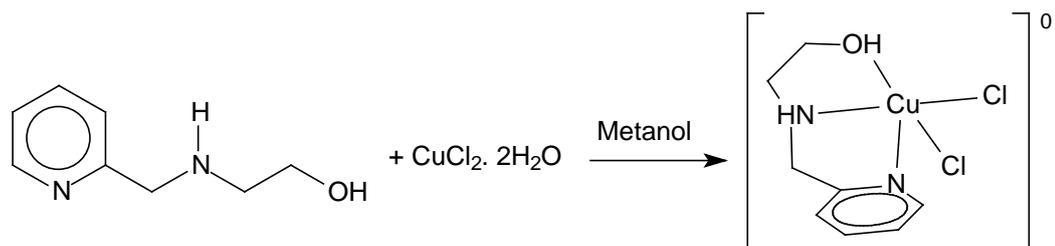


Figura 24. Proposta de complexo mononuclear de cobre (II) obtido com o pró-ligante L₃.

3.3.3. Síntese do [Cu(3[(2-hidroxietil)(2-metilpiridil)amino]-1-cloro-propan-2-ol)(Cl)]ClO₄·H₂O (C₄)

Em contradição aos demais complexos deste trabalho, não foi possível obter um complexo de cobre(II) com ligante L₄ possuindo o íon cloreto como contra-íon, apesar das inúmeras tentativas, utilizando-se vários procedimentos de síntese distintos. Desta forma, utilizou-se o íon perclorato para estabilizar a complexação do cobre(II) com o ligante L₄.

À uma solução (60 mL de isopropanol) do pró-ligante (3[(2-hidroxietil)(2-metilpiridil)amino]-1-cloro-propan-2-ol) (L₄) (1,0 g; 4,0 mmol), foi adicionado perclorato de lítio (0,4 g; 4,0 mmol) e uma solução metanólica (7 mL) de CuCl₂·2H₂O (0,7 g; 4,0 mmol), resultando numa solução de coloração verde e na formação imediata de um precipitado de mesma coloração. A reação foi refluxada durante 1 hora dissolvendo-se, desta forma o precipitado. A solução resultante foi deixada em repouso e após 3 semanas houve a formação de cristais azuis que foram cuidadosamente separados. Rendimento: 498,1 mg; 27%.

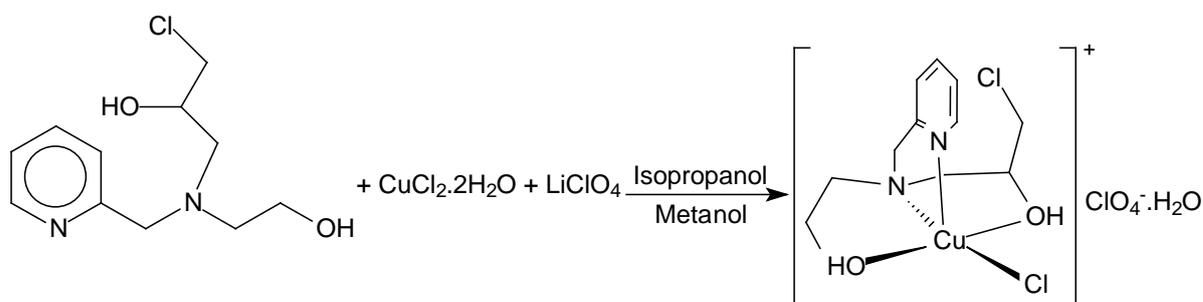


Figura 25. Proposta de estrutura para um complexo mononuclear de cobre (II) obtido com o pró-ligante L₄.

3.3.4. Síntese do [Cu(bis-(2-piridilmetil)amina)(Cl₂)].CH₃OH (C₅)

A síntese do complexo C₅ foi realizada através de modificações da rota sintética previamente descrita na literatura (CHOI et al, 2003).

Reagiu-se uma solução metanólica (15 mL) contendo o pró-ligante bis-(2-piridilmetil) amina (L₅) (0,4 g; 2,0 mmol) e uma solução metanólica (20 mL) contendo CuCl₂.2H₂O (0,3 g; 2,0 mmol), resultando em uma solução de coloração azul intensa. A solução foi refluxada, por duas horas. No dia seguinte foi observada a formação de cristais azuis-esverdeados, os quais foram cuidadosamente separados. Rendimento: 391,1 mg; 59%.

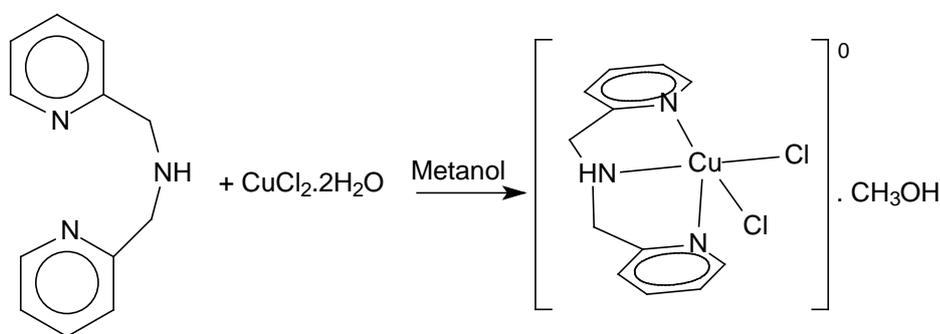


Figura 26. Proposta de complexo mononuclear de cobre (II) obtido com o pró-ligante L₅.

3.3.5. Síntese do [Cu(N,N-bis-(piridil-(2-il-metil))[(3-cloro)(2-hidroxi)]propilamina(Cl)]Cl.H₂O (C₆)

Reagiu-se uma solução metanólica (10 mL) contendo o pró-ligante N,N-bis-(piridil-(2-il-metil))[(3-cloro)(2-hidroxi)]propilamina (L₆) (0,3 g; 1,0 mmol) e uma solução metanólica (10 mL) contendo CuCl₂.2H₂O (0,2 g; 1,0 mmol), utilizando-se rota sintética previamente descrita na literatura (FERNANDES et al, 2006). Rendimento: 182,4 mg; 40%.

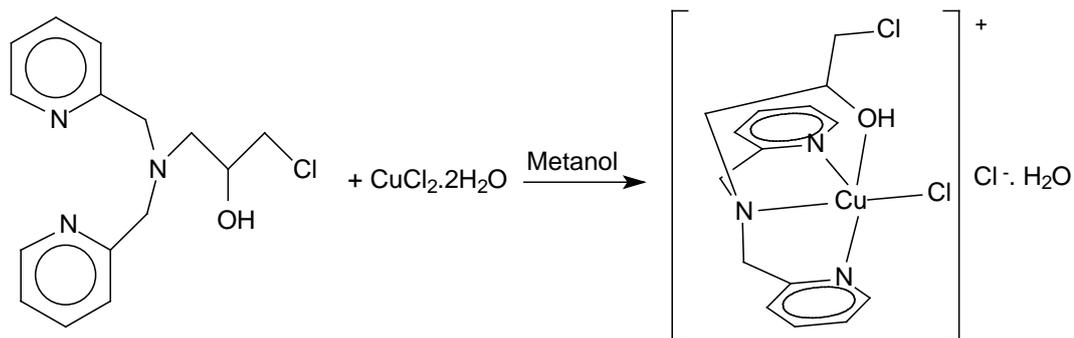


Figura 27. Proposta de complexo mononuclear de cobre (II) obtido com o pró-ligante L₆.

3.3.6. Síntese do [Cu(2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina(Cl₂)].H₂O (C₇)

Adicionou-se uma solução metanólica (5 mL), contendo o pró-ligante (2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina (L₇) (0,2 g; 1,0 mmol), a uma solução metanólica (15 mL) contendo CuCl₂.2H₂O (0,5 g; 3,0 mmol). Foi obtida uma solução verde-escura, a qual permaneceu em agitação por 40 minutos. A seguir, esta foi deixada em repouso. Após uma semana, cristais de coloração verde formaram-se na solução, os quais foram cuidadosamente separados. Rendimento: 262,0 mg; 75%.

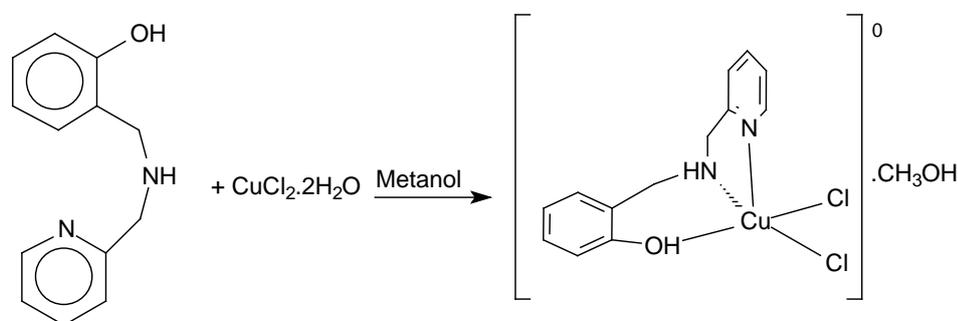


Figura 28. Proposta de complexo mononuclear de cobre (II) obtido com o pró-ligante L₇.

3.3.7. Síntese do [Cu(N-(2-hidroxibenzil)-N-(2-piridilmetil)[(3-cloro)(2-hidroxi)]propilamina(Cl)]Cl.H₂O (C₈)

Reagiu-se uma solução metanólica (15 mL) contendo N-(2-hidroxibenzil)-N-(2-piridilmetil)[(3-cloro)(2-hidroxi)]propilamina (L₈) (0,8 g; 2,5 mmol) e uma solução metanólica (15 mL) contendo CuCl₂.2H₂O (0,4 g; 2,5 mmol), resultando em uma

solução verde-azulada. A solução foi aquecida à 50°C por 30 minutos. A solução foi deixada em repouso. Após uma semana, cristais verdes formaram-se na solução, os quais foram cuidadosamente separados. Rendimento: 620,7 mg; 54%.

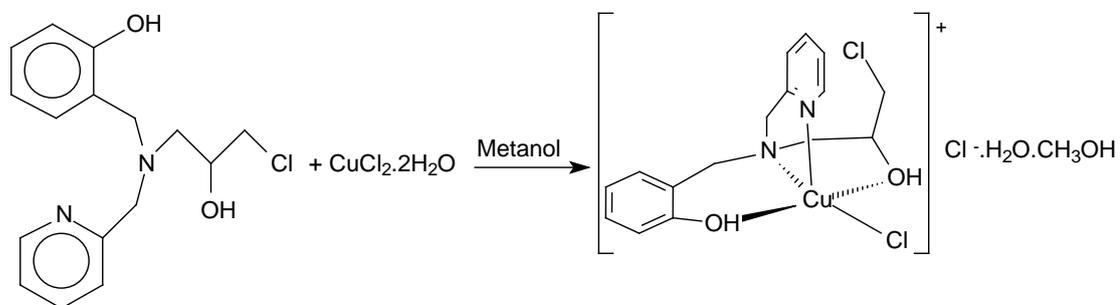


Figura 29. Proposta de complexo mononuclear de cobre (II) obtido com o pró-ligante L₈.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Caracterização das sínteses orgânicas

Neste item serão discutidas a caracterização dos compostos orgânicos, a qual foi realizada por espectroscopia de infravermelho, RMN ^1H e ^{13}C (APT). Estas caracterizações têm por objetivo confirmar a obtenção de novos pró-ligantes e confirmar a pureza daqueles já descritos na literatura.

4.1.1. Infravermelho

No espectro de infravermelho do precursor 1[(piridin-2-ilmetil)amino]propan-2-ol (L_1) (Figura 30), a presença de bandas na região de 1437 a 1595 cm^{-1} é um indicativo da presença de um anel aromático (C=C, C=N), além das bandas em 764 e 735 cm^{-1} , características da deformação angular fora do plano das ligações C-H e deformação do anel heteraromático. Estas bandas caracterizam a presença de anel benzênico 1,2-dissubstituído. A inserção de um heteroátomo no anel aromático lhe confere um caráter de anel substituído. Portanto, a presença do nitrogênio e de um metileno ligado em posição orto no anel aromático, faz com que o mesmo comporte-se como um anel 1,2-dissubstituído. As bandas de deformação axial de C-H em 3105, 3067 e 3032 cm^{-1} , também indicam a presença de anel aromático. A banda larga em 3315 cm^{-1} pode ser atribuída à deformação axial de O-H do grupo álcool presente no precursor e/ou à presença de moléculas de solvente. As bandas de deformação axial assimétrica e simétrica de C-H alifáticos em 2970, 2930 e 2847 cm^{-1} , confirmam a presença dos grupos metilenos e metila (SILVERSTEIN E WEBSTER, 2000; GUIEU et al., 2004).

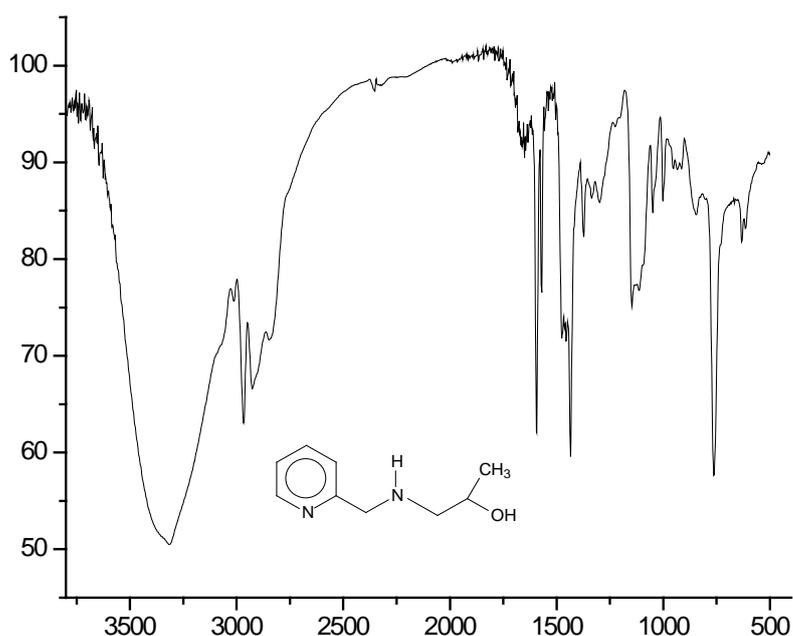


Figura 30. Espectro de infravermelho para o precursor 1[(piridin-2-ilmetil)amino]propan-2-ol (L_1), obtido em pastilha de KBr.

Na Tabela 4 estão dispostos as principais bandas observadas no espectro de infravermelho do precursor L_1 .

Tabela 4. Principais bandas observadas no espectro de infravermelho do precursor 1[(piridin-2-ilmetil)amino]propan-2-ol (L_1), com suas respectivas atribuições.

Número de onda (cm^{-1})	Atribuição	Número de onda (cm^{-1})	Atribuição
3342	ν OH	1595; 1572; 1458; 1437	ν C=C; ν C=N
3105; 3067; 3032	ν CH _{Aromático}	764; 735	γ -CH ^a , β -anel ^b
2970; 2930; 2847	ν CH ₂ ; ν CH ₃	-	-

a= deformação C-H fora do plano de heteroaromáticos; b= deformação do anel heteraromático.

Comparando-se o resultado obtido por espectroscopia de infravermelho do pró-ligante 1-cloro-3-[(1-hidroxi-etil)(piridil-2-il)amino]propan-2-ol (L_2) com o espectro obtido para o seu precursor (L_1), observa-se que as bandas correspondentes ao L_1 estão presentes no espectro do pró-ligante L_2 , indicando que o produto formado apresenta o precursor em sua estrutura. A variação apresentada do número de onda destas bandas mostra que houve variação na geometria da molécula, confirmando a formação de um novo composto, distinto de L_1 (Figura 31).

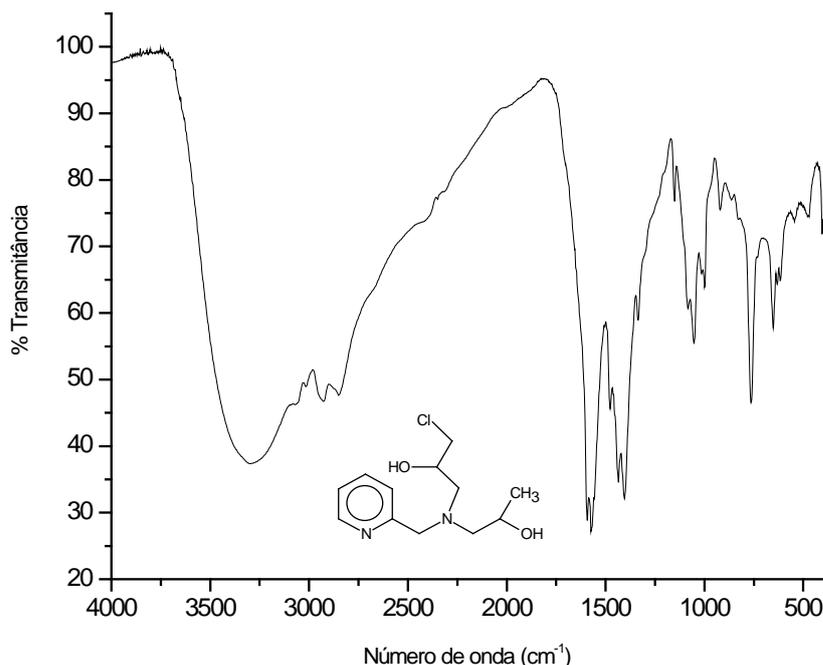


Figura 31. Espectro de infravermelho para o pró-ligante 1-cloro-3-[(1-hidroxiethyl)(piridil-2-il)amino]propanol-2-ol (L_2), obtido em filme.

As principais bandas e as atribuições são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Principais bandas observadas no espectro de infravermelho do pró-ligante 1-cloro-3-[(1-hidroxiethyl)(piridil-2-il)amino]propanol-2-ol (L_2), com suas respectivas atribuições.

Número de onda (cm^{-1})	Atribuição	Número de onda (cm^{-1})	Atribuição
3348	ν OH	1595; 1572; 1477; 1435	ν C=C; ν C=N
3015	ν CH _{Aromático}	764; 737	γ -CH ^a , β -anel ^b
2966; 2932; 2893; 2833	ν CH ₂ ; ν CH ₃	-	-

a= deformação C-H fora do plano de heteroaromáticos; b= deformação do anel heteraromático.

O espectro de infravermelho do precursor 2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etanol (L_3) (Figura 32) apresenta bandas de deformação axial do anel aromático (C=C e C=N) em 1595-1435 cm^{-1} e bandas características do anel 1,2-dissubstituído do grupo piridínico, em 762 e 729 cm^{-1} . A presença de bandas de deformação axial de C-H em 3016 cm^{-1} , também indica a presença de anel aromático. A banda larga em 3296 cm^{-1} é atribuída à deformação axial de O-H da função álcool do precursor e/ou a moléculas de solvente. As bandas características de deformação axial assimétrica e simétrica de C-H alifático em 2849 e 2926 cm^{-1} , também foram observadas (STRIENGLER E DITTEL, 2005).

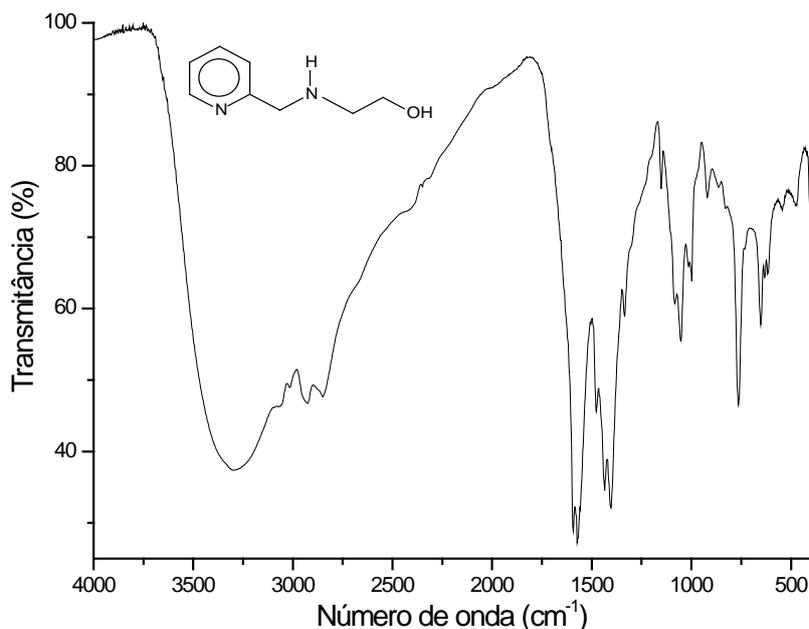


Figura 32. Espectro de infravermelho para o precursor 2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etanol (L_3), obtido em filme.

Os dados da análise do espectro de infravermelho do precursor 2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etanol (L_3) são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Principais bandas observadas no espectro de infravermelho do precursor 2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etanol (L_3), com suas respectivas atribuições.

Número de onda (cm^{-1})	Atribuição	Número de onda (cm^{-1})	Atribuição
3296	ν OH	2849	ν_s CH_2
3016	ν $\text{CH}_{\text{Aromático}}$	1595; 1572; 1477; 1435	ν $\text{C}=\text{C}$; ν $\text{C}=\text{N}$
2926	ν_{as} CH_2	762, 729	γ - CH^a , β -anel ^b

a= deformação C-H fora do plano de heteroaromáticos; b= deformação do anel heteraromático.

O espectro de infravermelho obtido para o pró-ligante 3[(2-hidroxi)etil](2-metilpiridil)amino]-1-cloro-propan-2-ol (L_4) (Figura 33) apresenta-se similar ao de seu precursor (L_3), já que observa-se a presença das bandas correspondentes ao precursor L_3 . A variação do número de onda destas bandas mostra que houve variação na geometria da molécula, confirmando a formação de um composto distinto de L_3 .

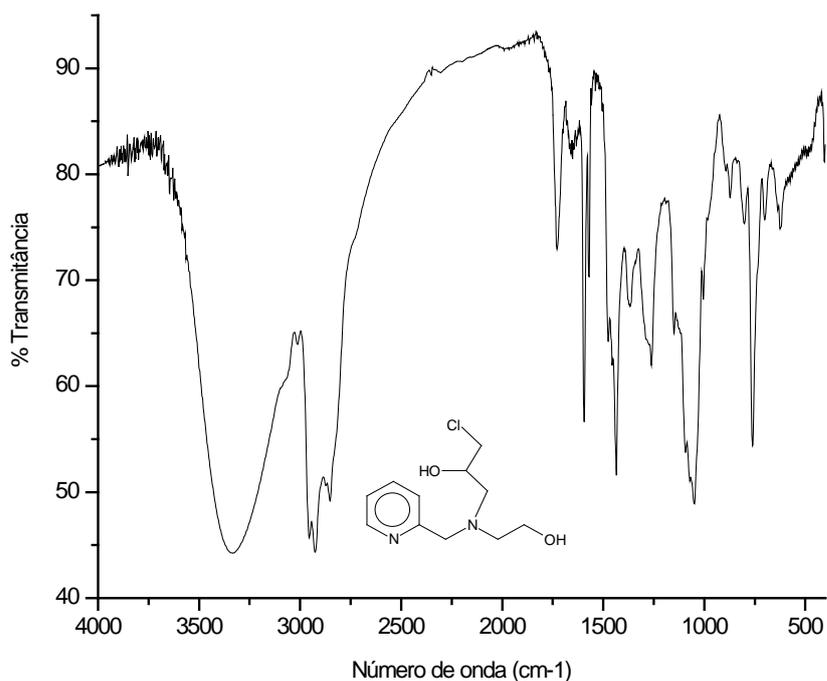


Figura 33. Espectro de infravermelho para o pró-ligante 3[(2-hidroxiethyl)(2-metilpiridil)amino]-1-cloro-propan-2-ol (L_4), obtido em filme.

A Tabela 7 contém os principais dados da análise do espectro de infravermelho.

Tabela 7. Principais bandas observadas no espectro de infravermelho do pró-ligante 3[(2-hidroxiethyl)(2-metilpiridil)amino]-1-cloro-propan-2-ol (L_4), com suas respectivas atribuições.

Número de onda (cm^{-1})	Atribuição	Número de onda (cm^{-1})	Atribuição
3333	ν OH	2835	ν_s CH_2
3016	ν $\text{CH}_{\text{Aromático}}$	1595; 1572; 1477; 1435	ν $\text{C}=\text{C}$; ν $\text{C}=\text{N}$
2953	ν_{as} CH_2	762, 700	γ - CH^a , β -anel ^b

a= deformação C-H fora do plano de heteroaromáticos; b= deformação do anel heteraromático.

No espectro de infravermelho do precursor bis-(2-piridilmetil)amina (L_5) (Figura 34) observam-se bandas de deformação axial do anel aromático ($\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}=\text{N}$) em $1593\text{-}1435\text{ cm}^{-1}$ e bandas em 758 e 628 cm^{-1} , características do anel 1,2-dissubstituído do grupo piridínico. A presença de bandas de deformação axial de C-H em 3062 e 3011 cm^{-1} , também indica a presença de anel aromático. As bandas características de deformação axial assimétrica e simétrica de C-H alifático são observadas, respectivamente, em 2920 e 2837 cm^{-1} , também foram observadas (NEVES et al., 1995).

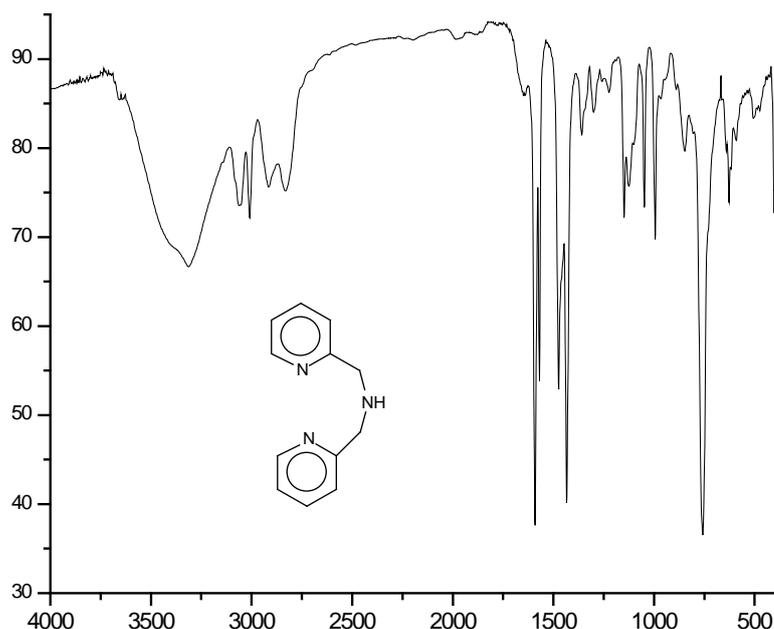


Figura 34. Espectro de infravermelho para o precursor bis-(2-piridilmetil)amina (L_5), obtido em filme.

Os dados de espectroscopia de infravermelho do precursor bis-(2-piridilmetil)amina (L_5) são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Principais bandas observadas no espectro de infravermelho do precursor bis-(2-piridilmetil)amina (L_5), com suas respectivas atribuições.

Número de onda (cm^{-1})	Atribuição	Número de onda (cm^{-1})	Atribuição
3311	ν NH	2837	ν_s CH_2
3062; 3011	ν $\text{CH}_{\text{Aromático}}$	1593; 1570; 1475; 1435	ν $\text{C}=\text{C}$; ν $\text{C}=\text{N}$
2920	ν_{as} CH_2	758, 688	γ - CH^a , β -anel ^b

a= deformação C-H fora do plano de heteroaromáticos; b= deformação do anel heteraromático.

Comparando-se o resultado obtido de espectroscopia de infravermelho do pró-ligante N,N-bis-(piridil-2-ilmetil)[(3-cloro)(2-hidroxil)]propilamina (L_6) com o espectro obtido para o seu precursor (L_5), observa-se que as bandas correspondentes ao L_5 estão presentes no espectro de L_6 , indicando que o produto formado apresenta o precursor em sua estrutura. Comparando-se os dois espectros, verifica-se variação na posição das bandas, indicando que um novo composto foi obtido (HORN Jr et al., 2005).

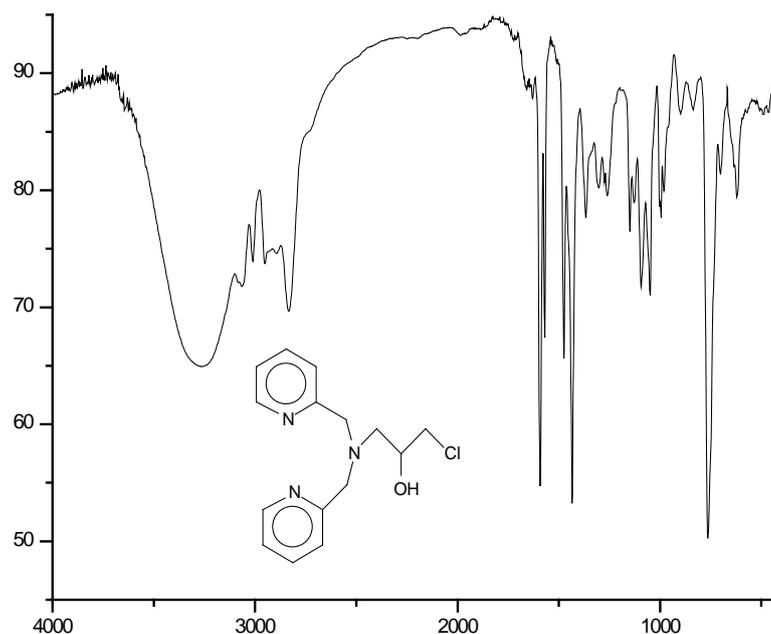


Figura 35. Espectro de infravermelho para o pró-ligante N,N-bis-(piridil-2-ilmetil)[(3-cloro)(2-hidroxil)]propilamina (L_6), obtido em filme.

Os dados da análise do espectro de infravermelho do pró-ligante N,N-bis-(piridil-2-ilmetil)[(3-cloro)(2-hidroxil)]propilamina (L_6) são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Principais bandas observadas no espectro de infravermelho do pró-ligante N,N-bis-(piridil-2-ilmetil)[(3-cloro)(2-hidroxil)]propilamina (L_6), com suas respectivas atribuições.

Número de onda (cm^{-1})	Atribuição	Número de onda (cm^{-1})	Atribuição
3256	ν OH	2849	ν_s CH_2
3085; 3067	ν $\text{CH}_{\text{Aromático}}$	1593; 1570; 1475; 1435	ν $\text{C}=\text{C}$; ν $\text{C}=\text{N}$
2914	ν_{as} CH_2	764, 628	γ - CH^a , β -anel ^b

a= deformação C-H fora do plano de heteroaromáticos; b= deformação do anel heteraromático.

No espectro de infravermelho do precursor (2-hidroxilbenzil)(2-piridilmetil)amina (L_7) (Figura 36) observam-se as bandas de deformação axial do anel aromático ($\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}=\text{N}$) em $1593\text{-}1430\text{ cm}^{-1}$ e as bandas em 756 e 748 cm^{-1} , características do anel 1,2-dissubstituído do grupo piridínico. A presença das bandas de deformação axial de C-H em 3045 e 3007 cm^{-1} também indicam a presença de anel aromático. Bandas características de deformação axial assimétrica e simétrica de C-H , também são observadas. Além disso, é observada uma banda próxima à 3263 cm^{-1} , característica de amina secundária em que o próton ligado ao nitrogênio

amínico apresenta fracas interações por ligação de hidrogênio com átomos vizinhos (SILVERSTEIN E WEBSTER, 2000; NEVES et al., 1993).

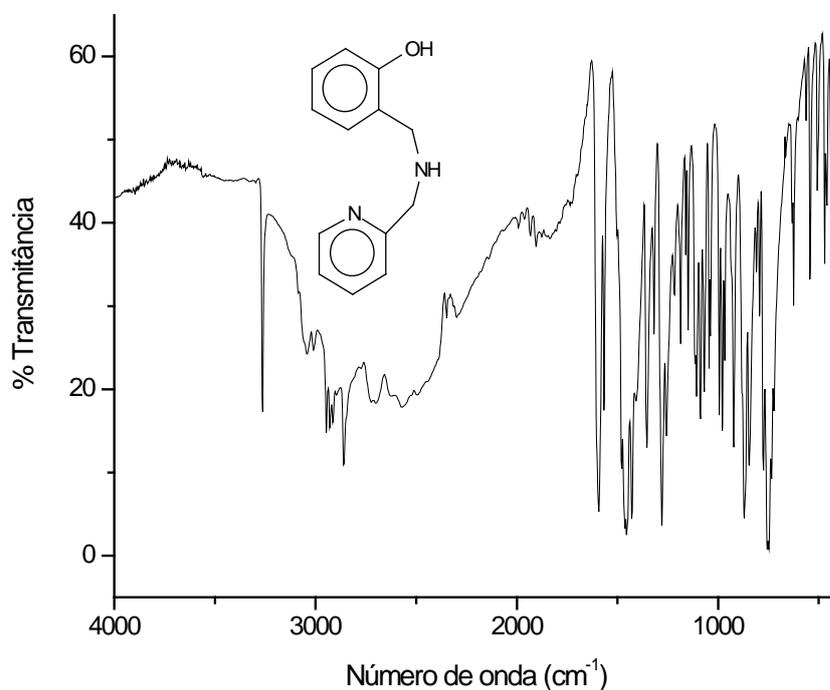


Figura 36. Espectro de infravermelho para o precursor (2-hidroxilbenzil)(2-piridilmetil)amina (L₇), obtido em pastilha de KBr.

Os dados da análise do espectro de infravermelho do precursor (2-hidroxilbenzil)(2-piridilmetil)amina (L₇) são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10. Principais bandas observadas no espectro de infravermelho do precursor (2-hidroxilbenzil)(2-piridilmetil)amina (L₇), com suas respectivas atribuições.

Número de onda (cm ⁻¹)	Atribuição	Número de onda (cm ⁻¹)	Atribuição
3263	v NH	2858	v _s CH ₂
3045; 3007	v CH _{Aromático}	1593; 1570; 1479; 1454; 1430	v C=C; v C=N
2947; 2930	v _{as} CH ₂	756, 748	γ-CH ^a , β-anel ^b

a= deformação C-H fora do plano de heteroaromáticos; b= deformação do anel heteraromático.

Comparando-se o resultado obtido de espectroscopia de infravermelho do pró-ligante N-(2-hidroxibenzil)-N-(2-piridilmetil)[(3-cloro)(2-hidroxi)]propilamina (L₈) com o espectro obtido para o seu precursor (L₇), observa-se que as bandas correspondentes ao L₇ estão presentes no espectro de L₈, indicando que o produto formado apresenta o precursor em sua estrutura. A variação do número de onda destas bandas mostra que houve variação na geometria da molécula, confirmando a formação de um composto distinto do L₇ (HORN Jr et al., 2000).

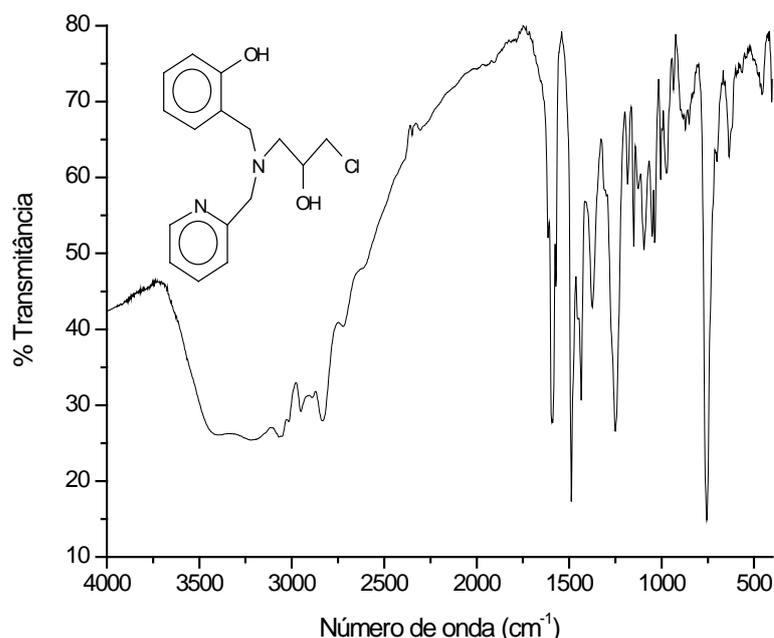


Figura 37. Espectro de infravermelho para o pró-ligante N-(2-hidroxibenzil)-N-(2-piridilmetil)[(3-cloro)(2-hidroxi)]propilamina (L_8), obtido em filme.

Os dados da análise do espectro de infravermelho do composto L_8 são apresentados na Tabela 11.

Tabela 11. Principais bandas observadas no espectro de infravermelho do pró-ligante N-(2-hidroxibenzil)-N-(2-piridilmetil)[(3-cloro)(2-hidroxi)]propilamina (L_8), com suas respectivas atribuições.

Número de onda (cm^{-1})	Atribuição	Número de onda (cm^{-1})	Atribuição
3686-2990	ν OH	2835	ν_s CH_2
3063; 3018	ν $\text{CH}_{\text{Aromático}}$	1595; 1587; 1489; 1435	ν $\text{C}=\text{C}$; ν $\text{C}=\text{N}$
2951	ν_{as} CH_2	756, 736	γ - CH^a , β -anel ^b

a= deformação C-H fora do plano de heteroaromáticos; b= deformação do anel heteraromático.

4.1.2. Ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C (APT)

Em alguns casos, verifica-se que a multiplicidade observada não coincide com a prevista para a molécula em questão, isto ocorre devido à falta de resolução dos espectros.

O espectro de RMN ^1H do precursor L_1 (Figura 38) apresenta entre 8,5 e 7,15 ppm os picos referentes aos prótons aromáticos (4H; H_{py}) quais ocupam as posições H_1 , H_2 , H_3 e H_4 , do anel piridínico, observados como um conjunto de

multiplete, duplo triplete, duplete e duplo duplete, respectivamente. Em 3,91 ppm observa-se um simpleto, o qual é atribuído aos prótons do metileno ligado ao anel piridínico (2H; pir-CH₂N-). O multiplete referente ao próton do carbono terciário alifático é visto em 3,81 ppm (1H; -NCH₂CH(CH₃)OH). Dois duplos dupletos são observados em 2,74 e 2,41 ppm, sendo atribuídos aos prótons do metileno ligado à amina alifática (2H; -NCH₂CH(CH₃)OH). Este comportamento pode ser atribuído à ligação deste metileno com um carbono quiral, tornando o ambiente químico dos hidrogênios H₇ e H_{7'} diferentes. Os prótons do grupo metila apresentam deslocamento em 1,13 ppm (3H; -NCH₂CH(CH₃)OH), resultando em um duplete. Observa-se ainda um sinal em 5,27 ppm referente à presença de diclorometano, proveniente da síntese de L₁, dissolvido no solvente deuterado (GOTTLIEB et al., 1997).

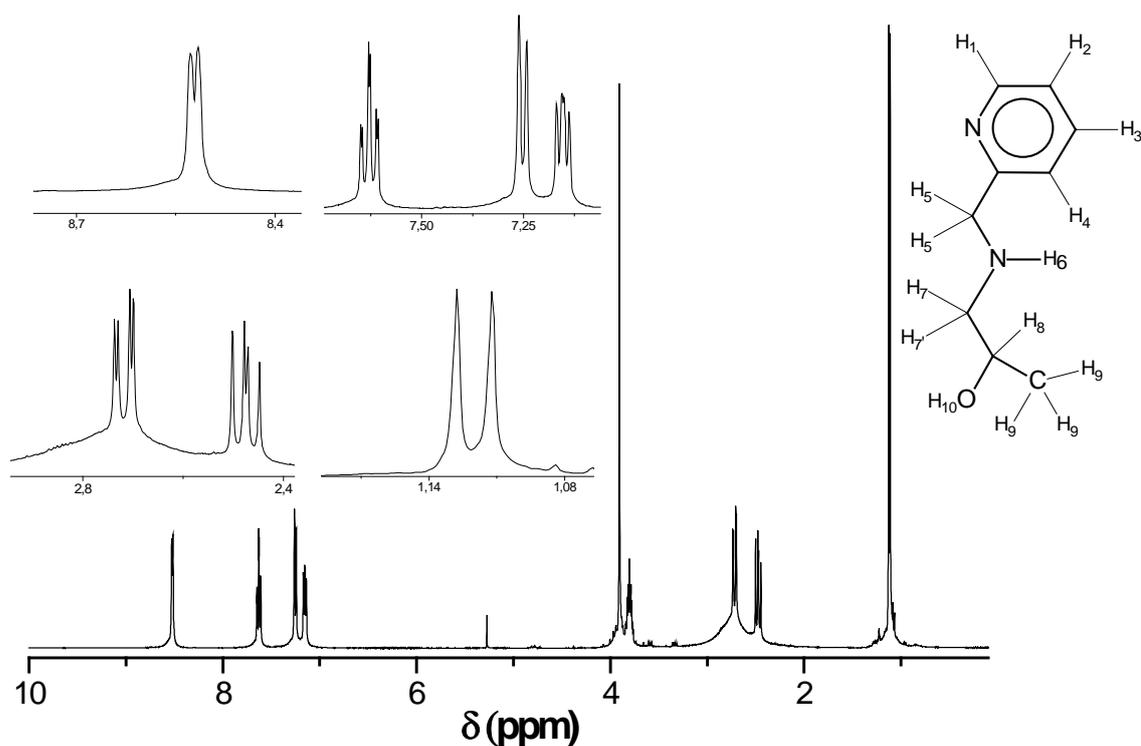


Figura 38. Espectro de RMN ¹H para o precursor L₁, em CDCl₃.

Tabela 12. Dados para espectro de RMN ^1H para L_1 .

$\delta_{\text{observado}}$ (ppm)	Multiplicidade observada	$J_{\text{observado}}$ (Hz)	Integral	Número de prótons	Atribuição
8,54	Multipleteo	-	0,25	1,0	H_1
7,63	Duplo tripleto	$J_{3-2} = J_{3-4} = 7,69$ $J_{3-1} = 1,83$	0,24	0,96	H_3
7,26	Dupleto	$J_{4-3} = 7,69$	0,25	1,0	H_4
7,15	Duplo dupleto	$J_{2-3} = 7,69$ $J_{2-1} = 4,76$	0,21	0,8	H_2
3,91	Simpleto	-	0,49	1,9	H_5
3,81	Multipleteo	-	0,23	0,9	H_8
2,74	Duplo dupleto	$J_{7-7'} = 12,08$ $J_{7-8} = 2,23$	0,24	0,9	H_7
2,41	Duplo dupleto	$J_{7'-7} = 12,08$ $J_{7'-8} = 9,52$	0,24	0,9	$\text{H}_{7'}$
1,13	Dupleto	$J_{9-8} = 6,22$	0,75	3,0	H_9

O espectro de RMN ^{13}C (APT) para o precursor L_1 apresenta nove sinais, sendo que os carbonos aromáticos encontram-se à esquerda do espectro (159,52-122,06 ppm). Como no APT os carbonos quartenários e secundários encontram-se em intensidades negativas, encontramos os sinais dos carbonos C_5 , C_6 e C_7 nesta situação, enquanto que os demais sinais, referentes aos carbonos terciários e primários encontram-se em intensidades positivas.

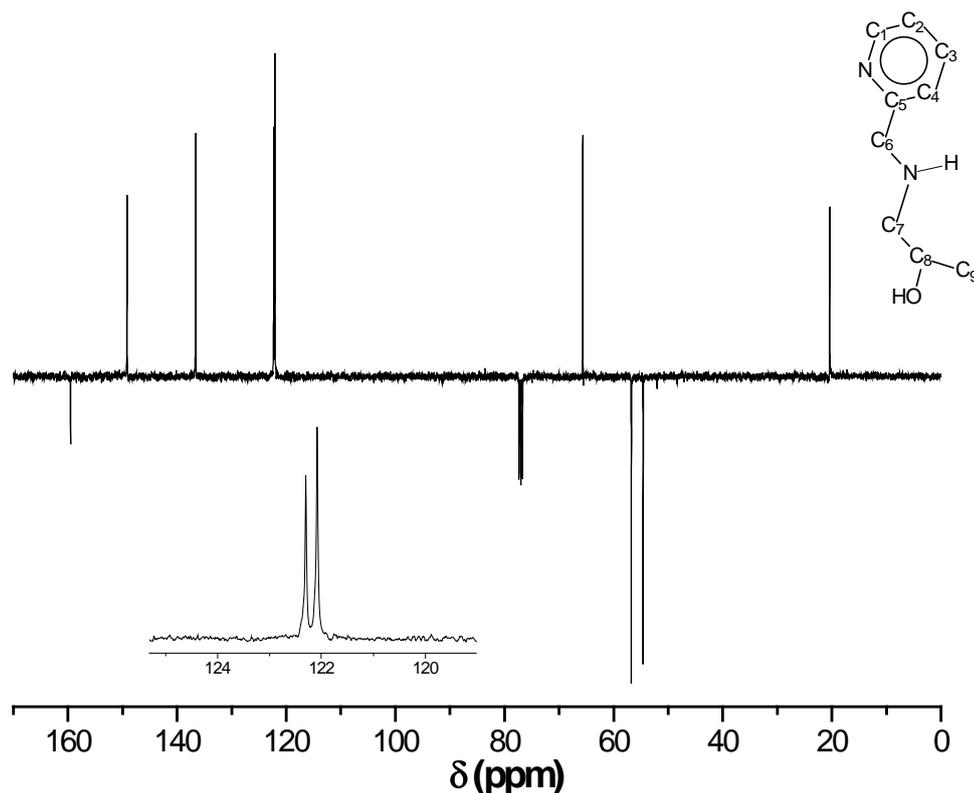


Figura 39. Espectro de RMN ^{13}C (APT) para o L_1 , em CDCl_3 .

Os dados do espectro de RMN ^{13}C (APT) são apresentados na Tabela 13.

Tabela 13. Dados de RMN ^{13}C (APT) para L_1 , com suas atribuições.

$\delta_{\text{observado}}$ (ppm)	Atribuição	$\delta_{\text{observado}}$ (ppm)	Atribuição
159,52	C_5	65,63	C_8
149,16	C_1	56,73	C_7
136,59	C_3	54,57	C_6
122,28	C_4	20,38	C_9
122,06	C_2	-	-

O RMN ^1H para o pró-ligante L_2 (Figura 40) apresenta sinais entre 8,52 e 7,16 ppm os picos referentes aos prótons aromáticos (H_{py}) os quais ocupam as posições H_1 , H_2 , H_3 e H_4 , do anel piridínico. Observa-se que os prótons H_2 e H_4 apresentam a mesma região de deslocamento químico (7,18 ppm), isto ocorre devido à semelhança no ambiente químico dos mesmos. Na região entre 3,96-3,86 ppm observa-se um multipletto correspondente aos prótons H_5 , H_7 e H_{11} . O multipletto

referente a dois prótons alifáticos em H₁₂ é observado em 3,48 ppm. Um multipeto é observado entre 2,95-2,39 ppm, sendo atribuído aos prótons dos metilenos ligados à amina alifática (-NCH₂CH(CH₃)OH e -NCH₂CH(OH)CH₂Cl). Os prótons do grupo metila apresentam deslocamento em 1,06 ppm (-NCH₂CH(CH₃)OH) sendo observados como um multipeto. Observa-se ainda um sinal em 4,74 ppm referente à presença de diclorometano, proveniente da síntese de L₂, dissolvido no solvente deuterado (GOTTLIEB et al., 1997).

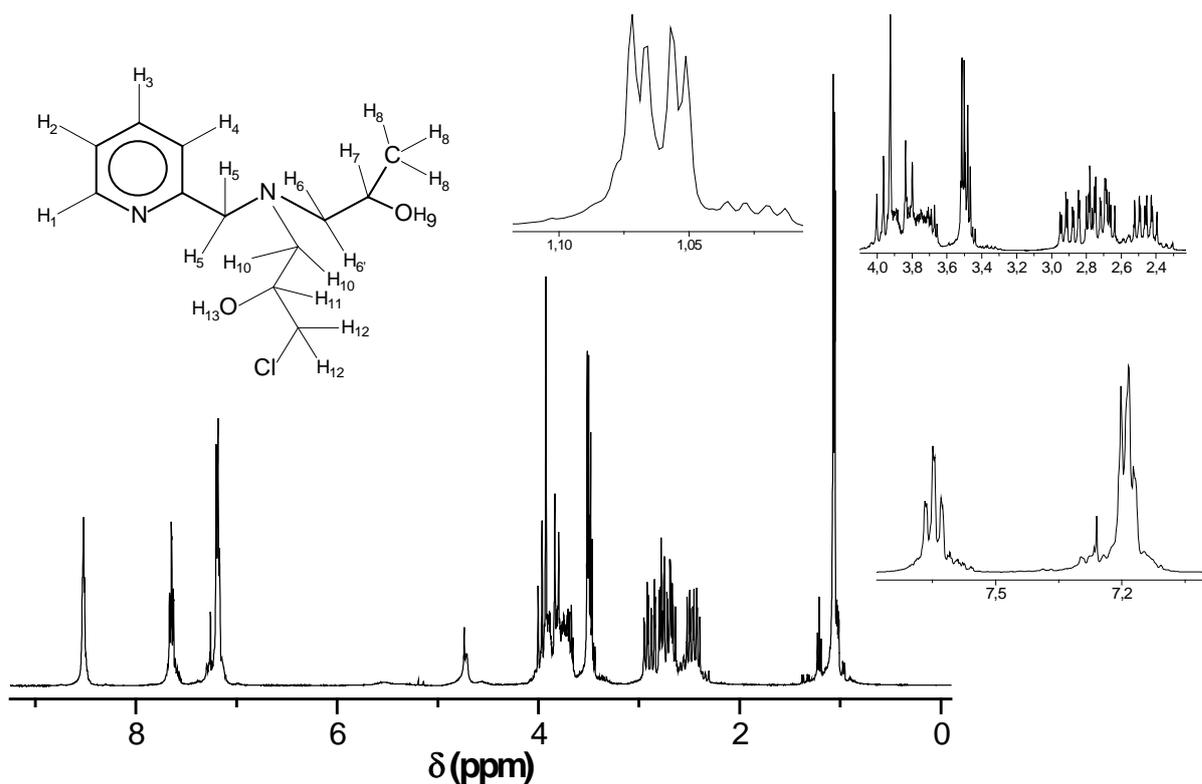


Figura 40. Espectro de RMN ¹H para o L₂, em CDCl₃.

Os dados do espectro de RMN ¹H para o pró-ligante L₂ são apresentados na Tabela 14.

Tabela 14. Dados de RMN ^1H para L_2 e suas atribuições.

$\delta_{\text{observado}}$ (ppm)	Multiplicidade observada	$J_{\text{observado}}$ (Hz)	Integral	Número de prótons	Atribuição
8,52	Simpleto	-	0,15	1,0	H_1
7,65	Tripleto	$J_{3-2} = J_{3-4} = 7,61$	0,16	1,1	H_3
7,18	Tripleto	$J_{2-3} = J_{4-3} = 7,61$	0,29	1,9	H_4 e H_2
3,96-3,86	Multipleteo	-	0,61	4,1	H_5 , H_7 e H_{11}
3,48	Multipleteo	-	0,26	1,7	H_{12}
2,95-2,39	Multipleteo	-	0,59	3,9	H_6 e H_{10}
1,06	Multipleteo	-	0,48	3,2	H_8

O espectro de RMN ^1H do precursor L_3 (Figura 41) apresenta sinais entre 8,47 e 7,11 ppm referentes aos prótons aromáticos (H_{py}) os quais ocupam as posições H_1 , H_2 , H_3 e H_4 , do anel piridínico, observados como um conjunto de multipleteo, duplo tripleto, duplete e duplo duplete, respectivamente. Em 3,87 ppm observa-se um simpleto, o qual é atribuído aos prótons do metileno ligado ao anel piridínico (pir- CH_2N -). Dois tripletos referentes aos prótons dos metilenos alifático são observados em 3,61 e 2,76 ppm ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ e $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, respectivamente). Observa-se um simpleto em 3,32 ppm, atribuído ao próton N-H. Este apresenta um perfil alargado, o que evidencia a baixa velocidade de troca do próton N-H com o meio. Observa-se ainda um sinal em 4,70 ppm referente à presença de diclorometano, proveniente da síntese de L_3 , dissolvido no solvente deuterado (GOTTLIEB et al., 1997).

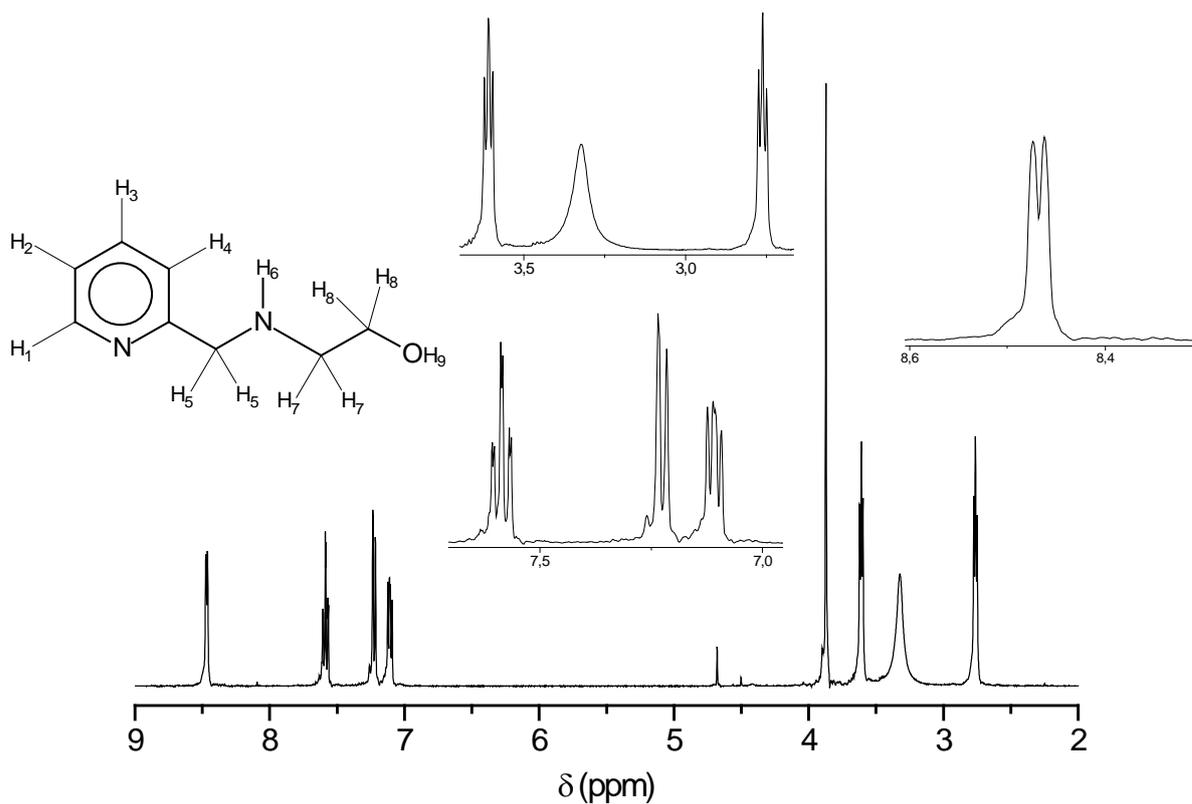


Figura 41. Espectro de RMN ^1H para o L_3 , em CDCl_3 .

Os dados do espectro de RMN ^1H para o precursor L_3 são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15. Dados de RMN ^1H para L_3 e suas atribuições.

$\delta_{\text{observado}}$ (ppm)	Multiplicidade observada	$J_{\text{observado}}$ (Hz)	Integral	Número de prótons	Atribuição
8,47	Multiplete	-	0,33	1,0	H_1
7,59	Duplo triplete	$J_{3-2} = J_{3-4} = 7,69$ $J_{3-1} = 1,46$	0,33	1,0	H_3
7,23	Duplete	$J_{4-3} = 7,69$	0,36	1,1	H_4
7,11	Duplo duplete	$J_{2-3} = 7,69$ $J_{2-1} = 4,40$	0,30	0,9	H_2
3,87	Simpleto	-	0,62	1,9	H_5
3,61	Triplete	$J_{8-7} = 5,27$	0,65	1,97	H_8
3,32	Simpleto	-	0,53	1,6	H_6
2,76	Triplete	$J_{7-8} = 5,27$	0,66	2,0	H_7

O espectro de RMN ^{13}C (APT) para o precursor L_3 (Figura 42), apresenta oito sinais, sendo que os carbonos aromáticos encontram-se à esquerda do espectro (156 e 122,6 ppm). Os sinais dos carbonos quaternários e secundários, carbonos C_5 , C_6 , C_7 e C_8 , encontram-se em intensidades negativas no espectro de RMN ^{13}C (APT).

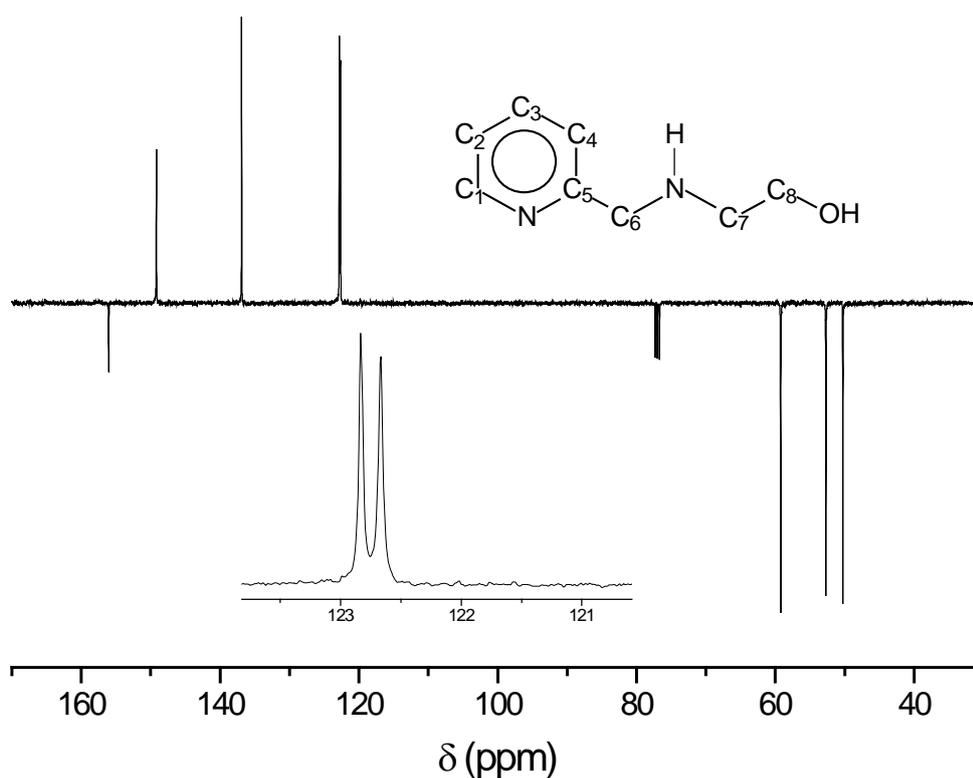


Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C (APT) para o precursor L_3 , em CDCl_3 .

Os dados do espectro de RMN ^{13}C (APT) são apresentados na Tabela 16.

Tabela 16. Dados de RMN ^{13}C (APT) para L_3 e suas atribuições.

$\delta_{\text{observado}}$ (ppm)	Atribuição	$\delta_{\text{observado}}$ (ppm)	Atribuição
156	C_5	122,6	C_2
149	C_1	59	C_8
137	C_3	53	C_6
122,8	C_4	50	C_7

O RMN ^1H para o pró-ligante L_4 (Figura 43) apresenta sinais entre 8,46 e 7,14 ppm referentes aos prótons aromáticos (H_{py}) os quais ocupam as posições H_1 , H_2 , H_3 e H_4 , do anel piridínico. Observa-se que os prótons H_2 e H_4 apresentam deslocamentos químicos bastante similares, 7,14 e 7,22 ppm, respectivamente. Em 3,83 ppm observa-se um multipletto correspondente aos prótons denominados H_{10} e H_5 . Outros dois multipletos são verificados em 3,52 ppm e em 2,71 ppm, correspondentes aos prótons H_7 , H_{11} e H_6 , H_9 , respectivamente. Em 4,71 ppm observa-se o sinal correspondente ao hidrogênios de moléculas de água dissolvidas no solvente deuterado. Observa-se ainda um sinal em 5,24 ppm referente à presença de diclorometano, proveniente da síntese de L_4 , dissolvido no solvente deuterado (SILVERSTEIN E WEBSTER, 2000; GOTTLIEB et al., 1997).

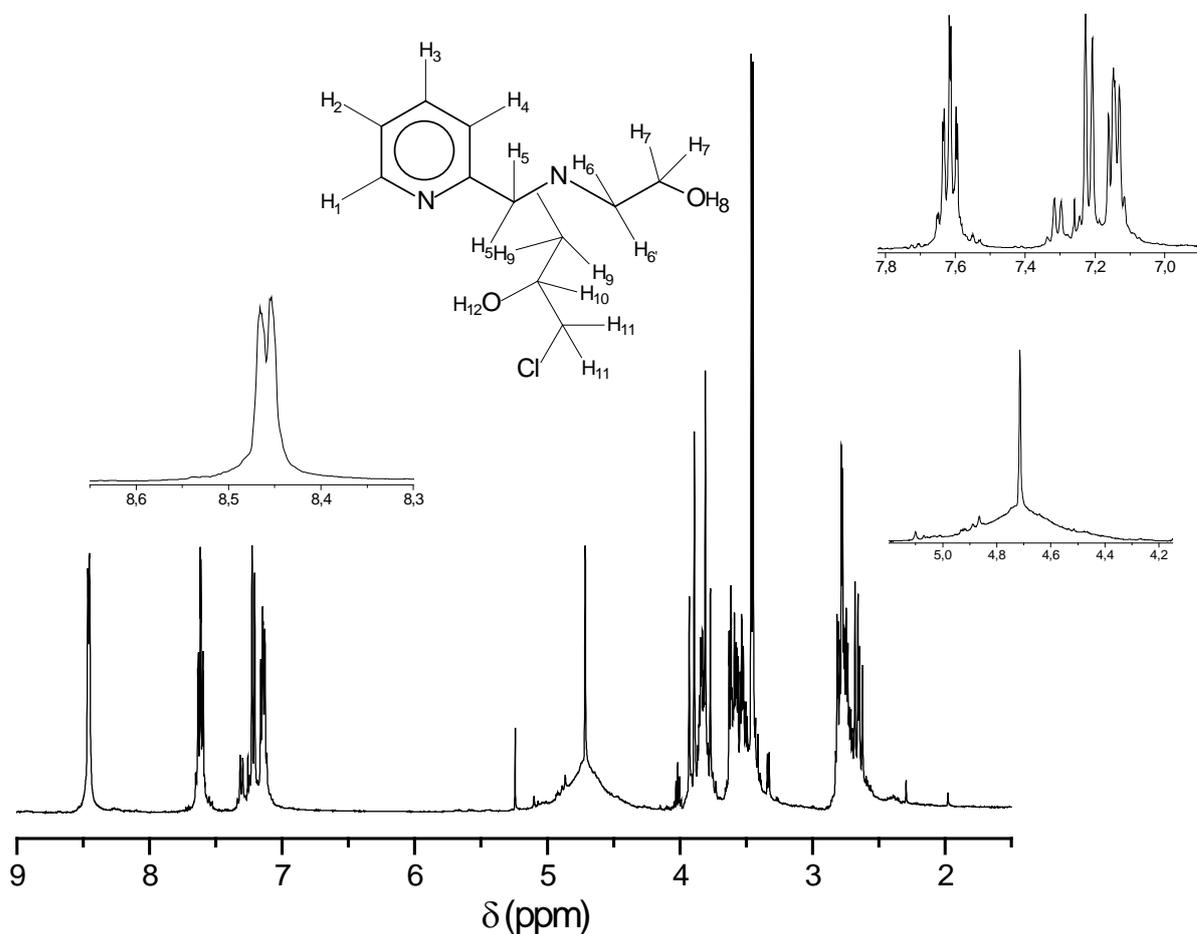


Figura 43. Espectro de RMN ^1H para o pró-ligante L_4 , em CD_3OD .

Os dados do espectro de RMN ^1H para o pró-ligante L_4 encontram-se na Tabela 17.

Tabela 17. Dados de RMN ^1H para L_4 e suas atribuições.

$\delta_{\text{observado}}$ (ppm)	Multiplicidade observada	$J_{\text{observado}}$ (Hz)	Integral	Número de prótons	Atribuição
8,46	multipleteo	-	0,14	1,0	H_1
7,61	Duplo tripleto	$J_{3-2} = J_{3-4} = 7,69$ $J_{3-1} = 1,83$	0,14	1,0	H_3
7,22	Dupleto	$J_{4-3} = 7,69$	0,14	1,0	H_4
7,14	Duplo dupleto	$J_{2-3} = 7,69$ $J_{2-1} = 4,76$	0,14	1,0	H_2
3,93-3,77	Multipleteo	-	0,41	2,9	H_{10} e H_5
3,63-3,45	Multipleteo	-	0,57	4,1	H_7 e H_{11}
2,81-2,62	Multipleteo	-	0,55	3,9	H_6 e H_9

No espectro de RMN ^1H do precursor L_5 (Figura 44) são observados cinco sinais. Na faixa de 8,48 a 7,07 ppm encontram-se os sinais referentes aos prótons aromáticos (H_{py}) os quais denominam-se H_1 , H_2 , H_3 e H_4 , sendo observados como um conjunto de duplo dupleto, duplo tripleto, dupleto e multipleteo, respectivamente. Em 3,90 ppm observa-se um simpleto, o qual é atribuído aos prótons do metileno ligado ao anel piridínico ($\text{py-CH}_2\text{N-}$). Observa-se um simpleto em 2,90 ppm, atribuído ao próton N-H. Este apresenta um perfil alargado, o que evidencia a baixa velocidade de troca do próton N-H com o meio. Devido a este fato, encontra-se uma discrepância entre a integral obtido para este pico e seu correspondente número de hidrogênios.

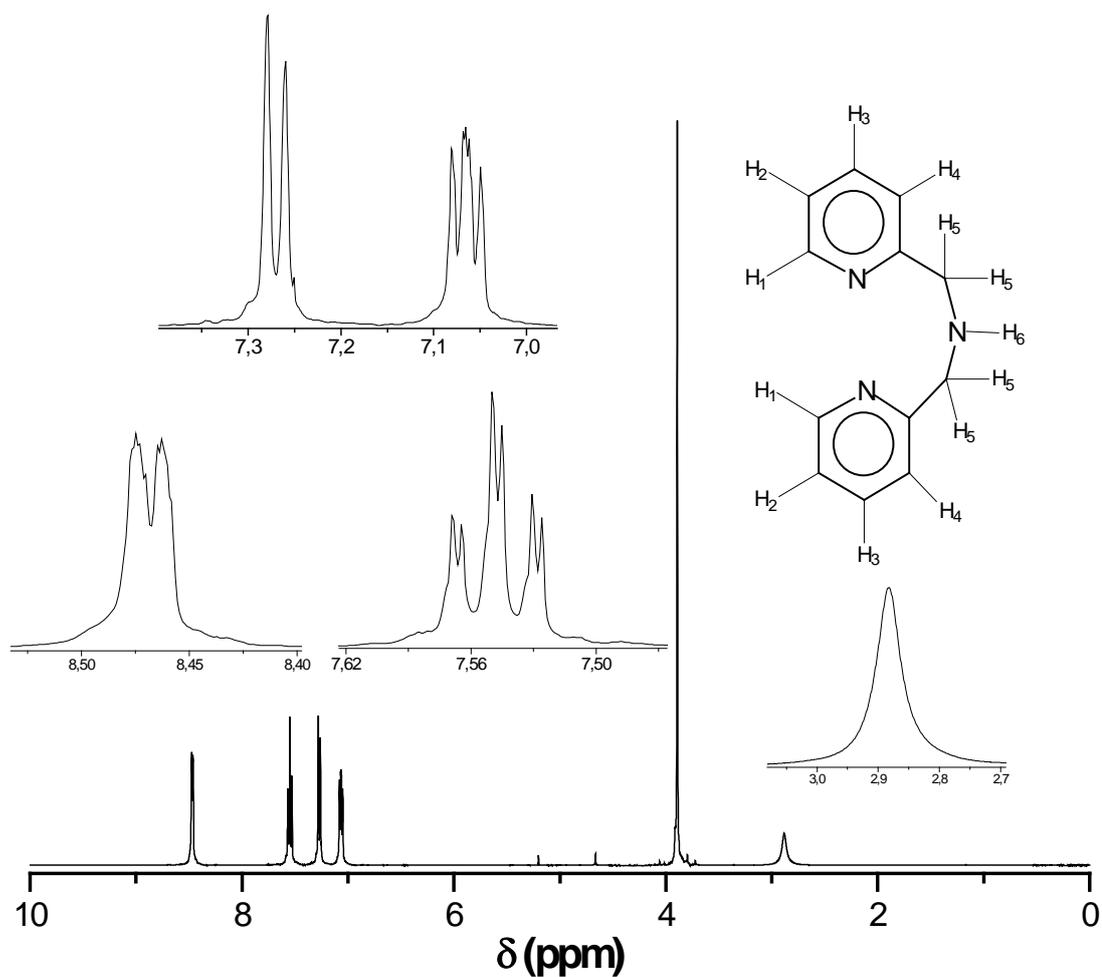


Figura 44. Espectro de RMN ^1H para o L_5 , em CDCl_3 .

Tabela 18. Dados de RMN ^1H para L_5 .

$\delta_{\text{observado}}$ (ppm)	Multiplicidade observada	$J_{\text{observado}}$ (Hz)	Integral	Número de prótons	Atribuição
8,48	Duplo duplete	$J_{1-2} = 4,03$ $J_{1-3} = 1,83$	0,32	2,1	H_1
7,56	Duplo tripleto	$J_{3-2} = J_{3-4} = 7,69$ $J_{3-1} = 1,83$	0,31	2,0	H_3
7,28	Duplete	$J_{4-3} = 7,69$	0,31	2,0	H_4
7,07	Multiplete	-	0,31	2,0	H_2
3,90	Simpleto	-	0,62	4,0	H_5
2,90	Simpleto	-	0,21	1,35	H_6

O espectro de RMN ^{13}C (APT) para o precursor L_5 apresenta seis sinais, sendo que os carbonos aromáticos estão na faixa de 159,38 a 121,77 ppm. Observa-se que os carbonos C_2 e C_4 possuem ambientes químicos similares, já que encontram-se em regiões próximas de deslocamento (121,77 e 122,12 ppm, respectivamente). Encontramos os sinais para os carbonos C_5 , C_6 em intensidades negativas, confirmando que estes são carbonos quartenário e secundário, respectivamente.

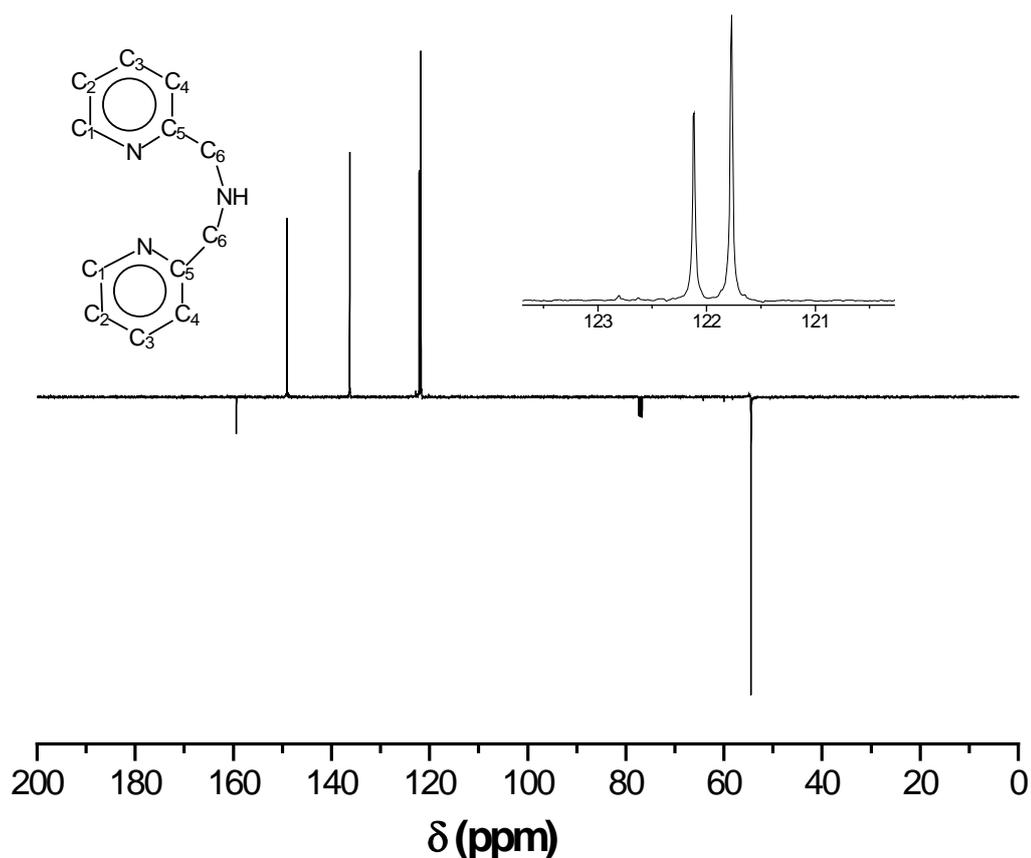


Figura 45. Espectro de RMN ^{13}C (APT) para o L_5 , em CDCl_3 .

Os dados do espectro de RMN ^{13}C (APT) são apresentados na Tabela 19.

Tabela 19. Dados de RMN ^{13}C (APT) para L_5 e suas atribuições.

$\delta_{\text{observado}}$ (ppm)	Atribuição	$\delta_{\text{observado}}$ (ppm)	Atribuição
159,38	C_5	122,12	C_4
149,08	C_1	121,77	C_2
136,28	C_3	54,50	C_6

O RMN ^1H para o pró-ligante L_6 (Figura 46) apresenta entre 8,50 e 7,12 ppm os picos referentes aos prótons aromáticos (H_{py}) os quais ocupam as posições H_1 , H_2 , H_3 e H_4 , do anel piridínico. Observa-se que os prótons H_2 e H_4 apresentam-se em deslocamentos similares, 7,12 e 7,26 ppm respectivamente, isto ocorre devido à semelhança do ambiente químico que estes se encontram. De 3,98 a 3,89 ppm observam-se dois dupletos sobrepostos a um multipletto de baixa intensidade correspondentes aos hidrogênios H_5 , $\text{H}_{5'}$ e H_7 , respectivamente. Um multipletto é observado em 3,50 ppm, sendo atribuído aos prótons dos metilenos ligados ao cloro ($-\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{Cl}$). Em 2,85 e 2,77 ppm aparecem os sinais referentes aos prótons H_6 e $\text{H}_{6'}$. Este comportamento pode ser atribuído à ligação deste metileno com um carbono quiral, tornando o ambiente químico dos prótons H_6 e $\text{H}_{6'}$, diferentes. Além disto, observa-se em 2,0 ppm um sinal referente ao hidrogênio do grupo hidroxila do álcool (SILVERSTEIN E WEBSTER, 2000).

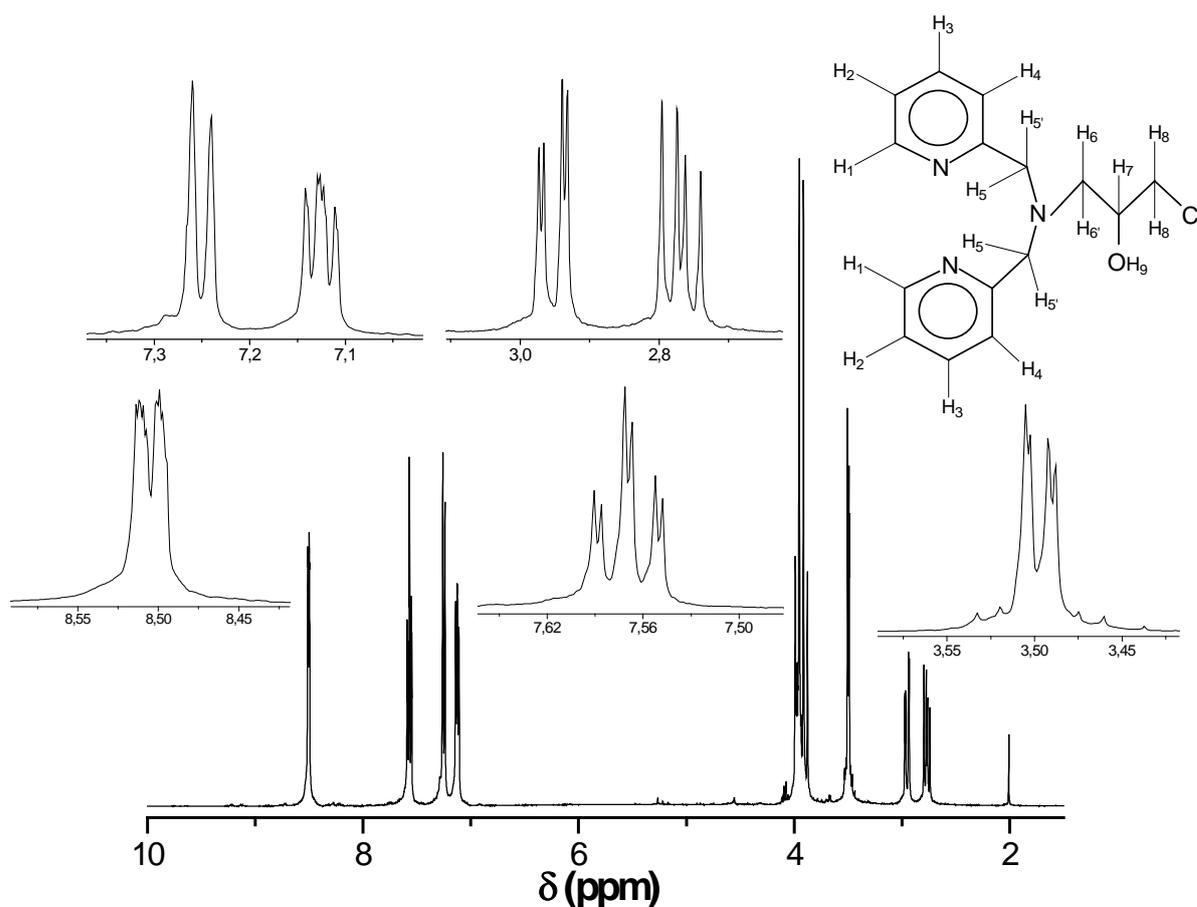


Figura 46. Espectro de RMN ^1H para o L_6 , em CDCl_3 .

Os dados do espectro de RMN ^1H para o pró-ligante L_6 são apresentados na Tabela 20.

Tabela 20. Dados de RMN ^1H para L_6 e suas atribuições.

$\delta_{\text{observado}}$ (ppm)	Multiplicidade observada	$J_{\text{observado}}$ (Hz)	Integral	Número de prótons	Atribuição
8,50	Duplo duplete	$J_{1-2} = 4,03$ $J_{1-3} = 0,73$	0,23	2,1	H_1
7,57	Duplo tripleto	$J_{3-2} = J_{3-4} = 7,69$ $J_{3-1} = 1,58$	0,22	2,0	H_3
7,26	Duplete	$J_{4-3} = 7,64$	0,22	2,0	H_4
7,12	Multiplete	-	0,21	1,9	H_2
3,98-3,93	Multiplete	-	0,13	1,2	H_7
3,97	Duplete	$J_{6-6'} = 15,02$	0,24	2,2	H_5
3,50	Duplete	$J_{6'-6} = 15,02$	0,24	2,2	H_5'
3,40	Duplo duplete	$J_{8-7} = 5,50$ $J_{8-6} = 2,57$	0,24	2,2	H_8
2,85	Duplo duplete	$J_{6-6'} = 13,64$ $J_{6-8} = 2,75$	0,12	1,1	H_6
2,77	Duplo duplete	$J_{6'-6} = 13,55$ $J_{6'-7} = 8,79$	0,12	1,1	H_6'

O espectro de RMN ^{13}C (APT) para o pró-ligante L_6 apresenta nove sinais, sendo que os carbonos aromáticos estão na faixa de 159,85 a 122,12 ppm. Observa-se que, como nos precursores e pró-ligantes anteriores, os carbonos C_2 e C_4 possuem ambiente químico similares, já que apresentam valores de deslocamento químicos similares (123,03 e 122,12 ppm, respectivamente). Encontramos os sinais dos carbonos C_5 , C_6 , C_7 , C_9 em intensidades negativas, confirmando que estes são carbonos quaternário (C_5) e secundários (C_6 , C_7 e C_9).

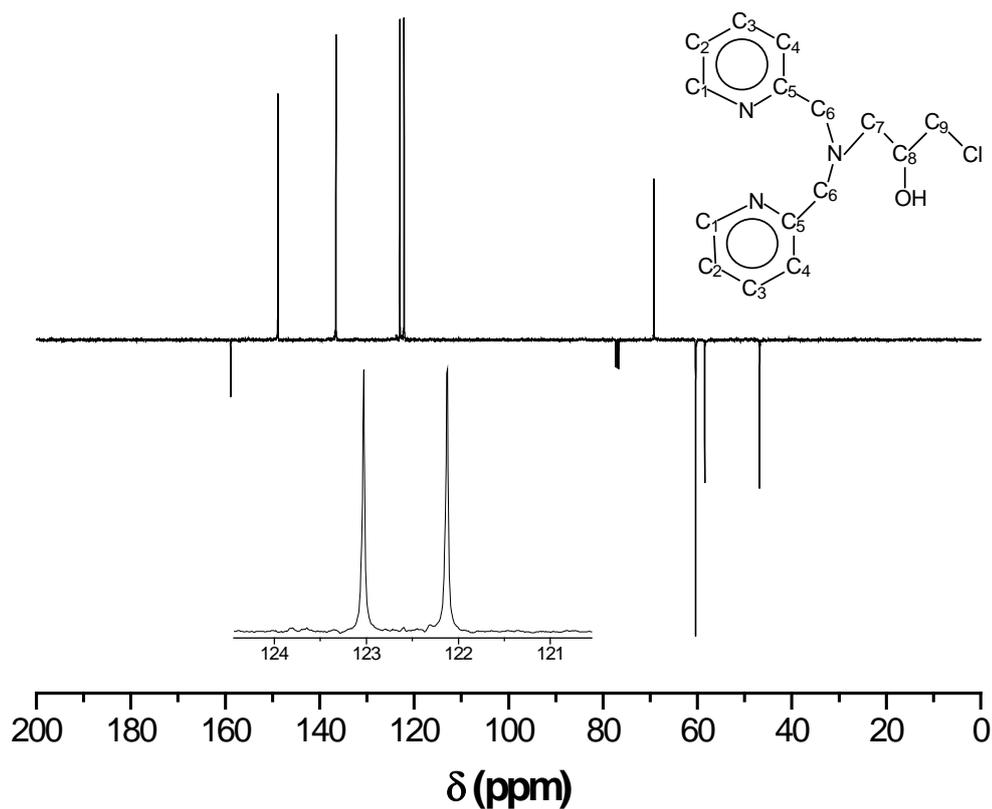


Figura 47. Espectro de RMN ^{13}C (APT) para o L_6 , em CDCl_3 .

Os dados do espectro de RMN ^{13}C (APT) são apresentados na Tabela 21.

Tabela 21. Dados de RMN ^{13}C (APT) para L_6 e suas atribuições.

$\delta_{\text{observado}}$ (ppm)	Atribuição	$\delta_{\text{observado}}$ (ppm)	Atribuição
159,85	C_5	69,23	C_8
148,84	C_1	60,38	C_6
136,57	C_3	58,46	C_7
123,03	C_4	46,84	C_9
122,12	C_2	-	-

No espectro de RMN ^1H para o precursor L_7 (Figura 48) são observados sete sinais. Entre 8,58 e 6,77 ppm estão os sinais referentes aos prótons aromáticos, totalizando oito átomos de hidrogênio. O espectro apresenta dois simpletos (4,00 e

3,83 ppm) referentes aos quatro hidrogênios alifáticos dos metilenos. Além disso, observa-se um simpleto em 2,60 referente ao hidrogênio da amina secundária.

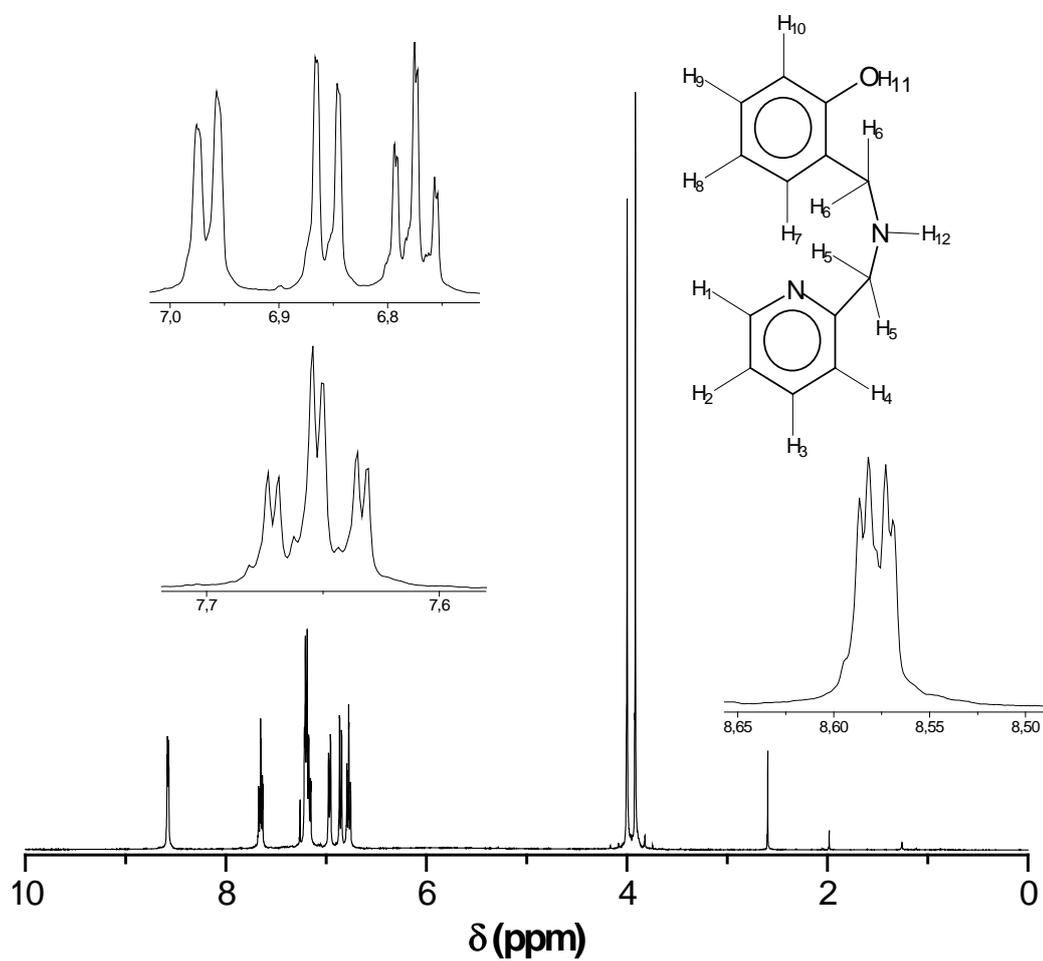


Figura 48. Espectro de RMN ^1H do L_7 , obtido em CDCl_3 .

Os dados do espectro de RMN ^1H são apresentados na Tabela 22.

Tabela 22. Dados de RMN ^1H para L_7 e suas atribuições.

$\delta_{\text{observado}}$ (ppm)	Multiplicidade observada	$J_{\text{observado}}$ (Hz)	Integral	Número de prótons	Atribuição
8,58	duplo duplete	$J_{1-2} = 5,31$ $J_{1-3} = 1,65$	0,13	1,0	H_1
7,65	duplo tripleto	$J_{3-2} = J_{3-4} = 7,69$ $J_{3-1} = 1,65$	0,13	1,0	H_3
7,23-7,15	Multiplete	-	0,40	3,1	$\text{H}_4, \text{H}_2, \text{H}_9$
6,97	duplete	$J_{7-8} = 7,32$	0,14	1,1	H_7
6,86	multiplete	-	0,13	1,0	H_{10}
6,77	duplo tripleto	$J_{8-7} = J_{8-9} = 7,32$ $J_{8-10} = 0,92$	0,14	1,1	H_8
4,00	simpleto	-	0,29	2,2	H_6
3,83	simpleto	-	0,29	2,2	H_5
2,60	simpleto	-	21,01m	0,2	H_{12}

O espectro de RMN ^{13}C para o precursor L_7 apresenta treze sinais, sendo que os carbonos aromáticos encontram-se à esquerda do espectro ($\delta > 100$ ppm), enquanto os alifáticos apresentam-se à direita do mesmo, confirmando a obtenção do L_7 .

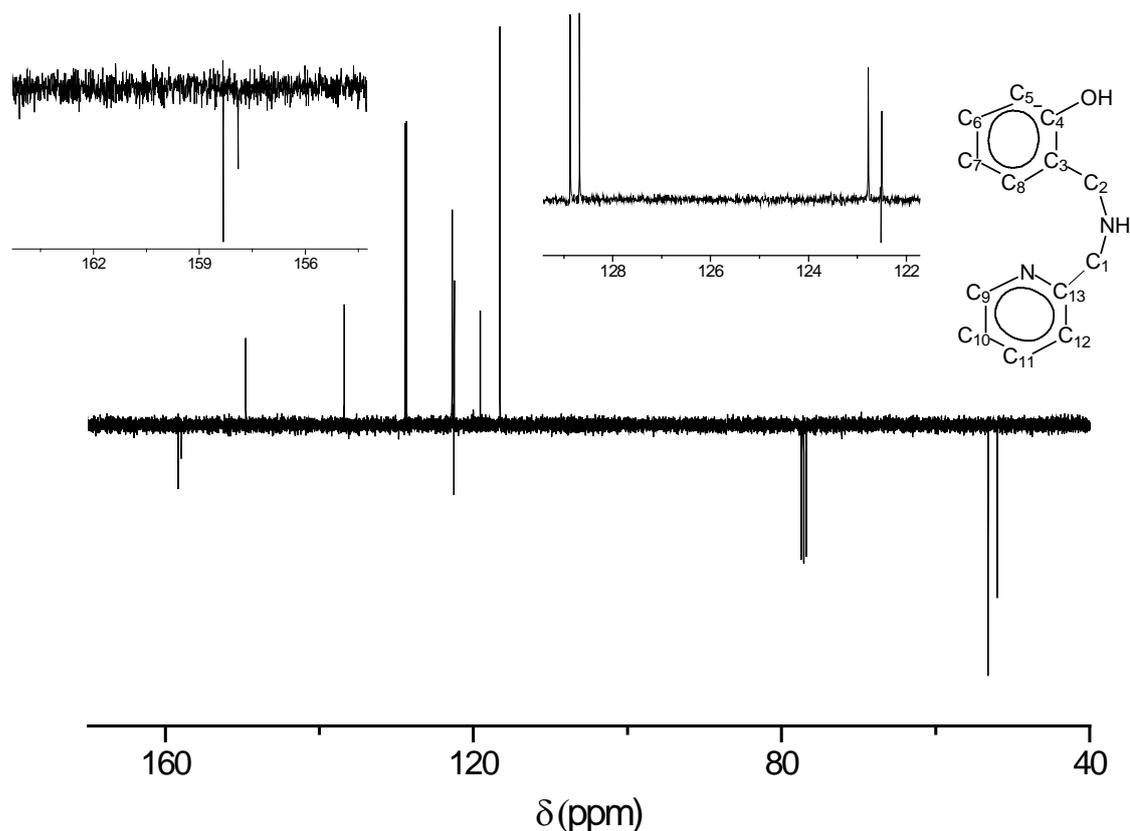


Figura 49. Espectro de RMN ^{13}C do L₇, em CDCl_3 .

Os dados do espectro de RMN ^{13}C (APT) são apresentados na Tabela 23.

Tabela 23. Dados RMN ^{13}C (APT) para L₇ e suas atribuições.

$\delta_{\text{observado}}$ (ppm)	Atribuição	$\delta_{\text{observado}}$ (ppm)	Atribuição
157,8	C ₁₃	122,5	C ₃
153,2	C ₄	122,4	C ₁₀
149,4	C ₉	119,0	C ₇
136,6	C ₁₁	116,4	C ₅
128,7	C ₈	53,1	C ₁
128,5	C ₆	51,9	C ₂
122,6	C ₁₂	-	-

O RMN ^1H para o pró-ligante L₈ (Figura 50) apresenta sinais entre 8,58 e 6,74 ppm referentes aos prótons aromáticos, totalizando oito átomos de hidrogênio. Observa-se que os prótons H₂, H₄ e H₉ apresentam-se na mesma faixa de

deslocamento (7,28-7,11 ppm), isto ocorre devido à semelhança do ambiente químico que estes se encontram. O multipletto referente a cinco prótons alifáticos observado na faixa de 4,10-3,68 ppm refere-se a H₅, H₆, H₁₃. Um multipletto é observado em 3,48 ppm, sendo atribuídos aos prótons dos metilenos ligados ao cloro (-NCH₂CH(OH)CH₂Cl). Em 5,29 ppm observa-se um sinal referente à presença de diclorometano, proveniente da síntese de L₈, dissolvido no solvente deuterado (GOTTLIEB et al., 1997).

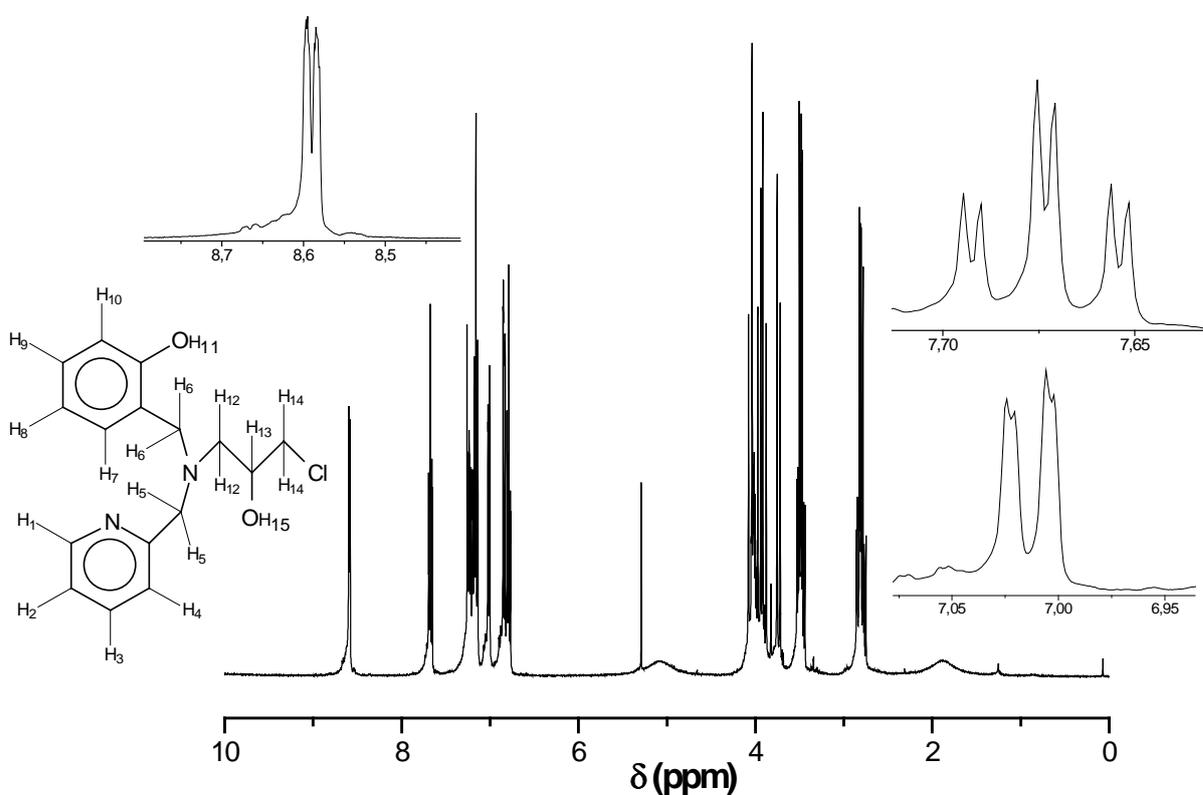


Figura 50. Espectro de RMN ¹H do L₈, em CDCl₃.

Tabela 24. Dados de RMN ^1H para L_8 e suas atribuições.

$\delta_{\text{observado}}$ (ppm)	Multiplicidade observada	$J_{\text{observado}}$ (Hz)	Integral	Número de prótons	Atribuição
8,58	Multipleteo	-	0,13	1,0	H_1
7,67	Duplo tripleteo	$J_{3-2} = J_{3-4} = 7,69$ $J_{3-1} = 1,83$	0,13	1,0	H_3
7,28-7,11	Multipleteo	-	0,39	3,0	H_2, H_4 e H_9
7,01	Duplo dupleteo	$J_{7-8} = 7,32$ $J_{7-9} = 1,47$	0,13	1,0	H_7
6,90-6,74	Multipleteo	-	0,26	2,0	$\text{H}_{10}, \text{H}_8$
4,10-3,68	Multipleteo	-	0,63	4,9	H_5, H_6 e H_{13}
3,48	Multipleteo	-	0,27	2,1	H_{14}
2,87-2,73	Multipleteo	-	0,29	2,2	H_{12}

O espectro de RMN ^{13}C (APT) para o pró-ligante L_8 apresenta dezesseis sinais, sendo que os carbonos aromáticos estão na faixa entre 157,36 e 116,64 ppm, correspondendo aos onze carbonos aromáticos do composto. Observa-se que, como nos ligantes anteriores, os carbonos C_9 e C_{11} , possuem ambiente similares, já que encontram-se em regiões próximas de deslocamento (129,53 e 129,24 ppm, respectivamente).

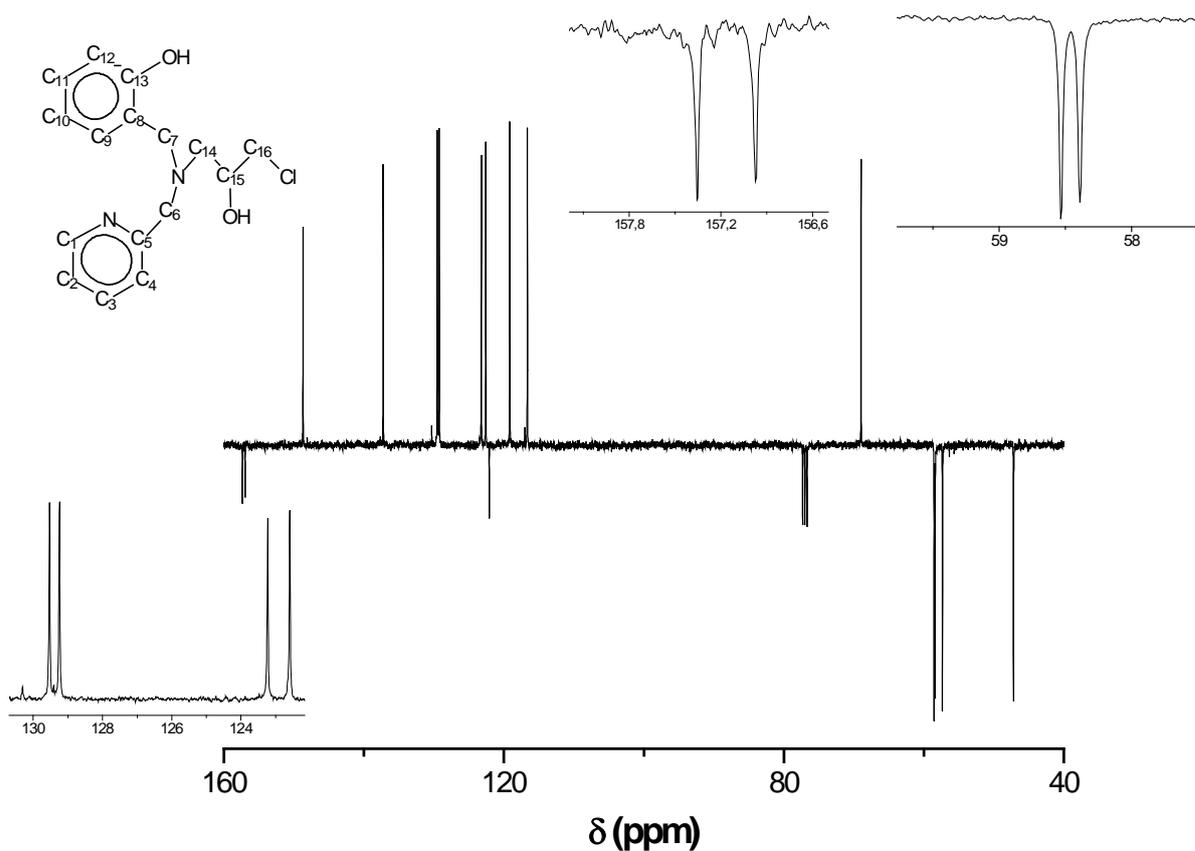


Figura 51. Espectro de RMN ^{13}C (APT) para o L_8 , em CDCl_3 .

Os dados do espectro de RMN ^{13}C (APT) são apresentados na Tabela 25.

Tabela 25. Dados RMN ^{13}C (APT) para L_8 .

$\delta_{\text{observado}}$ (ppm)	Atribuição	$\delta_{\text{observado}}$ (ppm)	Atribuição
157,36	C_5	122,09	C_8
156,97	C_{13}	119,17	C_{10}
148,69	C_1	116,64	C_{12}
137,24	C_3	68,97	C_{15}
129,53	C_9	58,54	C_6
129,24	C_{11}	58,39	C_{14}
123,23	C_4	57,34	C_7
122,59	C_2	47,19	C_{16}

4.2. Caracterização das sínteses inorgânicas

Para os complexos já descritos na literatura, as caracterizações foram utilizadas apenas para confirmar a obtenção e a pureza dos complexos sintetizados nesta dissertação.

Não foi possível obter um complexo de cobre(II) com ligante L₂, apesar das inúmeras tentativas, utilizando-se vários procedimentos de síntese distintos.

4.2.1. Análise elementar

Os dados da análise elementar (Tabela 41) para o complexo [Cu(L₁)Cl₂].½CH₃OH (C₁) são condizentes com um complexo formado por um átomo de cobre, uma molécula do ligante L₁, dois íons cloreto coordenados e meia molécula de metanol de cristalização, resultando num peso molecular de 316,70 g/mol.

Tabela 26. Dados de análise de CHN para o composto [Cu(L₁)Cl₂].½CH₃OH (C₁).

C ₉ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ CuO. ½CH ₃ OH	%C	%H	%N
Experimental	36,04	4,79	8,80
Calculado	36,03	5,09	8,85

O complexo [Cu(L₃)Cl₂].½H₂O (C₃) apresentou dados da análise elementar que concordam com um composto formado por um átomo de cobre, uma molécula do ligante L₃, dois íons cloreto coordenados, e a molécula de metanol e meia molécula de água como solventes de cristalização, resultando em um composto de peso molecular de 327,70 g/mol. Os dados da análise elementar para o complexo C₃ são apresentados na Tabela 42.

Tabela 27. Dados de análise de CHN para o composto [Cu(L₃)Cl₂].½H₂O (C₃).

C ₈ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ CuO.CH ₃ OH.½H ₂ O	%C	%H	%N
Experimental	33,15	4,85	8,50
Calculado	32,99	5,23	8,55

O complexo $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_4) apresenta dados de análise elementar (Tabela 43) condizente com um composto formado por um átomo de cobre, um molécula de ligante L_4 , um íon cloreto coordenado, um íon perclorato como contra-íon e uma molécula de água de hidratação, resultando num peso molecular de 461,19 g/mol.

Tabela 28. Dados de análise de CHN para o composto $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_4).

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{CuO}_2 \cdot \text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	%C	%H	%N
Experimental	28,72	4,26	6,15
Calculado	28,65	4,15	6,07

O complexo $[\text{Cu}(\text{L}_5)\text{Cl}_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (C_5) apresentou dados de análise elementar (Tabela 44) que indicam um complexo formado por um átomo de cobre, uma molécula do ligante L_5 , dois íons cloreto coordenados e uma molécula de metanol como solvente de cristalização, resultando num peso molecular de 365,74 g/mol. Este resultado concorda com os dados de difração de raios X, descritos por Choi e colaboradores (CHOI et al, 2003).

Tabela 29. Dados de análise de CHN para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_5)\text{Cl}_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (C_5).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{Cu} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$	%C	%H	%N
Experimental	42,65	4,86	11,44
Calculado	42,69	4,68	11,49

Os dados da análise elementar (Tabela 45) para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_6) indicam a presença de um átomo de cobre, uma molécula do ligante L_6 , um íon cloreto coordenado, um íon cloreto como contra-íon e uma molécula de água como solvente de hidratação, resultando num peso molecular de 444,24 g/mol. Este resultado concorda com os dados de difração de raios X, descritos previamente por Fernandes e colaboradores (FERNANDES et al, 2006).

Tabela 30. Dados de análise de CHN para o complexo $\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_6).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{CuO} \cdot \text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	%C	%H	%N
Experimental	40,27	4,81	10,05
Calculado	40,56	4,54	9,46

O complexo $[\text{Cu}(\text{L}_7)\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_7) apresenta dados de análise elementar (Tabela 46) condizentes com um composto formado por um átomo de cobre, uma molécula do ligante L_7 , dois íons cloreto coordenados e uma molécula de água de hidratação, resultando num peso molecular de 366,73 g/mol.

Tabela 31. Dados de análise de CHN para o composto $[\text{Cu}(\text{L}_7)\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_7).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{CuO}\cdot\text{H}_2\text{O}$	%C	%H	%N
Experimental	42,73	4,32	7,45
Calculado	42,58	4,40	7,64

Os dados de análise elementar (Tabela 47) para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (C_8) indicam a obtenção de um complexo formado por um átomo de cobre coordenado a uma molécula do ligante L_8 , contendo um íon cloreto como contra-íon, e duas moléculas de água e uma molécula de metanol de cristalização, resultando num peso molecular de 459,24 g/mol. Apesar de observarmos um erro, entre os valores experimental e calculado, superior a 0,40, pode-se sustentar a proposta de estrutura para este complexo pelos resultados obtidos pelas demais técnicas.

Tabela 32. Dados de análise de CHN para o composto $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (C_8).

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{CuO}_2\cdot\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_3\text{OH}$	%C	%H	%N
Experimental	40,12	5,31	5,06
Calculado	40,09	5,34	5,50

4.2.2. Difração de raios X

Foram obtidos monocristais adequados para a resolução da estrutura cristalina por difração de raios X para os complexos C_1 , C_3 , C_4 e C_8 , sendo os resultados apresentados a seguir. Para o complexo C_7 , apesar das tentativas efetuadas, não foram obtidos monocristais adequados. Já os dados cristalográficos para os complexos C_5 e C_6 , já foram previamente publicados (CHOI et al, 2003; FERNANDES et al, 2006).

A análise por difração de raios X de monocristal do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2]$ (C_1) (Figura 59) indica que esta molécula consiste em um composto neutro, apresentando um centro de cobre ligado a uma molécula do ligante L_1 e a dois íons cloreto. O átomo de cobre denominado de $\text{Cu}(1)$ está coordenado a um nitrogênio piridínico ($\text{N}(11)$), a um nitrogênio amínico ($\text{N}(1)$), a um oxigênio do álcool ($\text{O}(1)$), e a dois átomos de cloro ($\text{Cl}(1)$ e $\text{Cl}(2)$). O oxigênio do álcool ($\text{O}(1)$), o qual encontra-se protonado, está *trans* ao nitrogênio piridínico ($\text{N}(11)$) e está *cis* ao nitrogênio amínico ($\text{N}(1)$) e ao átomo de cloro ($\text{Cl}(1)$). O átomo do nitrogênio amínico ($\text{N}(1)$), está *trans* ao átomo de cloro ($\text{Cl}(1)$) e está *cis* ao nitrogênio piridínico ($\text{N}(11)$) e ao oxigênio do álcool ($\text{O}(1)$). O átomo do nitrogênio amínico ($\text{N}(1)$), o átomo de nitrogênio piridínico ($\text{N}(11)$), o átomo de oxigênio do álcool ($\text{O}(1)$) e o átomo de cloro ($\text{Cl}(1)$) ocupam as posições equatoriais com comprimento de ligação de 1,997(4), 1,999(3), 2,041(3) e 2,2493(13)Å, respectivamente. O átomo de cloro ($\text{Cl}(2)$) encontra-se na posição axial com comprimento de ligação de 2,7054(16)Å.

Pode-se observar pela Tabela 33 que o complexo C_1 possui uma ligação em posição axial mais longa ($\text{Cu}(1)\text{-Cl}(2) = 2,7054(16)\text{Å}$) e quatro ligações mais curtas, no plano equatorial. Esta distorção tetragonal é uma consequência da configuração d^9 . Por causa da assimetria de preenchimento dos níveis energéticos, ocorre a distorção de Jahn-Teller, com alongamento axial em z ($z\text{-out}$). Este efeito se caracteriza pela quebra da degenerescência dos orbitais d , levando à distorções na geometria do complexo. Este efeito também pode ser observado para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_5)\text{Cl}_2]$ (C_5). Neste observamos que a ligação axial $\text{Cu}\text{-Cl}(1)$ possui comprimento de ligação de 2,410(1)Å indicando uma distorção na geometria piramidal de base quadrada, similar à observada para o complexo C_1 (LEE, 1999; CHOI et al, 2003).

O complexo C_1 apresenta geometria distorcida, conforme pode ser observado pelos ângulos formados pelos átomos $\text{N}(11)\text{-Cu}(1)\text{-N}(1)$, $\text{N}(1)\text{-Cu}(1)\text{-O}(1)$, $\text{N}(11)\text{-Cu}(1)\text{-Cl}(1)$, $\text{O}(1)\text{-Cu}(1)\text{-Cl}(1)$, $\text{N}(1)\text{-Cu}(1)\text{-Cl}(2)$ ($83,25(15)^\circ$, $81,76(14)^\circ$, $100,66(11)^\circ$, $93,39(9)^\circ$, $93,18(14)^\circ$, respectivamente). O grupo álcool permanece protonado, sendo a distância $\text{Cu}(1)\text{-O}(1)$ de 2,041(3) Å. Em C_1 , o íon Cu^{2+} apresenta-se pentacoordenado, com geometria pirâmide de base quadrada distorcida. Para complexos pentacoordenados, utiliza-se o parâmetro geométrico τ , o qual define o grau de trigonalidade da estrutura. Este parâmetro é igual a zero para uma geometria piramidal de base quadrada perfeita e igual a 1 para a geometria

bipidâmide trigonal perfeita. A geometria pirâmide de base quadrada distorcida para o complexo C₁ pode ser confirmada pela obtenção do parâmetro geométrico $\tau = 0,01$ (ADDISON et al., 1984).

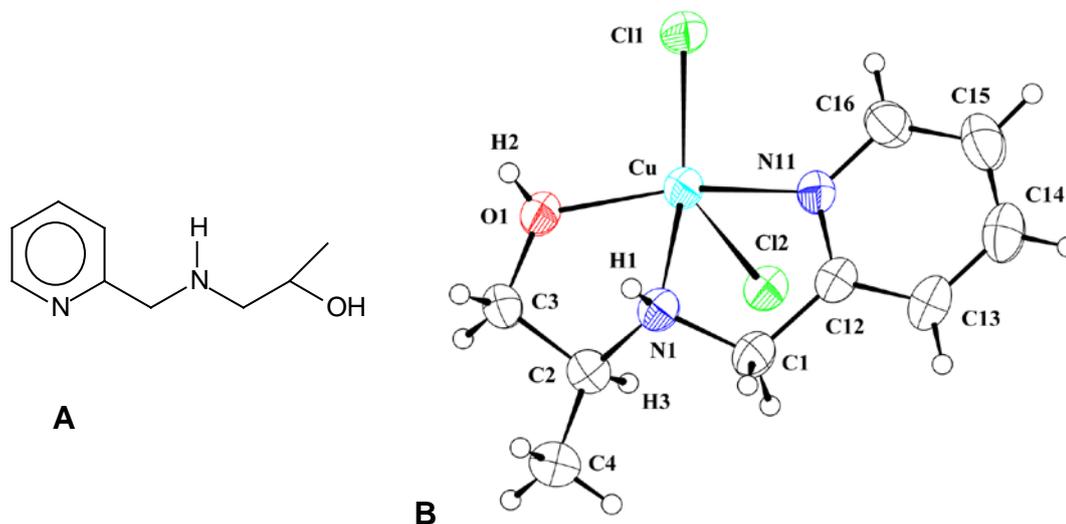


Figura 52. **A)** Estrutura esquemática para o ligante L₁; **B)** Estrutura de raios X para o complexo [Cu(L₁)Cl₂] (C₁)

Tabela 33. Principais comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) para o complexo C₁.

Cu-N(11)	1,999(3)	N(1)-Cu-Cl(1)	164,23(14)
Cu-O(1)	2,041(3)	N(11)-Cu-Cl(1)	100,66(11)
Cu-Cl(1)	2,2492(13)	O(1)-Cu-Cl(1)	93,39(9)
Cu-Cl(2)	2,7054(16)	N(1)-Cu-Cl(2)	93,18(14)
Cu-N(1)	1,997(4)	O(1)-Cu-Cl(2)	88,17(11)
N(1)-Cu-N(11)	83,25(15)	O(1)-Cu-Cl(2)	94,18(11)
N(1)-Cu-O(1)	81,76(14)	Cl(1)-Cu-Cl(2)	102,16(5)
N(11)-Cu-O(1)	164,93(14)		

Tabela 34. Parâmetros cristalográficos para o complexo [Cu(L₁)Cl₂] (C₁).

Fórmula empírica	C ₉ H ₁₄ Cl ₂ Cu N ₂ O
Peso molecular	300,66 g/mol
Temperatura	295(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n
Parâmetros de cela	a = 10,459(3) Å; α = 90° b = 7,318(2) Å; β = 93,259(10)° c = 15,530(4) Å; γ = 90°
Volume da cela	1186,7(6) Å ³
Z	4
Densidade calculada	1,683 Mg/m ³
Coeficiente de absorção	2,265 mm ⁻¹
F(000)	612
Dimensões do cristal	0,28 x 0,14 x 0,07 mm ³
Intervalo de θ na coleta	3,60 para 25,49°
Intervalo hkl na coleta	-12 ≤ h ≤ 12, -6 ≤ k ≤ 8, -18 ≤ l ≤ 18
Reflexões coletadas	9630
Reflexões independentes	2194 [R(int) = 0,0755]
Fatores de transmissão máx. e mín.	0,8630 e 0,5696
Método de refinamento	Matriz completa em F ²
Dados/parâmetros	2194 / 149
GOF	1,023
Índices finais R [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0,0486, wR ₂ = 0,1136
Índices R (todos os dados)	R ₁ = 0,0846, wR ₂ = 0,1294
Picos máx. e mín.	0,690 e -0,628 e.Å ⁻³

A análise por difração de raios X de monocristal do complexo [Cu(L₃)Cl₂] (C₃) (Figura 60) indica que este consiste em um composto neutro, apresentando um centro de cobre ligado a uma molécula do ligante L₃ e a dois íons cloreto. O átomo

de cobre denominado de Cu(1) está coordenado a um nitrogênio piridínico (N(12)), a um nitrogênio amínico (N(1)), a um oxigênio do álcool (O(4)), e a dois átomos de cloro (Cl(1) e Cl(2)). O oxigênio do álcool (O(4)), o qual encontra-se protonado, está *trans* ao nitrogênio piridínico (N(12)) e está *cis* ao nitrogênio amínico (N(1)) e ao átomo de cloro (Cl(1)). O átomo do nitrogênio amínico (N(1)), está *trans* ao átomo de cloro (Cl(1)) e está *cis* ao nitrogênio piridínico (N(12)) e ao oxigênio do álcool (O(4)). O átomo do nitrogênio amínico (N(1)), o átomo de nitrogênio piridínico (N(12)), o átomo de oxigênio do álcool (O(4)) e o átomo de cloro (Cl(1)) ocupam as posições equatoriais com comprimento de ligação de 2,0152(17), 1,9969(17), 2,0287(15) e 2,2478(6)Å, respectivamente. O átomo de cloro (Cl(2)) encontra-se na posição axial com comprimento de ligação de 2,6186(6)Å.

Pode-se observar pela Tabela 35 que o complexo C₃ possui uma ligação em posição axial mais longa (Cu(1)-Cl(2)= 2,6186(6)Å) e quatro ligações mais curtas, no plano equatorial, indicando um alongamento axial em z (*z-out*) similar ao descrito para o complexo C₁, como resultado do efeito Jahn-Teller.

O centro metálico em C₃ apresenta geometria piramidal de base quadrada distorcida, conforme pode ser observado pelos ângulos formados pelos átomos N(12)-Cu(1)-N(1), N(1)-Cu(1)-O(4), N(12)-Cu(1)-Cl(1), O(4)-Cu(1)-Cl(1), N(1)-Cu(1)-Cl(2) (82,69(7)°, 82,54(7)°, 98,98(5)°, 92,19(5)°, 93,51(5)°, respectivamente). O grupo álcool permanece protonado e a distância Cu(1)-O(4) é 2,0287(15)Å. A geometria pirâmide de base quadrada distorcida para o complexo C₃ pode ser confirmada pelo parâmetro geométrico $\tau = 0,15$ (ADDISON et al., 1984).

Comparando-se os complexos C₁ e C₃, nota-se que a diferença estrutural destes dois complexos está na adição de um grupo metila na estrutura do complexo C₁. A distância da ligação axial também pode ser comparada sendo: Cu(1)-Cl(2) a 2,6186(6)Å para o complexo C₃ e igual a 2,7054(16)Å para o complexo C₁. No entanto, o parâmetro geométrico para os dois complexos mostra que o complexo C₁ apresenta um menor grau de distorção de geometria ($\tau = 0,01$), quando comparado ao complexo C₃ ($\tau = 0,15$).

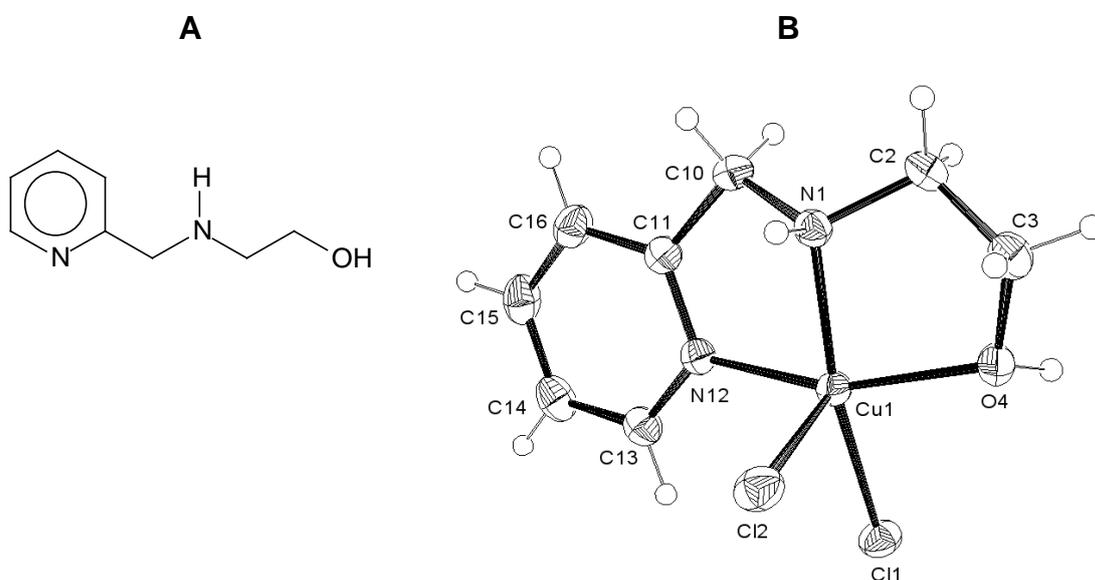


Figura 53. A) Estrutura esquemática para o ligante L₃; **B)** Estrutura de raios X para o complexo [Cu(L₃)Cl₂] (C₃).

Na Tabela 35 são apresentados os principais comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) para o complexo C₃.

Tabela 35. Principais comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) para o complexo C₃.

Cu(1)-N(12)	1,9969(17)	N(12)-Cu(1)-O(4)	158,29(7)
Cu(1)-N(1)	2,0152(17)	N(1)-Cu(1)-O(4)	82,54(7)
Cu(1)-O(4)	2,0287(15)	N(12)-Cu(1)-Cl(1)	98,98(5)
Cu(1)-Cl(1)	2,2478(6)	N(1)-Cu(1)-Cl(1)	167,58(5)
Cu(1)-Cl(2)	2,6189(6)	O(4)-Cu(1)-Cl(1)	92,19(5)
N(12)-Cu(1)-N(1)	82,69(7)	N(12)-Cu(1)-Cl(2)	103,11(5)
O(4)-Cu(1)-Cl(2)	93,60(5)	N(1)-Cu(1)-Cl(2)	93,51(5)
Cl(1)-Cu(1)-Cl(2)	98,05(2)		

Tabela 36. Parâmetros cristalográficos do complexo [Cu(L₃)Cl₂] (C₃).

Fórmula empírica	C ₈ H ₁₂ Cl ₂ Cu N ₂ O
Peso molecular	286,64 g/mol
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P 21/n
Parâmetros de cela	a = 7.8649(4) Å; α = 90° b = 9.7402(14) Å; β = 94,759(4)° c = 14.3171(6) Å; γ = 90°
Volume da cela	1092,99(17) Å ³
Z	4
Densidade calculada	1,742 Mg/m ³
Coefficiente de absorção	2,455 mm ⁻¹
F(000)	580
Dimensões do cristal	0,50 x 0,39 x 0,33 mm ³
Intervalo de θ na coleta	2,53 para 25,47°.
Intervalo hkl na coleta	-9 ≤ h ≤ 9, -11 ≤ k ≤ 0, -17 ≤ l ≤ 0
Reflexões coletadas	2115
Reflexões independentes	2033 [R(int) = 0,0269]
Correção de absorção	Psi-scan
Fatores de transmissão máx. e mín.	0,4409 e 0,3824
Método de refinamento	Matriz completa em F ²
Dados/parâmetros	2033 / 127
GOF	1,114
Índices finais R [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0,0216, wR ₂ = 0,0582
Índices R (todos os dados)	R ₁ = 0,0277, wR ₂ = 0,0604
Picos máx. e mín.	0,263 e -0,412 e.Å ⁻³

A análise por difração de raios X de monocristal do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_4) (Figura 61) indica que esta molécula consiste num cátion, apresentando um centro de cobre ligado a uma molécula do ligante L_4 e a um íon cloreto. Além disso, contém um íon perclorato como contra-íon e uma molécula de água de cristalização. O átomo de cobre está coordenado a um nitrogênio piridínico ($\text{N}(11)$), a um nitrogênio amínico ($\text{N}(1)$), a dois oxigênios do álcool ($\text{O}(11)$ e $\text{O}(12)$), e a um átomo de cloro ($\text{Cl}(1)$). O oxigênio do álcool ($\text{O}(12)$) está *trans* ao nitrogênio piridínico ($\text{N}(11)$) e está *cis* ao nitrogênio amínico ($\text{N}(1)$) e ao átomo de cloro ($\text{Cl}(1)$). O nitrogênio amínico ($\text{N}(1)$), por sua vez, está *trans* ao átomo de cloro ($\text{Cl}(1)$) e *cis* ao nitrogênio piridínico ($\text{N}(11)$) e ao oxigênio do álcool ($\text{O}(12)$). O átomo do nitrogênio amínico ($\text{N}(1)$), o átomo de nitrogênio piridínico ($\text{N}(11)$), o átomo de oxigênio do álcool ($\text{O}(12)$) e o átomo de cloro ($\text{Cl}(1)$) ocupam as posições equatoriais com comprimento de ligação de 2,033, 1,982, 1,974 e 2,221 Å, respectivamente. O outro átomo de oxigênio do álcool ($\text{O}(11)$) encontra-se na posição axial com comprimento de ligação de 2,331 Å. De forma análoga, o oxigênio do álcool alifático no composto $[\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ encontra-se na posição axial com um comprimento de ligação de 2,386 Å. Além disso, os átomos encontrados em posição equatorial para o complexo C_4 e o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$, apresentam com o centro de cobre, comprimentos de ligação próximos (FERNANDES et al, 2006).

Pela Tabela 37 observa-se que a distorção de Jahn-Teller ocorre no complexo C_4 , possuindo uma ligação em posição axial mais longa ($\text{Cu}(1)\text{-O}(11) = 2,331(5) \text{ \AA}$) e quatro ligações mais curtas, no plano equatorial, resultando em um alongamento axial em z (*z-out*), como o ocorrido também para os complexos C_1 e C_3 .

O centro metálico no complexo C_4 apresenta uma geometria distorcida, conforme pode ser observado pelos ângulos formados pelos átomos $\text{N}(11)\text{-Cu}(1)\text{-Cl}(1)$, $\text{O}(12)\text{-Cu}(1)\text{-N}(1)$, $\text{N}(11)\text{-Cu}(1)\text{-N}(1)$, $\text{O}(12)\text{-Cu}(1)\text{-Cl}(1)$, $\text{N}(1)\text{-Cu}(1)\text{-Cl}(1)$ (99,64(15), 82,84(19), 84,44(19), 93,25(14), 175,92(14) respectivamente). Os grupos álcool permanecem protonados, sendo as distâncias $\text{Cu}(1)\text{-O}(12)$ e $\text{Cu}(1)\text{-O}(11)$ iguais a 1,974(4) e 2,331(5) Å, respectivamente.

No complexo C_4 , o íon de Cu^{2+} é pentacoordenado com geometria pirâmide de base quadrada distorcida, que pode ser confirmada pelo parâmetro geométrico $\tau = 0,30$ (ADDISON et al., 1984).

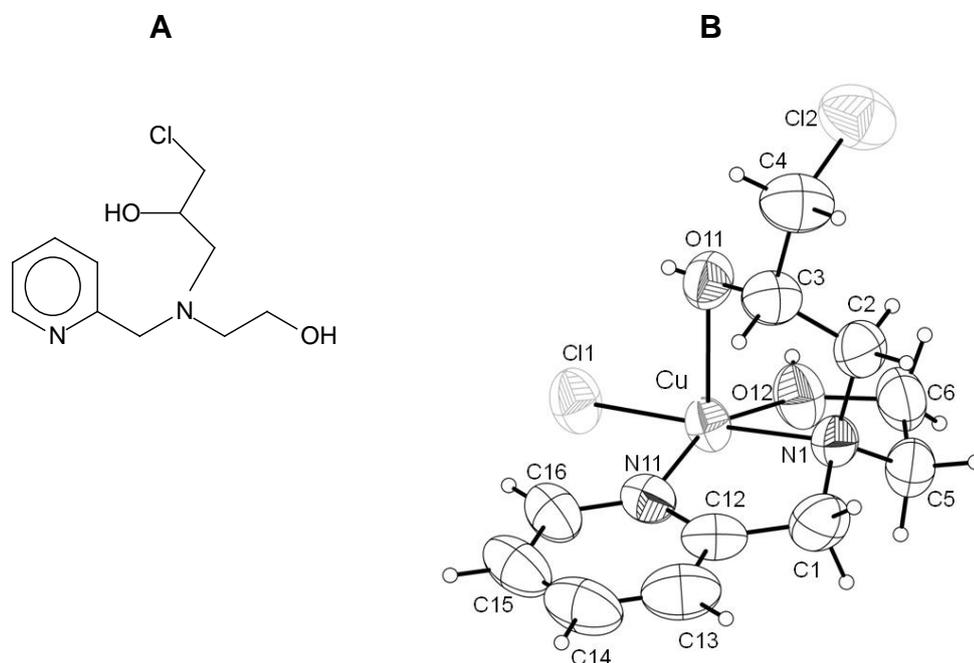


Figura 54. A) Estrutura esquemática para o ligante L₄; **B)** Estrutura de raios X para o cátion [Cu(L₄)Cl]⁺ (C₄).

A Tabela 37 apresenta os principais comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) observados para o complexo C₄.

Tabela 37. Principais comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) observados para o complexo C₄.

Cu(1)-N(11)	1,982(5)	O(12)-Cu(1)-N(11)	157,7(2)
Cu(1)-N(1)	2,033(4)	O(12)-Cu(1)-N(1)	82,84(19)
Cu(1)-O(12)	1,974(4)	N(11)-Cu(1)-N(1)	84,44(19)
Cu(1)-O(11)	2,331(5)	O(12)-Cu(1)-Cl(1)	93,25(14)
Cu(1)-Cl(1)	2,221(15)	N(1)-Cu(1)-Cl(1)	175,92(14)
N(11)-Cu(1)-Cl(1)	99,64(15)	N(11)-Cu(1)-O(11)	92,44(19)
O(12)-Cu(1)-O(11)	103,2(2)	Cl(1)-Cu(1)-O(11)	100,04(13)
N(1)-Cu(1)-O(11)	79,83(17)	-	-

Tabela 38. Parâmetros cristalográficos do complexo [Cu(L₄)Cl]ClO₄.H₂O (C₄).

Fórmula empírica	C11 H19 Cl3 Cu N2 O7
Peso molecular	461,19 g/mol
Temperatura	295(2)
Comprimento de onda	0,71073 Å
Grupo espacial	P 21/c
Parâmetros de cela	a= 12,668 Å; α= 90,00° b= 14,318 Å; β=110,49° c= 10,563 Å; γ=90,00°
Volume da cela	1794,71 Å ³
Z	4
Densidade calculada	1,707 Mg/m ³
F(000)	940
Intervalo de θ na coleta	2,85 para 22,66°.
Intervalo hkl na coleta	-13≤h≤13, -15≤k≤15, -11≤l≤11
Reflexões coletadas	2388
Método de refinamento	Matriz completa em F ²
GOF	1,084

A análise por difração de raios X de monocristal do complexo [Cu(L₈)Cl]Cl.H₂O (C₈) (Figura 62) indica a obtenção de um cátion, no qual o átomo de cobre ligado a uma molécula do ligante L₈ e a um íon cloreto. O complexo apresenta um íon cloreto como contra-íon, além de uma molécula de água como solvente de hidratação. O átomo de cobre denominado de Cu(1) está coordenado a um nitrogênio piridínico (N(22)), a um nitrogênio amínico (N(1)), a um oxigênio do álcool (O(1)), a um oxigênio do fenol (O(10)) e a um átomo de cloro (Cl(1)). O oxigênio do álcool (O(1)) está *trans* ao nitrogênio piridínico (N(22)) e está *cis* ao nitrogênio amínico (N(1)) e ao átomo de cloro (Cl(1)). O átomo de nitrogênio amínico (N(1)), por sua vez, está *trans* ao átomo de cloro (Cl(1)) e *cis* ao nitrogênio piridínico (N(22)) e ao oxigênio do álcool (O(1)).

O átomo do nitrogênio amínico (N(1)), o átomo de nitrogênio piridínico (N(22)), o átomo de oxigênio do álcool (O(1)) e o átomo de cloro (Cl(1)) ocupam as posições equatoriais com comprimento de ligação de 2,029(3), 1,983(3), 1,992(3) e 2,2079(13)Å, respectivamente. O átomo de oxigênio do fenol (O(10)) encontra-se na posição axial com comprimento de ligação de 2,314(3)Å. Observa-se que a substituição do grupo fenol do complexo C₈, por um segundo grupo piridina em [Cu(L₆)Cl]Cl.CH₃OH (C₆) acarreta na mudança do átomo da posição axial. Para o complexo [Cu(L₆)Cl]Cl.CH₃OH (C₆) encontramos o oxigênio do grupo do álcool na posição axial, enquanto que para o complexo C₈, observa-se que o oxigênio do fenol ocupa esta posição (FERNANDES et al, 2006).

Pela Tabela 39 observa-se que a distorção de Jahn-Teller também ocorre no complexo C₈, possuindo uma ligação em posição axial mais longa (Cu(1)-O(10)= 2,314(3)Å) e quatro ligações mais curtas, no plano equatorial, resultando em um alongamento axial em z (*z-out*), como o ocorrido também para os complexos C₁, C₃ e C₄.

O centro metálico no complexo C₈ apresenta geometria distorcida, conforme pode ser observado pelos ângulos formados pelos átomos N(22)-Cu(1)-N(1), O(1)-Cu(1)-N(1), N(22)-Cu(1)-Cl(1), O(1)-Cu(1)-Cl(1) (82,55(13)°, 84,04(11)°, 99,31(11)°, 92,89(9)°, respectivamente). Os grupos álcool e fenol permanecem protonados sendo as distâncias Cu(1)-O(1) e Cu(1)-O(10) iguais a 1,992(3) e 2,314(3)Å, respectivamente.

O íon de Cu²⁺ apresenta-se pentacoordenado, resultando em uma geometria pirâmide de base quadrada distorcida, que pode ser confirmada pelo parâmetro geométrico $\tau = 0,20$ (ADDISON et al., 1984).

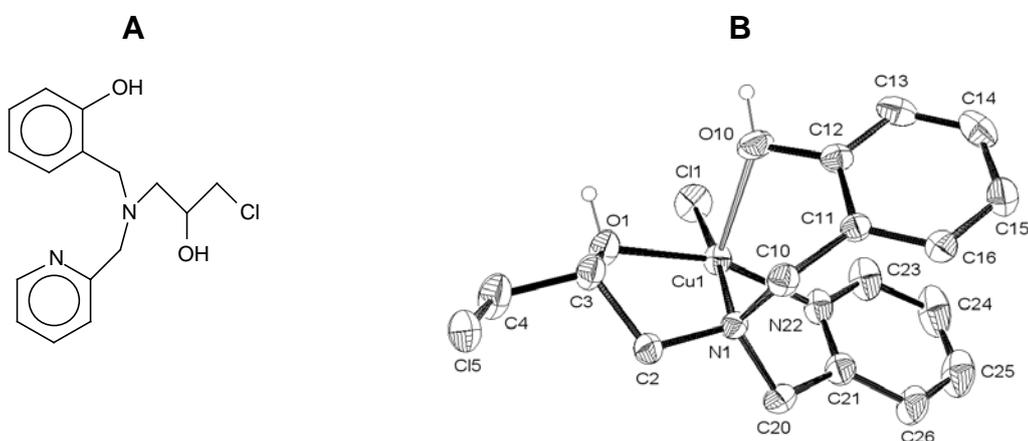


Figura 55. A) Estrutura esquemática para o ligante L₈; **B)** Estrutura de raios X para o cátion

[Cu(L₈)Cl]⁺ (C₈).

A Tabela 39 apresenta os principais comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) observados para o complexo C₈.

Tabela 39. Principais comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) observados para o complexo C₈.

Cu(1)-N(22)	1,983(3)	N(22)-Cu(1)-Cl(1)	99,31(11)
Cu(1)-O(1)	1,992(3)	O(1)-Cu(1)-Cl(1)	92,89(9)
Cu(1)-N(1)	2,029(3)	N(1)-Cu(1)-Cl(1)	174,72(9)
Cu(1)-Cl(1)	2,2079(13)	N(22)-Cu(1)-O(10)	102,93(12)
Cu(1)-O(10)	2,314(3)	O(1)-Cu(1)-O(10)	90,29(11)
N(22)-Cu(1)-O(1)	160,43(13)	N(1)-Cu(1)-O(10)	86,13(11)
N(22)-Cu(1)-N(1)	82,55(13)	Cl(1)-Cu(1)-O(10)	98,20(8)
O(1)-Cu(1)-N(1)	84,04(11)	-	-

Tabela 40. Parâmetros cristalográficos do complexo [Cu(L₈)Cl]Cl. H₂O (C₈).

Fórmula empírica	C16 H21 Cl3 Cu N2 O3
Peso molecular	459,24 g/mol
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0,71069 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Parâmetros de cela	a = 9,338(5) Å, α = 84,67(2)° b = 12,3310(10) Å, β = 89,87(2)° c = 17,528(3) Å, γ = 73,93(4)°
Volume da cela	1930,5(11) Å ³
Z	4
Densidade calculada	1,580 Mg/m ³
Coefficiente de absorção	1,564 mm ⁻¹
F(000)	940
Dimensões do cristal	0,47 x 0,43 x 0,40 mm ³
Intervalo de θ na coleta	1,17 para 25,08°
Intervalo hkl na coleta	-11 ≤ h ≤ 10, -14 ≤ k ≤ 14, 0 ≤ l ≤ 20
Reflexões coletadas	7094
Reflexões independentes	6853 [R(int) = 0,0205]
Correção de absorção	Psi-scan
Fatores de transmissão máx. e mín.	0,5322 e 0,5145
Método de refinamento	Matriz completa em F ²

Dados/parâmetros	6853 / 478
GOF	1,057
Índices finais R [$ >2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0363$, $wR_2 = 0,0952$
Índices R (todos os dados)	$R_1 = 0,0541$, $wR_2 = 0,1014$
Picos máx. e mín.	0,995 e $-0,572 \text{ e.Å}^{-3}$

4.2.3. Espectroscopia de infravermelho

No espectro de infravermelho para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2]$ (C_1) (Figura 52) observam-se bandas características do ligante L_1 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$ e $\text{C}-\text{H}$ do anel aromático) em 1606 , 1570 , 1477 e 1430 cm^{-1} . Além disso, é observada uma banda próxima à 3219 cm^{-1} , característica da amina secundária, em que o próton ligado ao nitrogênio amínico apresenta fracas interações por ligação de hidrogênio com átomos vizinhos. Esta banda não foi observada no espectro do ligante, provavelmente devido à moléculas de solvente presentes neste último. A ocorrência de bandas em regiões de maiores números de onda para o complexo, em relação ao ligante L_1 , mostra que houve mudança na geometria do ligante após sua complexação com o metal.

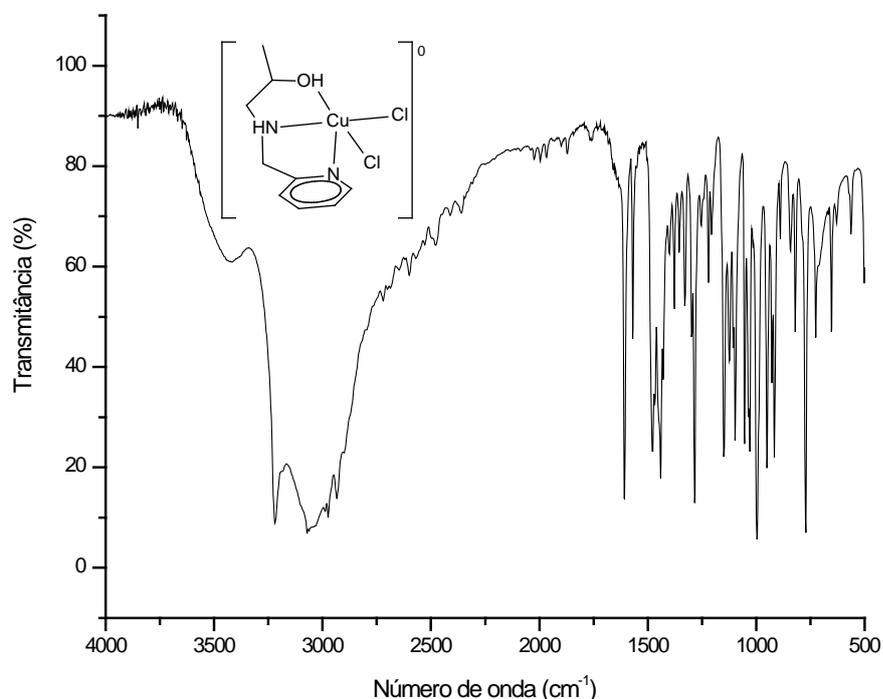


Figura 56. Espectro de infravermelho para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2]$ (C_1), obtido em pastilha de KBr.

Na Tabela 26 estão dispostos as principais bandas observadas no espectro de infravermelho.

Tabela 41. Principais números de onda observados no espectro de infravermelho do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2]$ (C_1) e suas respectivas atribuições.

Número de onda (cm^{-1})	Atribuição	Número de onda (cm^{-1})	Atribuição
3418	ν OH	2987, 2933	ν CH_2 ; ν CH_3
3219	ν NH	1606, 1570, 1477, 1430	ν C=C; ν C=N
3070	ν $\text{CH}_{\text{Aromático}}$	771, 725	γ - CH^{a} , β -anel ^b

a= deformação C-H fora do plano de heteroaromáticos; b= deformação do anel heteraromático.

O espectro de infravermelho para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2]$ (C_3) (Figura 53) apresenta as bandas características do anel aromático (C=C e C=N) em 1608, 1570, 1477 e 1448 cm^{-1} , bandas características do anel 1,2-dissubstituído do grupo piridínico em 768 e 723 cm^{-1} e uma banda larga atribuída à deformação axial de O–H da função álcool em 3441 cm^{-1} , a qual também está associada à vibração da molécula de água de hidratação. É observada também, uma banda próxima à 3180 cm^{-1} , característica da amina secundária. Esta, como no caso anterior, não foi observada no espectro do ligante. O aparecimento de novas bandas, em relação ao ligante L_3 , confirma a formação de um novo composto.

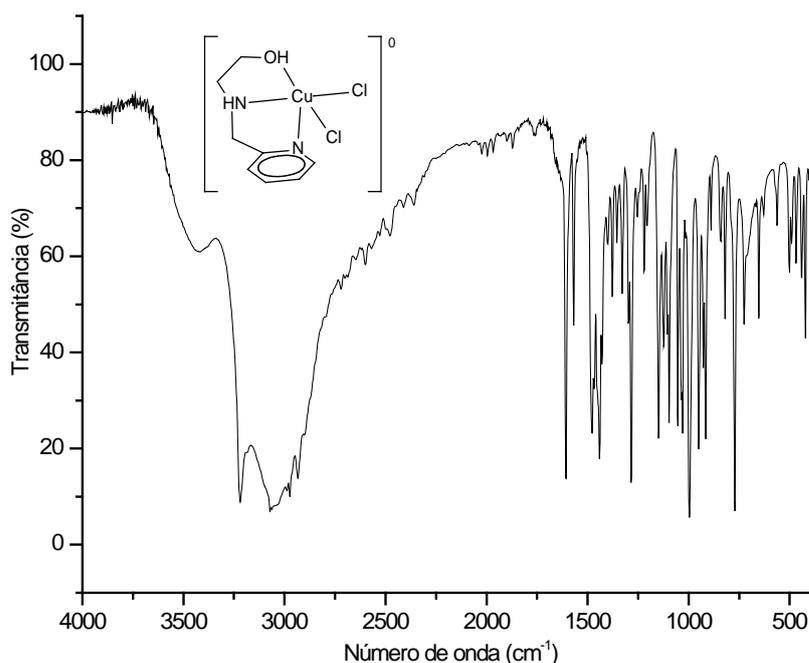


Figura 57. Espectro de infravermelho para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2]$ (C_3), obtido em pastilha de KBr.

As principais bandas obtidas no espectro de infravermelho para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2]$ (C_3), são apresentados na Tabela 27.

Tabela 42. Principais números de onda observados no espectro de infravermelho do complexo C_3 , com suas respectivas atribuições.

Número de onda (cm^{-1})	Atribuição	Número de onda (cm^{-1})	Atribuição
3441	ν OH	2924	ν_s CH_2
3180	ν NH	1608; 1570; 1477; 1448	ν C=C; ν C=N
3072	ν $\text{CH}_{\text{Aromático}}$	768, 723	γ - CH^a , β -anel ^b
2937	ν_{as} CH_2	-	-

a= deformação C-H fora do plano de heteroaromáticos; b= deformação do anel heteroaromático.

O espectro de infravermelho obtido para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_4) (Figura 54) apresenta bandas características do anel aromático (C=C e C=N) em 1610, 1574, 1485 e 1448 cm^{-1} , bandas características do anel 1,2-dissubstituído do grupo piridínico em 769 e 711 cm^{-1} e/ou uma banda larga atribuída à deformação axial de O-H da função álcool e à vibração da molécula de água de hidratação em 3400 cm^{-1} . O aparecimento de novas bandas, em relação ao ligante L_4 , confirma a formação de um novo composto.

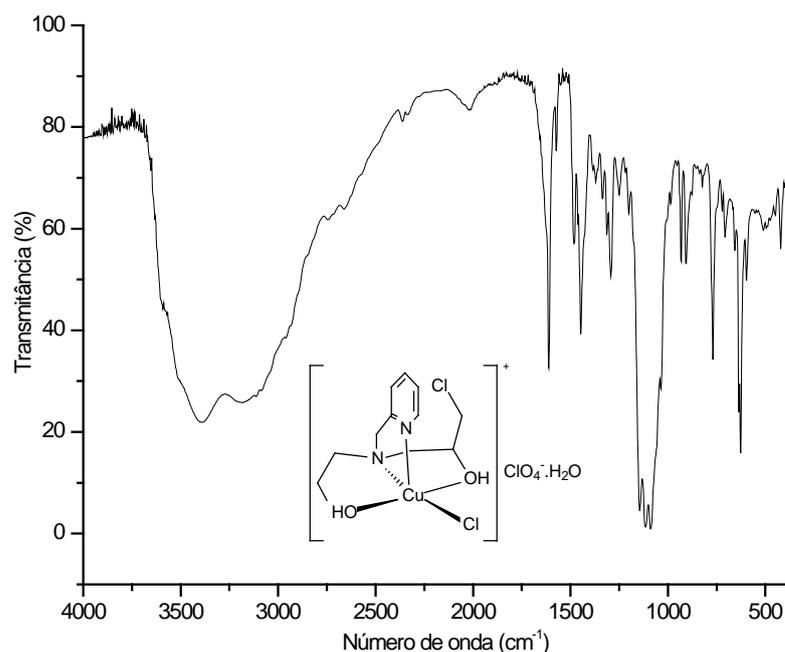


Figura 58. Espectro de infravermelho para o ligante $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_4), obtido em pastilha de KBr.

Na Tabela 28 são apresentados as principais bandas da análise presentes no espectro de infravermelho para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_4).

Tabela 43. Principais números de onda observados no espectro de infravermelho do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_4), com suas respectivas atribuições.

Número de onda (cm^{-1})	Atribuição	Número de onda (cm^{-1})	Atribuição
3400	ν OH	1144; 1115; 1090	ν ClO_4
3070-2930	ν $\text{CH}_{\text{Aromático}}$; $\nu_{\text{as}} \text{CH}_2$; $\nu_{\text{s}} \text{CH}_2$	769, 711	γ - CH^{a} , β -anel ^b
1610; 1574; 1485; 1448	ν C=C; ν C=N	-	-

a= deformação C-H fora do plano de heteroaromáticos; b= deformação do anel heteroaromático.

No espectro de infravermelho do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_5)\text{Cl}_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (C_5) (Figura 55) observam-se as bandas típicas do anel aromático (C=C e C=N) em 1607, 1572, 1477 e 1431 cm^{-1} e bandas características do anel 1,2-dissubstituído do grupo piridínico em 775 e 727 cm^{-1} , confirmando a presença do ligante L_5 . A presença de bandas em regiões de maiores números de onda em relação ao ligante L_5 mostra que houve mudança na geometria da molécula, confirmando a formação de um composto distinto do ligante L_5 . Além disso, observamos uma banda em 3437 cm^{-1} referente à hidroxila do solvente de cristalização.

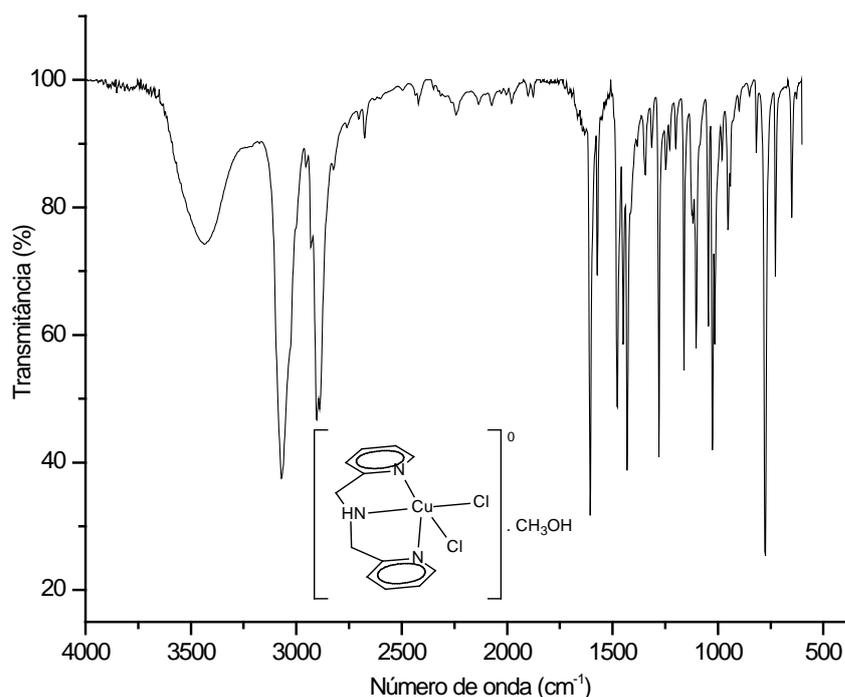


Figura 59. Espectro de infravermelho para o complexo C₅, em pastilha de KBr.

As principais bandas presentes no espectro de infravermelho do complexo C₅ são apresentadas na Tabela 29.

Tabela 44. Principais números de onda observados no espectro de infravermelho do complexo C₅, com suas respectivas atribuições.

Número de onda (cm ⁻¹)	Atribuição	Número de onda (cm ⁻¹)	Atribuição
3068	ν CH _{Aromático} , ν NH	1607; 1572; 1477; 1431	ν C=C; ν C=N
2905	ν_{as} CH ₂	775, 727	γ -CH ^a , β -anel ^b
2889	ν_s CH ₂	-	-

a= deformação C-H fora do plano de heteroaromáticos; b= deformação do anel heteroaromático.

A caracterização do complexo [Cu(L₆)Cl]Cl.H₂O (C₆) por espectroscopia de infravermelho indica a presença do ligante L₆ através do deslocamento das bandas observadas para o complexo C₆ em comparação ao espectro de infravermelho do ligante L₆.

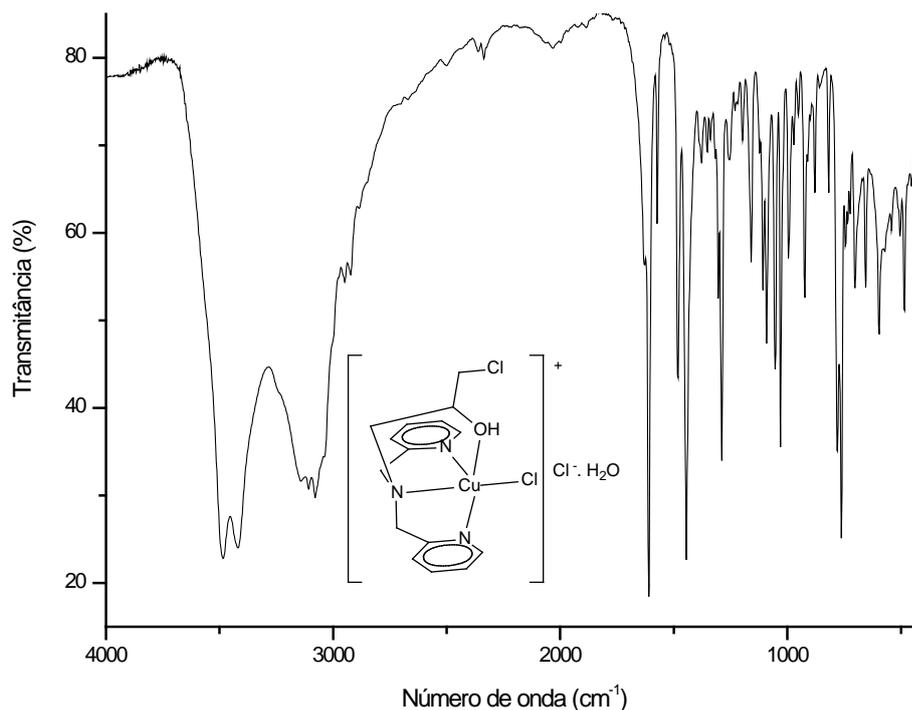


Figura 60. Espectro de infravermelho para o complexo C_6 , obtido em pastilha de KBr.

As principais bandas do espectro de infravermelho para o complexo C_6 são apresentadas na Tabela 30.

Tabela 45. Principais números de onda observados no espectro de infravermelho do complexo C_6 e suas respectivas atribuições.

Número de onda (cm ⁻¹)	Atribuição	Número de onda (cm ⁻¹)	Atribuição
3481; 3416	v OH	1608; 1574; 1481; 1445	v C=C; v C=N
3244	v CH _{Aromático}	762, 702	γ-CH ^a , β-anel ^b
3078; 3068, 3053, 3038	v _{as} CH ₂ ; v _s CH ₂	-	-

a= deformação C-H fora do plano de heteroaromáticos; b= deformação do anel heteroaromático.

No espectro de infravermelho do complexo $[Cu(L_7)Cl_2].H_2O$ (C_7) (Figura 57) observam-se bandas típicas do ligante (C=C e C=N) em 1605, 1481 e 1450 cm⁻¹ e uma banda característica do anel 1,2-dissubstituído do grupo piridínico em 756 cm⁻¹, típicas do ligante L_7 . Além disso, observou-se que a banda referente ao OH sofre um

deslocamento em relação ao L₇. Isto supostamente ocorre devido à perda da ligação de hidrogênio intermolecular no ligante, quando este é complexado (SILVERSTEIN E WEBSTER, 2000).

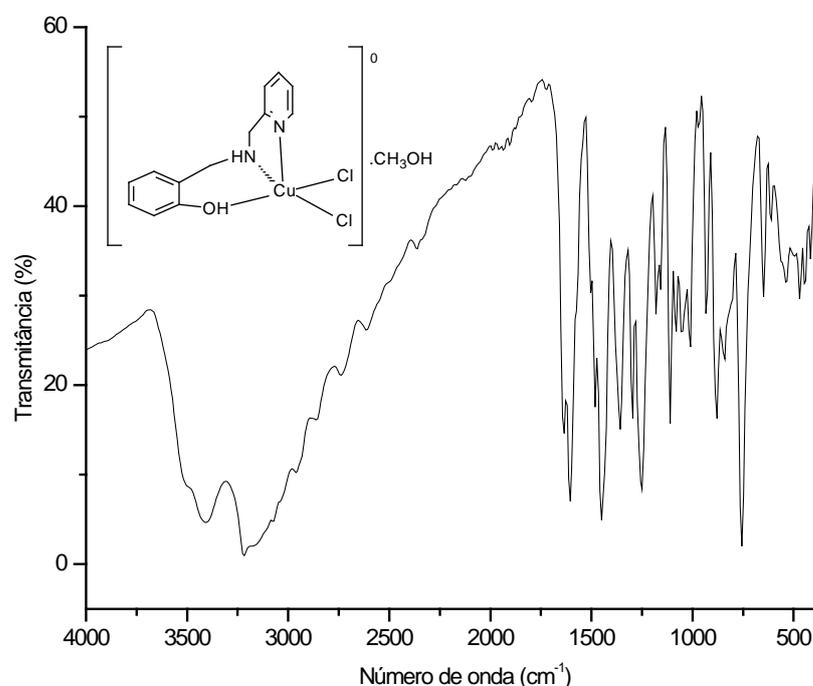


Figura 61. Espectro de infravermelho para o C₇, obtido em pastilha de KBr.

As principais bandas do espectro de infravermelho do complexo C₇ são apresentados na Tabela 31.

Tabela 46. Principais números de onda observados no espectro de infravermelho do complexo C₇ e suas respectivas atribuições.

Número de onda (cm ⁻¹)	Atribuição	Número de onda (cm ⁻¹)	Atribuição
3394	ν OH	2932	ν _{as} CH ₂ ; ν _s CH ₂
3217	ν NH	1605; 1481; 1450	ν C=C; ν C=N
3163	ν CH _{Aromático}	756	γ-CH ^a

a= deformação C-H fora do plano de heteroaromáticos.

O espectro de infravermelho obtido para o complexo [Cu(L₈)Cl]Cl.H₂O (C₈) (Figura 58) apresenta bandas características do anel aromático (C=C, C=N) em 1610, 1599, 1572, 1502 e 1460 cm⁻¹ e bandas do anel 1,2-dissubstituído do grupo piridínico em 761 e 703 cm⁻¹, confirmando a presença do ligante L₈. A ocorrência de

bandas em regiões de maiores números de onda para o complexo, em relação ao ligante L₈, mostra que houve mudança na geometria do ligante após sua complexação com o metal, confirmando a formação de um composto distinto do ligante L₈.

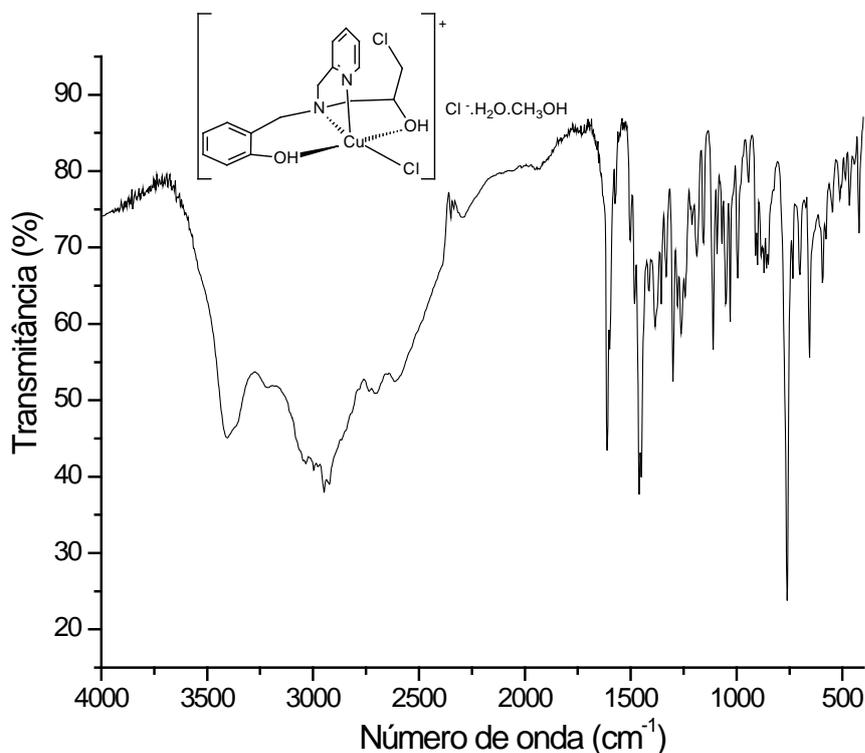


Figura 62. Espectro de infravermelho para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_8), obtido e pastilha de KBr.

As principais bandas do espectro de infravermelho do composto L₈ são apresentados na Tabela 32.

Tabela 47. Principais números de onda observados no espectro de infravermelho do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_8) e suas respectivas atribuições.

Número de onda (cm ⁻¹)	Atribuição	Número de onda (cm ⁻¹)	Atribuição
3402	ν OH	1610; 1599; 1572; 1502; 1460	ν C=C; ν C=N
3045; 3034	ν CH _{Aromático}	761, 703	γ -CH ^a , β -anel ^b
2945; 2921	ν_{as} CH ₂ , ν_{s} CH ₂	-	-

a= deformação C-H fora do plano de heteroaromáticos; b= deformação do anel heteroaromático.

4.2.4. Condutivimetria

As medidas de condutividade foram realizadas em solução de metanol ou acetonitrila, conforme a solubilidade dos complexos. Os resultados são apresentados na Tabela 48.

Tabela 48. Dados da análise de condutivimetria para os complexos sintetizados

Complexo	Solvente utilizado	Condutividade ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	Espécie de eletrólito ^a
[Cu(L ₁)(Cl ₂)] .½CH ₃ OH (C ₁)	água desionizada	281,0	2:1
[Cu(L ₃)(Cl ₂)] .½H ₂ O (C ₃)	Metanol	99,7	1:1
[Cu(L ₄)(Cl)]ClO ₄ .H ₂ O (C ₄)	acetonitrila	214,0	2:1
[Cu(L ₅)(Cl ₂)] .CH ₃ OH (C ₅)	Metanol	105,6	1:1
Cu(L ₆)(Cl)] .Cl.H ₂ O (C ₆)	Metanol	81,8	1:1
[Cu(L ₇)(Cl ₂)] .H ₂ O (C ₇)	acetonitrila	17,9	não-eletrólito
[Cu(L ₈)(Cl)]Cl .2H ₂ O .CH ₃ OH (C ₈)	Metanol	129,0	1:1

^a Atribuição conforme referência.

Em acetonitrila, para eletrólitos 2:1, a condutividade molar varia de 220-300 $\mu\text{S}/\text{cm}$, para eletrólitos 1:1, esta varia de 120-160 $\mu\text{S}/\text{cm}$, enquanto que para não-eletrólitos encontramos valores abaixo 120 $\mu\text{S}/\text{cm}$. Já em metanol, os eletrólitos 1:1 apresentam valores de condutividade molar na faixa de 80-115 $\mu\text{S}/\text{cm}$. Em soluções aquosas, a condutividade molar para eletrólitos 2:1, varia aproximadamente de 250-280 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (LEE, 1999; GEARY, 1971).

Com base nos dados da Tabela 50, verifica-se que os complexos C₃, C₅, C₆ e C₈ apresentam-se como eletrólitos 1:1 ou cátions em solução. Os complexos C₁ e C₄ formam espécies dicatiônicas e C₇ origina um composto neutro em solução. De acordo com os dados de difração de raios X para os complexos C₃ e C₅, estes são neutros no estado sólido (Choi et al, 2003). Entretanto, em solução metanólica apresentam-se como espécies catiônicas, indicando que um dos íons cloreto foi deslocado da esfera de coordenação do cobre. Já os complexos C₁ e C₄ deveriam, segundo caracterizações anteriores realizadas no estado sólido, originar espécies neutra e catiônica, respectivamente, no entanto apresentam-se como espécies dicatiônicas. Conclui-se que os íons cloreto coordenados ao cobre nestes complexos são deslocado da esfera de coordenação, quando estes complexos são dissolvidos em água e em acetonitrila.

4.2.5. Espectroscopia eletrônica

Do ponto de vista da química inorgânica, as propriedades espectroscópicas dos compostos de coordenação ajudam a obter informações sobre o estado de oxidação do íon metálico e sua geometria de coordenação.

Os complexos de Cu^{2+} apresentam configuração d^9 e, portanto, possuem um elétron desemparelhado, restando apenas um orbital para o qual o elétron possa ser promovido. Desta forma, os espectros resultam em uma única banda larga de absorção, a qual pode ser atribuída à transição $d-d$. Contudo, em virtude do efeito Jahn-Teller, há o aparecimento de mais de uma banda no espectro, resultando em alguns casos em uma banda assimétrica (LEE, 1999).

O espectro eletrônico para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2] \cdot \frac{1}{2}\text{CH}_3\text{OH}$ (C_1) apresenta uma banda em 695 nm ($\epsilon = 67,4 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) a qual, devido ao valor de ϵ pode ser considerada como uma transição $d-d$. Para calcular o valor de ϵ (coeficiente de absorvidade molar) das transições eletrônicas, foi realizada uma regressão linear, onde o valor de ϵ equivale ao valor do coeficiente angular da reta obtida (Figura 63A).

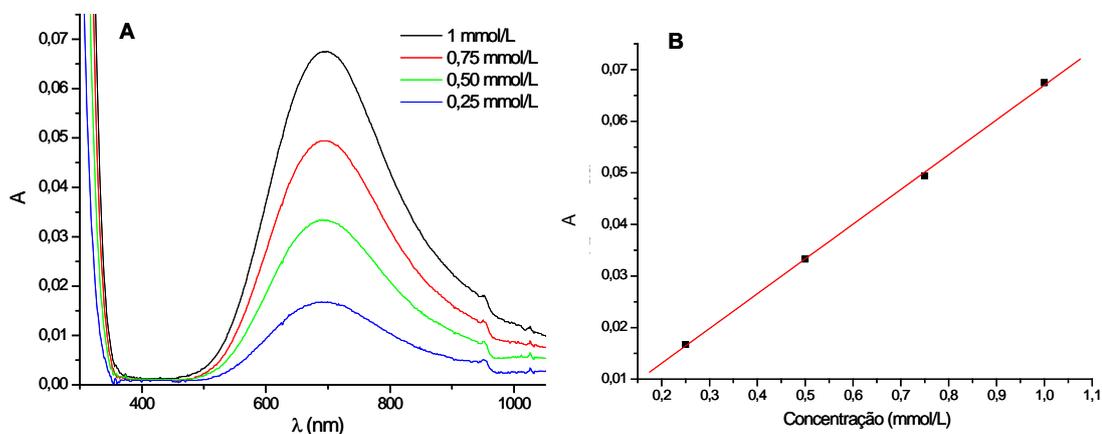


Figura 63. (A) Espectro eletrônico para o complexo C_1 , em água desionizada; **(B)** Gráfico de regressão linear para determinação do ϵ das transições eletrônicas presentes no complexo C_1 .

Na Figura 64A é apresentado o espectro eletrônico para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (C_3), no qual observa-se uma única banda em 699 nm ($\epsilon = 23,5 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). O espectro eletrônico para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_4) (Figura 64B) apresenta uma banda 782 nm ($\epsilon = 109,4 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), a qual, devido ao valor de ϵ , pode ser considerada uma transição $d-d$.

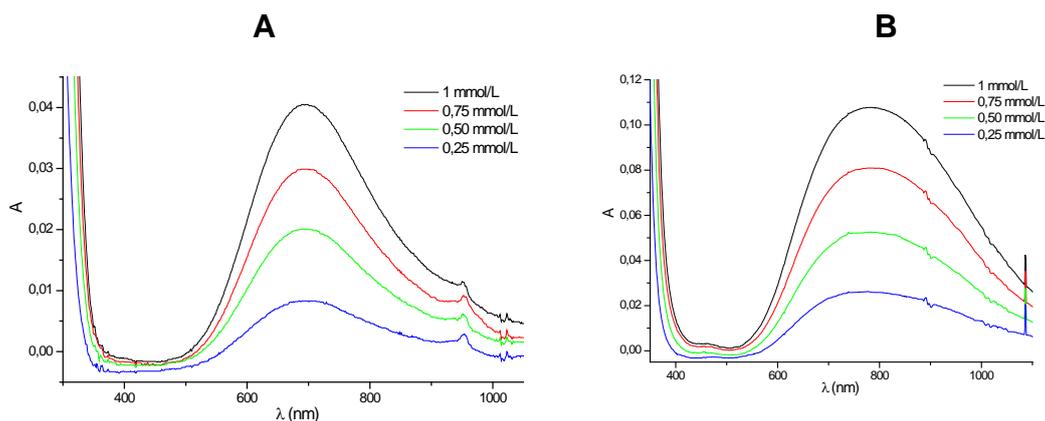


Figura 64. Espectro eletrônico: **A)** para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (C_3), em água desionizada; **B)** para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_4), em acetonitrila.

Em alguns casos, o espectro eletrônico para complexos de cobre mononucleares pentacoordenados pode confirmar ou propor uma estrutura distinta daquela observada por difração de raios X. Segundo Uma e colaboradores, complexos com geometria piramidal de base quadrada apresentam banda de absorção na região de alta energia e um ombro na região de baixa energia, em contraste, complexos com geometria bipiramidal trigonal apresentam uma banda de absorção em uma região de baixa energia e um ombro em uma região de alta energia (UMA et al, 1994). Para compostos multinucleares, a regra acima não pode ser aplicada, pois estes podem possuir centros metálicos com geometrias distintas.

O espectro eletrônico para complexo $[\text{Cu}(\text{L}_5)\text{Cl}_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (C_5) (Figura 65A) apresentou uma banda atribuída à transição $d-d$ em 650 nm ($90,5 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) e um ombro em 362 nm ($27,4 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), indicando que o complexo C_5 em solução aquosa apresenta geometria bipiramidal trigonal. Devido ao baixo valor de ϵ , ambas as transições são consideradas $d-d$. Entretanto, no estado sólido o complexo apresenta geometria piramidal de base quadrada de acordo com os dados obtidos por difração de raios X de monocristal (CHOI et al, 2003).

Observando o espectro eletrônico para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_6) (Figura 65B), verifica-se a presença de uma banda em 667 nm ($93,3 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) e de um ombro em 396 nm ($23,8 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). Devido ao baixo valor de ϵ , ambas as transições são consideradas $d-d$. Desta forma, podemos supor que, em solução aquosa, o complexo C_6 apresenta-se com uma geometria bipiramidal trigonal, em contradição à geometria piramidal de base quadrada, sugerida por dados de difração de raios X de monocristal (FERNANDES et al, 2006).

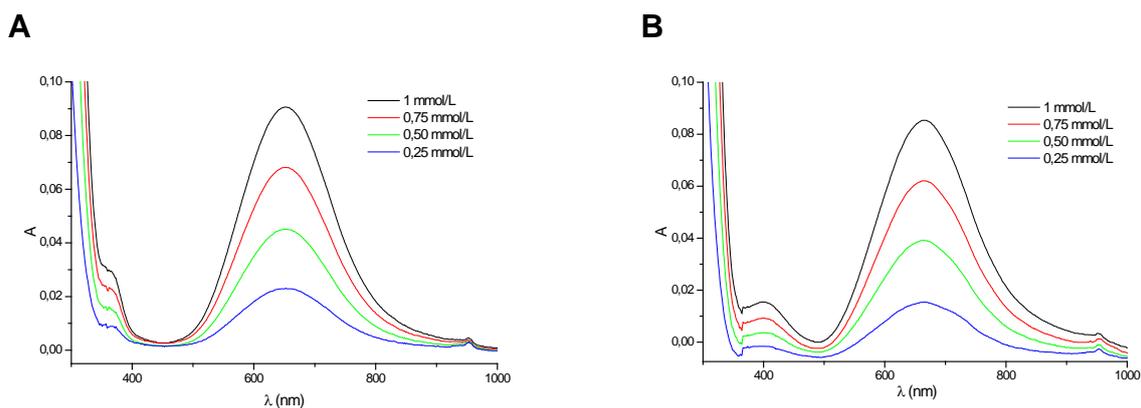


Figura 65. Espectro eletrônico **A)** para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_5)\text{Cl}_2]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (C_5), em água desionizada; **B)** para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_6), em água desionizada.

No espectro eletrônico para complexo $[\text{Cu}(\text{L}_7)\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_7) (Figura 66A) observou-se a presença uma banda em 362nm ($771,6 \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), e uma em 708nm ($73,0 \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). A primeira banda refere-se a uma transferência de carga ligante metal (TCLM), devido ao elevado valor de ϵ e a segunda, devido ao baixo valor de ϵ , refere-se a uma transição $d-d$. Além disso, observamos um ombro em 648nm ($87,0\text{dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), que, segundo Uma, indica uma geometria piramidal de base quadrada em solução aquosa coincidindo com a geometria elucidada por difração de raios X deste complexo, discutida anteriormente. O espectro de ESI-(+)-MS/MS para este complexo indica a presença de cátions contendo grupos fenolato coordenados ao centro metálico, com m/z 276, 490 e 589. Desta forma, pode-se sugerir que banda 362nm refere-se a uma transferência de carga fenolato-cobre. Este tipo de transição também pode ser observada para CuLphen , onde $\text{L} = 2$ -hidroxiacetofenona- $\text{N}(4)$ -fenilsemicarbazona e $\text{phen} = 1,10$ -fenantrolina, em 400nm (UMA et al, 1994, KALA et al, 2007).

Na Figura 66B é apresentado o espectro eletrônico para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (C_8), no qual observam-se bandas em 684 nm ($71,8 \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), em 699 nm ($\epsilon = 23,5 \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) e em 421 nm ($932 \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). As bandas em menor energia, devido ao baixo valor de ϵ , referem-se à transições $d-d$. A banda em 421 nm refere-se à transferência de carga ligante metal (TCLM), similar ao que ocorre com o complexo C_7 .

A

B

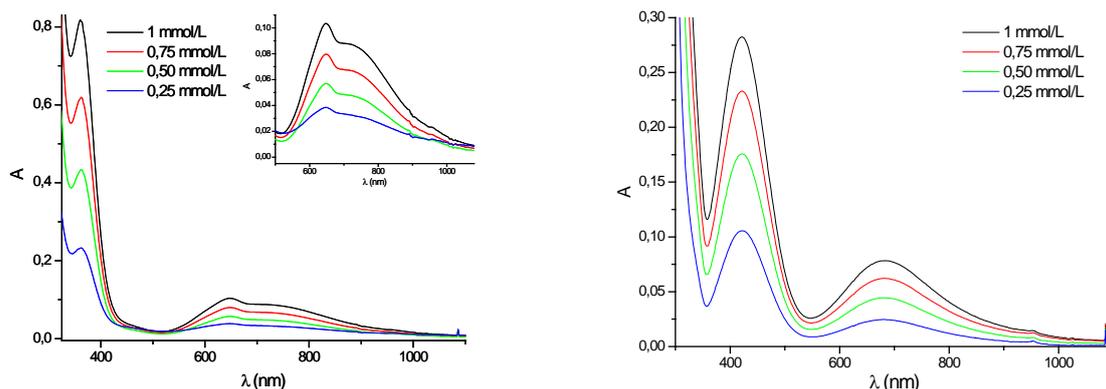


Figura 66. Espectro eletrônico: **A)** para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_7)\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_7), em água desionizada; **B)** para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (C_8).

4.2.6. Espectrometria de massas com ionização por *electrospray* (ESI(+)-MS e ESI(+)-MS/MS)

A técnica de ESI(+)-MS foi utilizada para a caracterização dos complexos em solução metanol/água (1:1).

Através do espectro de ESI(+)-MS do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2]\cdot\frac{1}{2}\text{CH}_3\text{OH}$ (C_1) pode-se afirmar, que em solução água:metanol (1:1), há pelo menos seis cátions distintos presentes. De acordo com as estruturas propostas na Figura 67, dois destes cátions são complexos binucleares (m/z 565 e 529) e três mononucleares (m/z 468, 274, 264). Em m/z 264 encontra-se a espécie obtida a partir da perda de um íon cloreto e em m/z 274 tem-se a espécie formada a partir da perda de um segundo íon cloreto, com subsequente coordenação do centro de cobre a uma molécula de água e uma de metanol, seguida da desprotonação do grupo fenol. Este cátion sofre fragmentação, resultando no ligante L_1 (m/z 167). Em m/z 468 encontra-se a espécie formada por duas moléculas de L_1 coordenadas ao mesmo átomo de cobre, além da presença de um íon cloreto e de duas moléculas de água. A presença de sinais em m/z 565 e 529 sugere que o complexo sofre dimerização em solução, bem como interações com moléculas de solvente. Baseado em experimentos de ESI-MS/MS verificou-se que os íons em m/z 264 e 167 são gerados por fragmentação, já que estes são encontrados nos ESI-MS/MS de m/z 466.

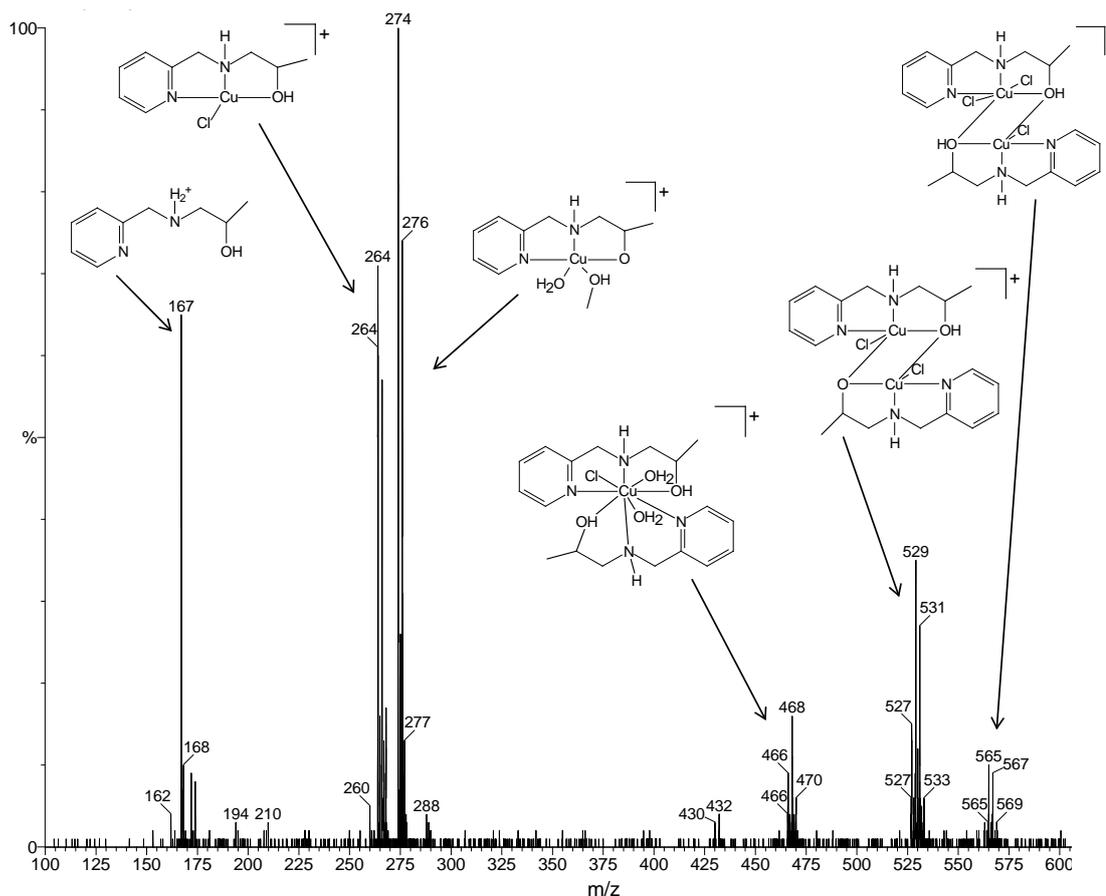


Figura 67. ESI(+)-MS em solução de água:metanol (1:1) para o complexo C₁.

O espectro de ESI(+)-MS do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (C₃) releva que em solução água:metanol (1:1), há pelo menos oito cátions livres distintos. Foram observados um complexo trinuclear (m/z 788), dois binucleares (m/z 536 e 501), e quatro mononucleares (m/z 440, 404, 262 e 250), além da espécie m/z 153 indicada como uma molécula do ligante protonada, proveniente da fragmentação dos complexos. Em m/z 250 encontra-se a espécie a partir da perda de um íon cloreto, em m/z 262 tem-se a espécie formada a partir da perda de um segundo íon cloreto, e subsequente coordenação de uma molécula de metanol e uma molécula de água ao átomo de cobre, além da desprotonação do grupo fenol. Em m/z 440 tem-se a espécie formada pela coordenação de duas moléculas do ligante L₃ ao mesmo átomo de cobre, além da presença de um íon cloreto e de duas moléculas de água. Estas três espécies assemelham-se às espécies m/z 264, 274 e 468 presentes no espectro de massas para o complexo C₁. A presença de sinais em m/z 788, 536 e 501 sugere que o complexo sofre dimerização em solução, bem como interações com moléculas de solvente. Baseado em experimentos de ESI-MS/MS verificou-se

que os íons de m/z 501 e 153 são gerados por fragmentação, já que estes são encontrados nos ESI-MS/MS de m/z 536 e 440, respectivamente (Figura 68).

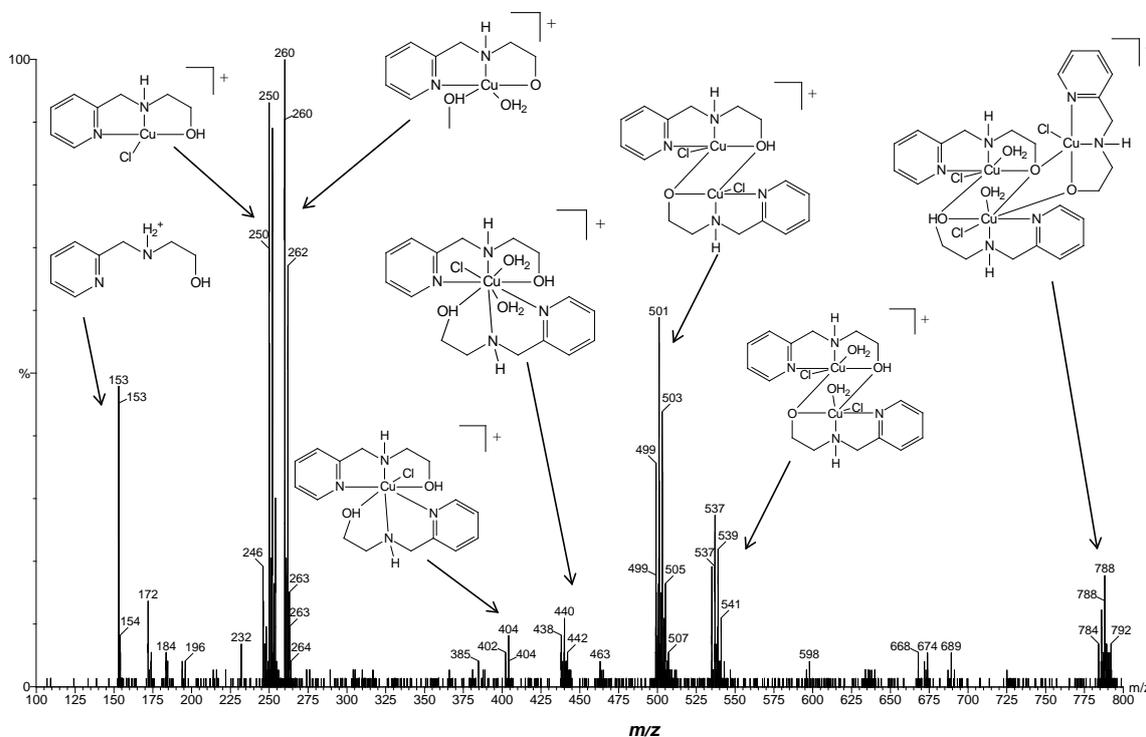


Figura 68. ESI-(+)-MS em solução de água:metanol (1:1) para o complexo C_3 .

Através do espectro de ESI-(+)-MS do complexo $[Cu(L_4)Cl]ClO_4 \cdot H_2O$ (C_4) pode-se afirmar, que em solução água:metanol (1:1), há pelo menos seis cátions livres distintos. De acordo com as estruturas propostas na Figura 69, um destes cátions é um complexo binuclear (m/z 749), quatro são complexos mononucleares (m/z 408, 356, 342 e 306) e em m/z 245 tem-se uma molécula do ligante protonado, proveniente da fragmentação de um dos cátions. Em m/z 342, observa-se o cátion do complexo ($[Cu(L_4)Cl]^+$); em m/z 306 encontra-se a espécie obtida a partir da perda do íon cloreto e desprotonação do fenol. Já a espécie de m/z 356 provém da espécie de m/z 306, na qual tem-se moléculas de metanol e água coordenadas ao centro de cobre, além da desprotonação do grupo fenol. A presença do sinal em m/z 749 sugere que o cátion $[Cu(L_4)Cl]^+$ sofre dimerização em solução, bem como interações com moléculas de solvente. Baseado em experimentos de ESI-MS/MS verificou-se que o cátion de m/z 306 é gerado por fragmentação, já que este é observado no ESI-MS/MS da espécie de m/z 352.

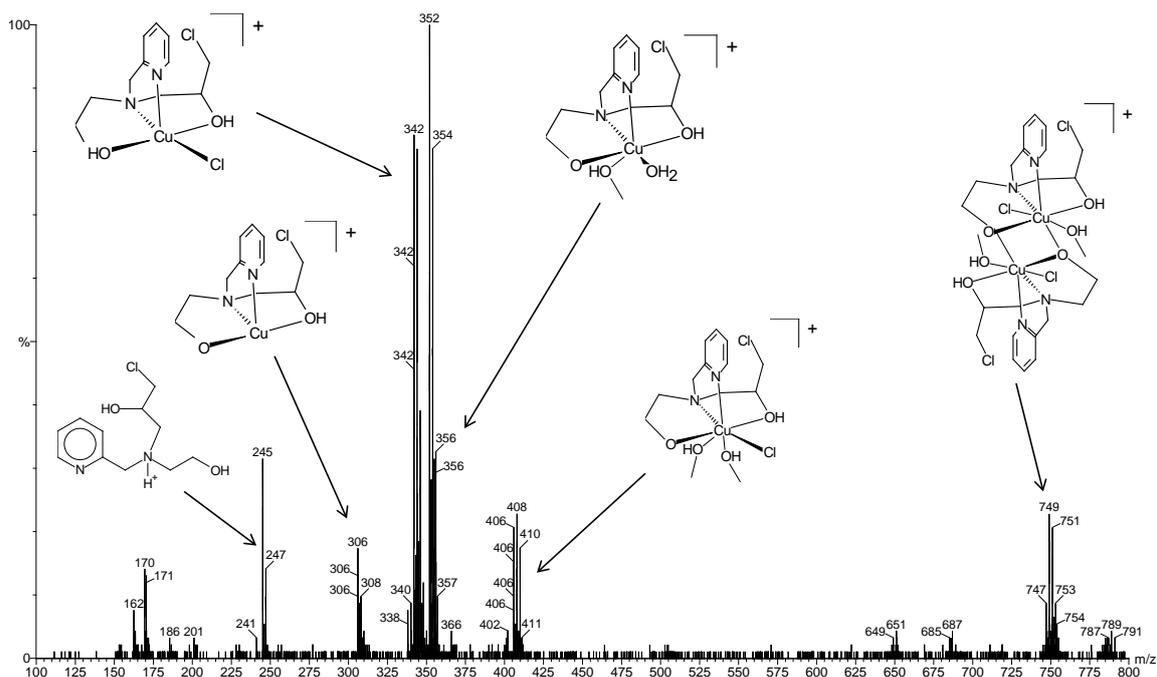


Figura 69. ESI(+)-MS em solução de água:metanol (1:1) para o complexo C₄.

O espectro de ESI(+)-MS do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_5)\text{Cl}_2]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (C₅) releva que em solução água:metanol (1:1), há pelo menos quatro cátions livres distintos. Observa-se a presença de um complexo binuclear (m/z 631), dois mononucleares (m/z 309 e 297), além da espécie em m/z 200 atribuída a uma molécula do ligante protonada, proveniente da fragmentação de um dos cátions. Em m/z 297 encontra-se a espécie obtida a partir da perda de um íon cloreto, em m/z 309 tem-se a espécie formada a partir da perda de um segundo íon cloreto, e subsequente coordenação de uma molécula de metanol e uma molécula de água ao átomo de cobre, além da desprotonação do grupo fenol. A presença do sinal em m/z 631 sugere que o complexo sofre dimerização em solução, bem como interações com moléculas de solvente. Baseado em experimentos de ESI-MS/MS verificou-se que o íon em m/z 297 é gerado por fragmentação, já que estes são encontrados nos ESI-MS/MS da espécie de m/z 631 (Figura 70).

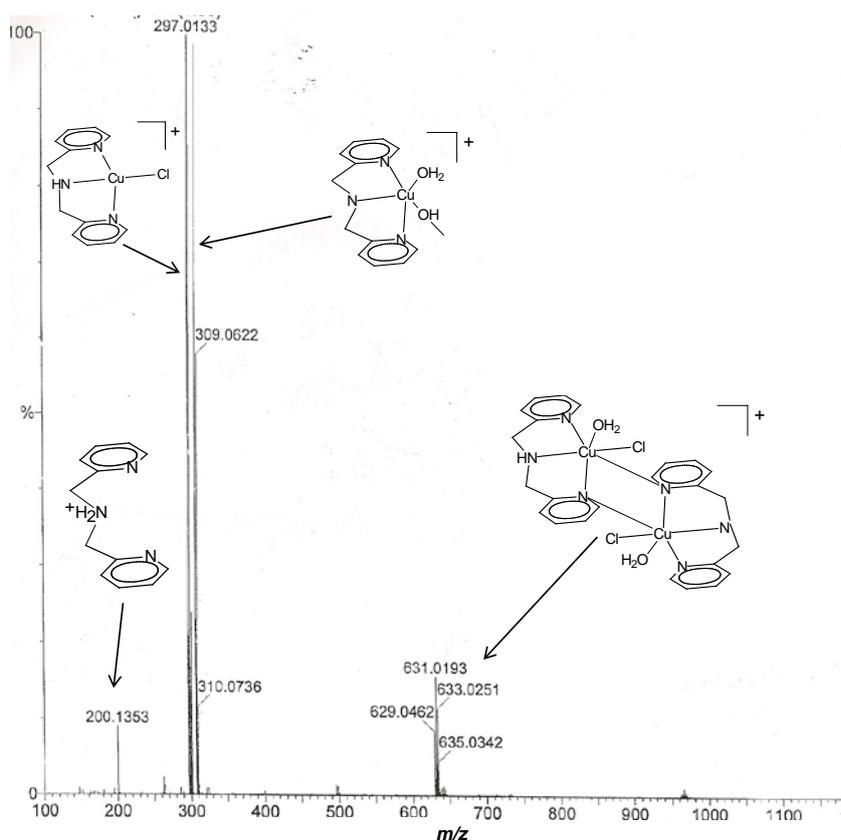


Figura 70. ESI-(+)-MS em solução de água:metanol (1:1) para o complexo C_5 .

O espectro de ESI-(+)-MS do complexo $[Cu(L_6)Cl]Cl \cdot H_2O$ (C_6) releva que em solução água:metanol (1:1), há pelo menos seis cátions distintos. Dois destes cátions são complexos binucleares (m/z 779 e 743) e três são mononucleares (m/z 400, 389 e 354). A espécie em m/z 292 é atribuída a formação de uma molécula do ligante protonado, proveniente da fragmentação de um dos cátions. Em m/z 389, observa-se o cátion $[Cu(L_6)Cl]^+$; em m/z 354 encontra-se a espécie obtida a partir da perda de um íon cloreto e desprotonação do fenol. Já em m/z 400 tem-se o complexo no qual coordenam-se uma molécula de metanol e a uma molécula de água ao átomo de cobre, além da desprotonação do grupo fenol, obtida a partir da espécie de m/z 354. A presença dos sinais em m/z 779 e 743 sugere que o cátion $[Cu(L_6)Cl]^+$ sofre dimerização em solução, bem como interações com moléculas de solvente. Baseado em experimentos de ESI-MS/MS verificou-se que os íons são todos gerados em solução, já estes não são encontrados no ESI-MS/MS (Figura 71).

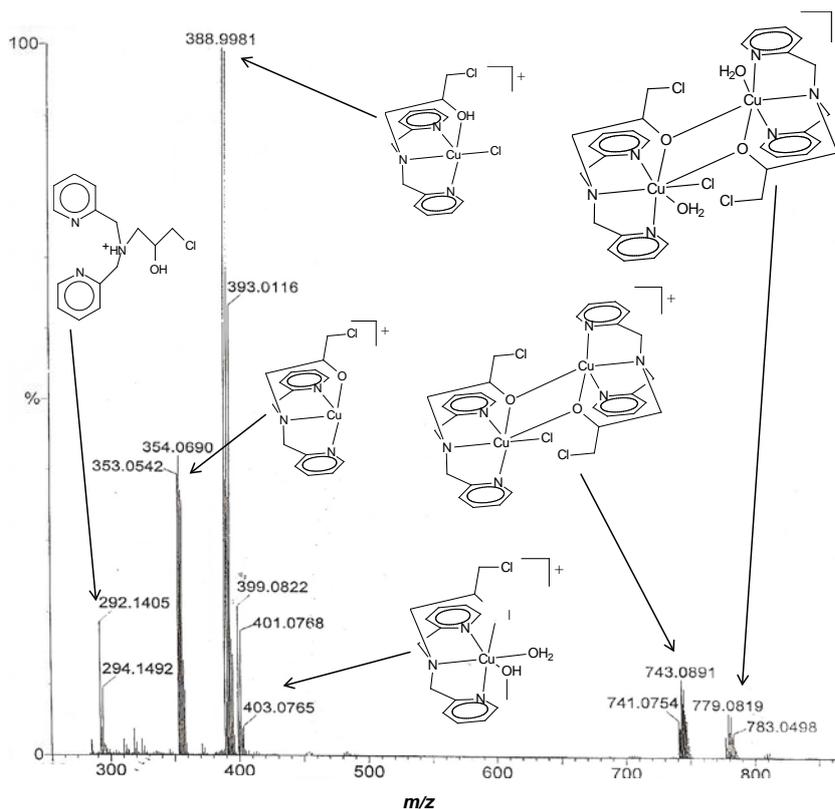


Figura 71. ESI(+)-MS em solução de água:metanol (1:1) para o complexo C₆.

O espectro de ESI(+)-MS do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_7)\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C₇) releva que em solução água:metanol (1:1), há pelo menos cinco cátions livres distintos, sendo um destes cátions binuclear (m/z 589) e três mononucleares (m/z 490, 312 e 276). A espécie de m/z 215 foi atribuída a uma molécula do ligante protonada, proveniente da fragmentação de um dos cátions. Em m/z 312 encontra-se a espécie obtida a partir da perda de um íon cloreto, em m/z 276 indica a espécie formada a partir da perda de um segundo cloreto, além da desprotonação do grupo fenol. Em m/z 490 encontra-se a espécie formada pela coordenação de duas moléculas de L₇ ao centro de cobre, sendo que um dos grupos fenol, de uma das moléculas do ligante L₇, encontra-se desprotonado. A presença do sinal em m/z 589 sugere que o complexo sofre dimerização em solução. Baseado em experimentos de ESI-MS/MS verificou-se que os íons em m/z 312 e 276 são gerados por fragmentação, já que estes são encontrados nos ESI-MS/MS das espécies de m/z 589 e 490 (Figura 72).

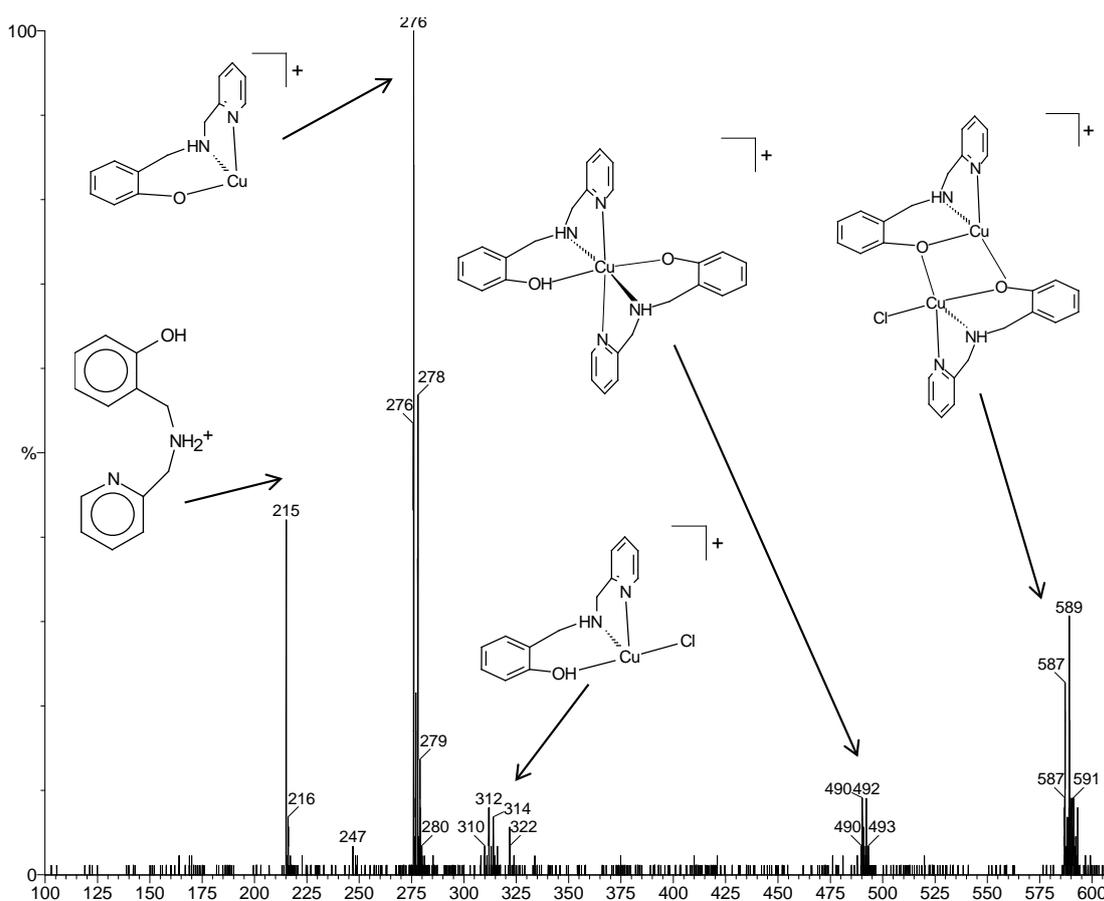


Figura 72. ESI(+)-MS em solução de água:metanol (1:1) para o complexo C₇.

Através do espectro de ESI(+)-MS do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (C₈) pode-se afirmar, que em solução água:metanol (1:1), há pelo menos cinco cátions distintos. De acordo com as estruturas propostas na Figura 73, três destes cátions são complexos binucleares (m/z 831, 771 e 735), três mononucleares (m/z 404, 400 e 368) e uma espécie em m/z 290 referente ao cátion formado quando uma molécula do ligante L₈ perde o grupo hidroxila alifático da sua estrutura. Em m/z 404, observa-se o cátion $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]^+$; em m/z 400 e 368 encontra-se as espécies obtidas a partir da perda do íon cloreto e desprotonação do grupo fenol, além da subsequente coordenação de uma molécula de metanol ao átomo de cobre para a espécie de m/z igual a 400. A presença de sinais em m/z 831, 771 e 735 sugere que o cátion $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]^+$ sofre dimerização em solução, bem como interações com moléculas de solvente. Baseado em experimentos de ESI-MS/MS verificou-se que estes íons (Figura 73) são gerados por fragmentação, já que estes são encontrados nos ESI-MS/MS de espécies de alto m/z .

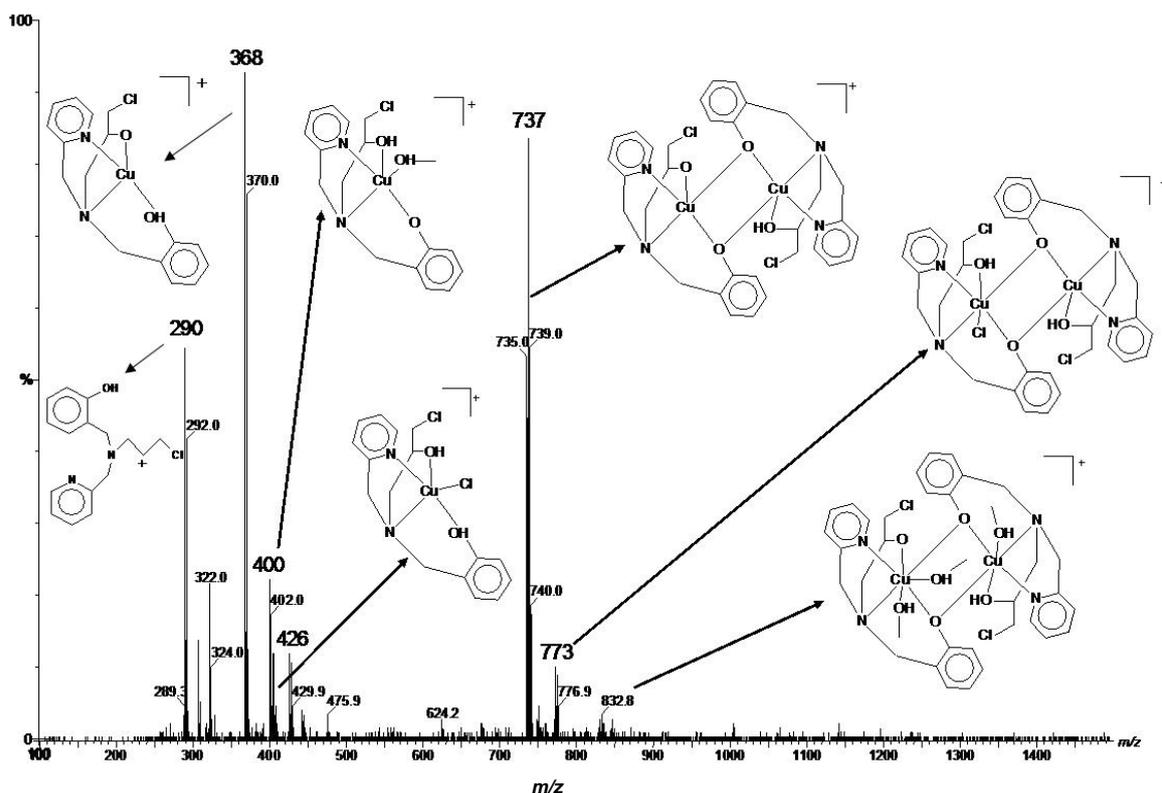


Figura 73. ESI(+)-MS em solução de água:metanol (1:1) para o complexo $[Cu(L_8)Cl]Cl \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$ (C_8).

A técnica de espectrometria de massas confirmou, em solução água:metanol (1:1), a perda de íons cloreto das estruturas dos complexos. A liberação destes íons havia sido observada nas medidas de condutividade. Os dados de espectroscopia de massas indicam que as estruturas dos sete complexos de cobre(II) estudados não são completamente preservadas em solução aquosa e dessa forma é possível que as atividades biológicas dos mesmos não se limite a apenas sua estrutura encontrada em estado sólido, sendo essa uma informação relevante na investigação destes complexos frente a sistemas biológicos.

4.2.7. Eletroquímica

Os estudos eletroquímicos dos complexos sintetizados foram realizados utilizando-se a técnica de voltametria cíclica e diferencial de pulso.

4.2.7.1. Voltametria cíclica

Em todos os voltamogramas cíclicos realizados foram feitas repetidas varreduras. Não foram observadas mudanças consideráveis na intensidade dos processos redox. Para todas as varreduras realizadas o potencial inicial foi igual a zero, sendo diminuído linearmente até um potencial final 1 (sentido catódico). A partir desse ponto a varredura foi feita em sentido contrário até chegar a um potencial final 2 (sentido anódico).

Para uma reação reversível a variação entre o potencial anódico e catódico (ΔE_p) será menor ou igual a 60 mV. Outro critério para reversibilidade define que a razão da corrente de um pico anódico e catódico seja igual a unidade. Para processos *quasi*-reversíveis definimos ΔE_p com valores entre 60 e 120mV. Já para processos irreversíveis temos ΔE_p com valores maiores que 120mV ou quando é visualizado apenas o processo anódico ou o catódico.

O voltamograma cíclico (Figura 74A) e a diferencial de pulso (Figura 74B) para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2] \cdot \frac{1}{2}\text{CH}_3\text{OH}$ (C_1) indicam a presença de um processo *quasi*-reversível ($\Delta E_p = 82$ mV) em $-0,129$ V vs ENH, correspondente o par redox Cu(II)/Cu(I). Observa-se também a presença de um processo anódico irreversível em $0,344$ V vs ENH atribuído a $\text{Cu}(\text{II}) \rightarrow \text{Cu}(\text{III}) + 1 e^-$ e de um processo catódico irreversível em $0,184$ V vs ENH atribuído ao processo $\text{Cu}(\text{III}) + 1e^- \rightarrow \text{Cu}(\text{II})$ ($\Delta E_p = 154$ mV).

Com a adição de ferrocianeto de potássio, o qual atua como padrão interno, verificou-se a formação de um precipitado de coloração lilás bem como mudança da coloração da solução de azul para incolor, indicando que o ferrocianeto reagiu com o complexo de cobre. Através da diferencial de pulso mostrada na Figura 74C, pode-se verificar que houve o desaparecimento dos processos redox referentes ao complexo após adição de ferrocianeto de potássio, sendo observado apenas os processos referentes ao padrão interno.

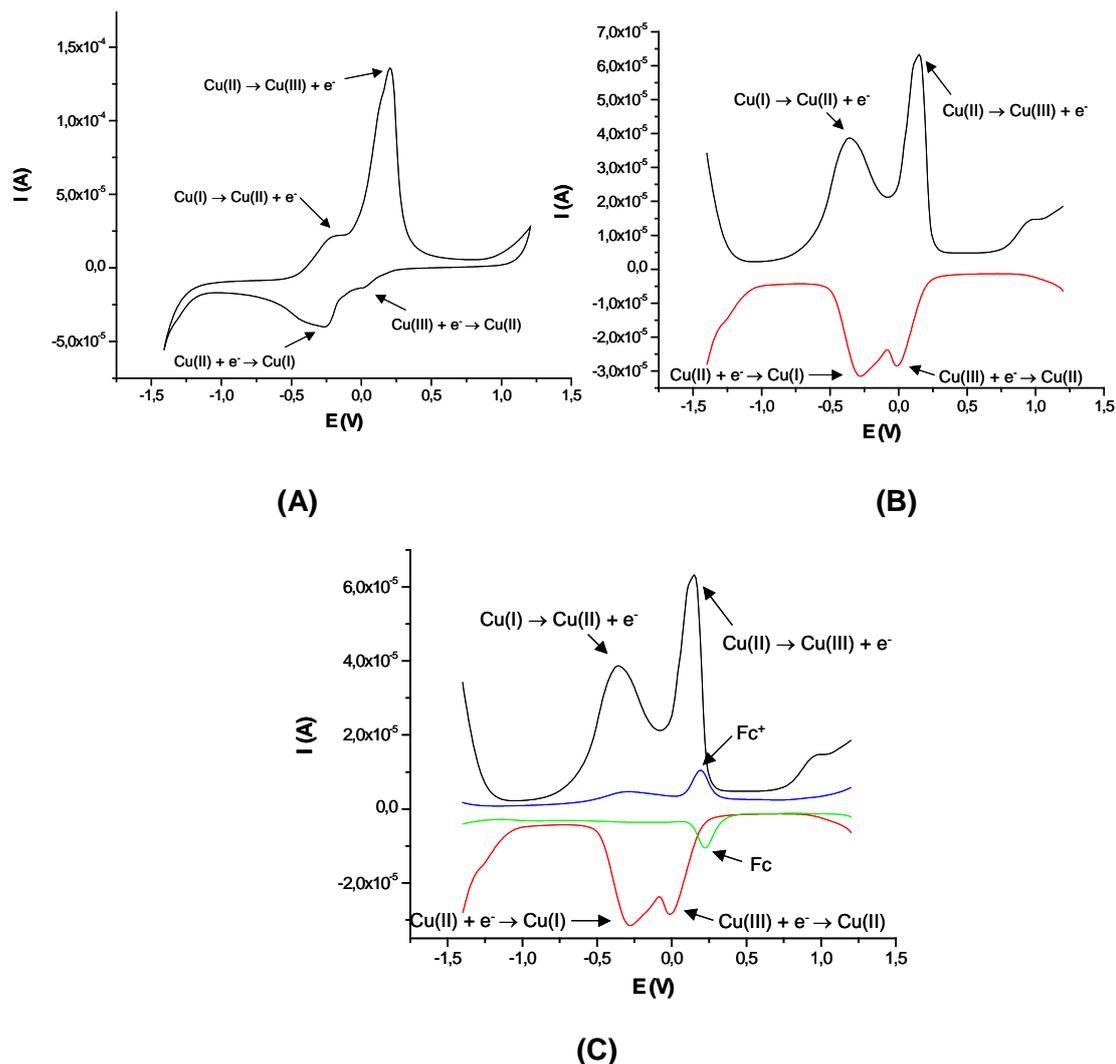


Figura 74. Voltamograma cíclico e diferencial de pulso para o composto $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2] \cdot \frac{1}{2}\text{CH}_3\text{OH}$ (C_1). Eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo de referência: Ag/AgCl ; eletrodo auxiliar: platina; eletrólito suporte: perclorato de lítio $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$; solvente: água desionizada; velocidade de varredura: 100 mV.s^{-1} .

Estudos eletroquímicos realizados para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (C_3) revelaram a presença de dois processos redox: um processo catódico irreversível em $0,007 \text{ V}$ vs ENH e um processo anódico irreversível em $0,444 \text{ V}$ vs ENH. Como os processos anódico e catódico apresentam-se muito distantes ($\Delta E_p = 437 \text{ mV}$), sugere-se a presença de uma reação acoplada envolvendo o ligante cloreto, o que resultaria na formação de diferentes compostos em solução. O processo em $0,007 \text{ V}$ vs ENH é atribuído a $\text{Cu(II)} + 1e^- \rightarrow \text{Cu(I)}$ com concomitante perda de um ligante cloreto, resultando na formação de um complexo tetracoordenado de Cu(I) . Em $0,444 \text{ V}$ vs ENH, ocorre a oxidação do complexo de Cu(I) , resultando na formação

de um complexo pentacoordenado de Cu(II), devido a coordenação do ligante cloreto (ESMELINDRO et al., 2006).

Além disso, observa-se um processo redox irreversível em 1,16 V vs ENH, atribuído à oxidação do íon cloreto. A presença deste processo pôde ser confirmada a partir da adição de um sal contendo cloreto (cloreto de tetraetilamônio monohidratado). A adição do ferroceno como padrão interno revelou que o processo referente a este coincide com o potencial anódico observado para o complexo. Neste caso, a figura contendo o voltamograma para o complexo e para o ferroceno não é apresentada e o potencial do ferroceno foi obtido em separado.

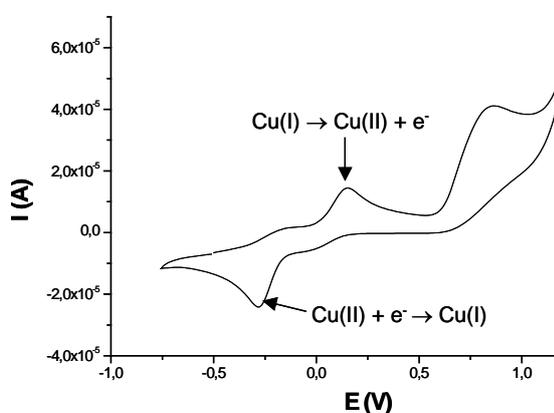


Figura 75. Voltamograma cíclico para o composto $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (C_3). Eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo de pseudo-referência: fio de platina; eletrodo auxiliar: platina; eletrólito suporte: perclorato de lítio $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$; solvente: DMF; velocidade de varredura: 100 mV.s^{-1} .

Estudos eletroquímicos para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_4) revelaram a presença um processo anódico irreversível em $0,062 \text{ V}$ vs ENH e um processo catódico irreversível em $-0,238 \text{ V}$ vs ENH. Como os processos anódico e catódico apresentam-se muito distantes ($\Delta E_p = 299 \text{ mV}$), sugere-se a presença de uma reação acoplada envolvendo o ligante cloreto, o que resultaria na formação de diferentes compostos em solução. O processo em $-0,238 \text{ V}$ vs ENH é atribuído a $\text{Cu(II)} + 1e^- \rightarrow \text{Cu(I)}$ com concomitante perda de um ligante cloreto, resultando na formação de um complexo tetracoordenado de Cu(I). Em $0,062 \text{ V}$ vs ENH ocorre a oxidação do complexo de Cu(I), resultando na formação de um complexo pentacoordenado de Cu(II), devido a coordenação do ligante cloreto (ESMELINDRO et al., 2006). Além destes processos, o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_4) apresentou a formação de um filme de cobre metálico sobre a superfície do eletrodo,

resultando em processos irreversíveis em -1,18 V **(A)** e em -0,53 V vs ENH **(B)** (Figura 76) (HORN et al, 2005).

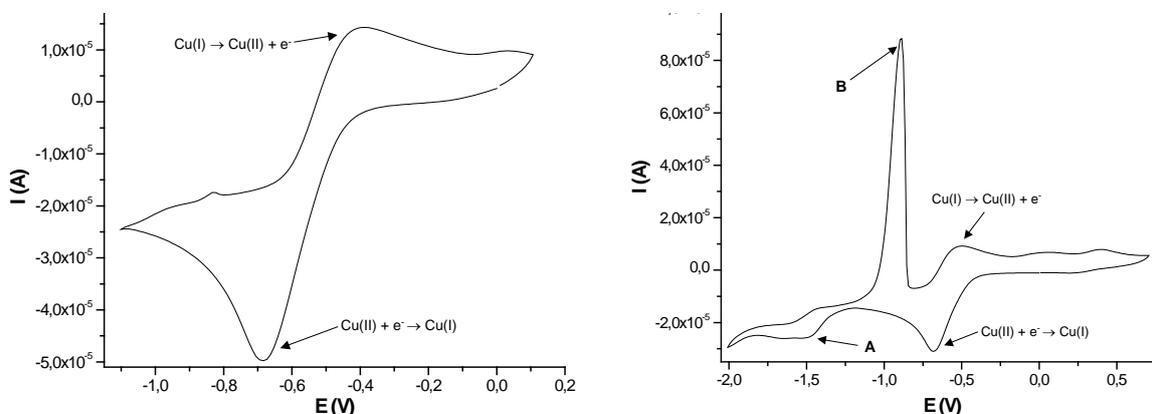


Figura 76. Voltamograma cíclico para o composto $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_4). Eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo de pseudo-referência: fio de platina; eletrodo auxiliar: platina; eletrólito suporte: perclorato de lítio $0,1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; solvente: acetonitrila; velocidade de varredura: $100 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$.

Estudos eletroquímicos para o composto $[\text{Cu}(\text{L}_5)\text{Cl}_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (C_5), utilizando a técnica de voltametria cíclica com o emprego de um eletrodo de Ag/AgCl como eletrodo de referência e um eletrodo de mercúrio gotejante como eletrodo de trabalho, já estão descritos na literatura (CHOI et al, 2003). Dois processos redox foram observados: $\text{Cu}(\text{II})/\text{Cu}(\text{III})$ em $0,25 \text{ V}$ e $\text{Cu}(\text{II})/\text{Cu}(\text{I})$ em $-0,17 \text{ V}$ vs Ag/AgCl . Neste trabalho, é apresentado o estudo eletroquímico do mesmo complexo em uma condição experimental diferente daquela descrita por Choi e colaboradores, sendo utilizado um eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho ao invés do eletrodo gotejante de mercúrio. O voltamograma cíclico para este complexo (Figura 77) apresenta um processo anódico irreversível em $0,275 \text{ V}$ vs ENH e um processo catódico irreversível em $-0,120 \text{ V}$ vs ENH. Como os processos anódico e catódico apresentam-se muito distantes ($\Delta E_p = 395 \text{ mV}$), sugere-se a presença de uma reação acoplada envolvendo o ligante cloreto, o que resultaria na formação de diferentes compostos em solução. O processo em $-0,120 \text{ V}$ vs ENH é atribuído a $\text{Cu}(\text{II}) + 1e^- \rightarrow \text{Cu}(\text{I})$ com concomitante perda de um ligante cloreto, resultando na formação de um complexo tetracoordenado de $\text{Cu}(\text{I})$. Em $0,275 \text{ V}$ vs ENH ocorre a oxidação do complexo de $\text{Cu}(\text{I})$, resultando na formação de um complexo pentacoordenado de $\text{Cu}(\text{II})$, devido a coordenação do ligante cloreto (ESMELINDRO et al., 2006).

Observa-se um segundo processo anódico irreversível em 0,437 V vs ENH, o qual é atribuído ao processo Cu(II)/Cu(III), em concordância com a atribuição feita por Choi. Também foram observados processos irreversíveis em -1,005 V vs ENH **(A)** e em -0,289 V vs ENH **(B)**. Tem-se proposto que estes últimos processos ocorrem pela formação de um filme de cobre metálico sobre a superfície do eletrodo (HORN et al, 2005).

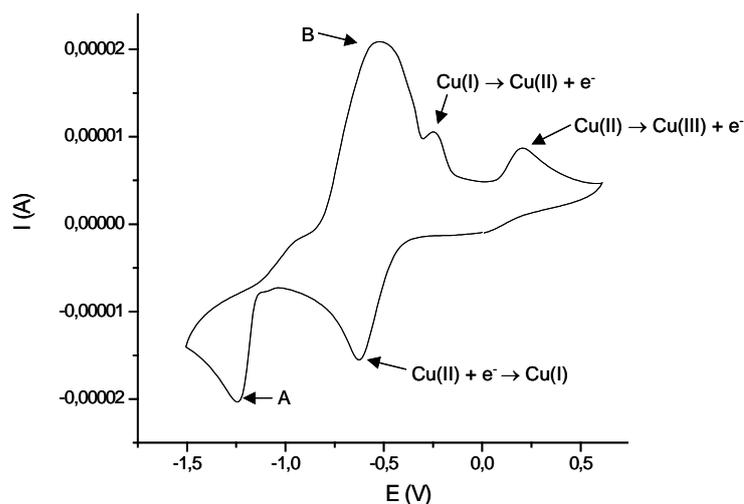


Figura 77. Voltamograma cíclico para o composto $[\text{Cu}(\text{L}_5)(\text{Cl}_2)] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (C_5). Eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo de pseudo-referência: fio de platina; eletrodo auxiliar: platina; eletrólito suporte: perclorato de lítio $0,1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; solvente: DMSO; velocidade de varredura: $100 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$.

Para uma melhor investigação dos processos irreversíveis descritos acima e mostrados na Figura 77, foram feitos estudos eletroquímicos nos quais adicionou-se sucessivos incrementos de potencial no sentido negativo (potencial catódico) (Figura 78). Constatou-se que somente quando o potencial catódico atingiu cerca de 1,76 V vs ENH, puderam ser observados os dois processos irreversíveis referentes à formação de um filme de cobre metálico sobre a superfície do eletrodo.

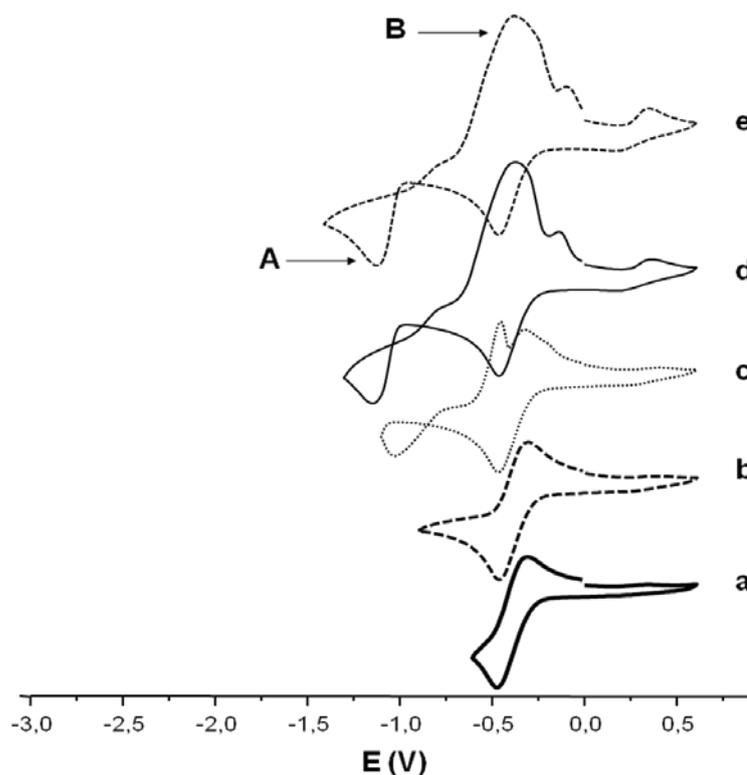


Figura 78. Voltamogramas cíclicos para o composto $[\text{Cu}(\text{L}_5)\text{Cl}_2]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (C_5) com sucessivos incrementos no potencial negativo. Eletrodo de trabalho: Carbono Vítreo; eletrodo de pseudo-referência: fio de platina; eletrodo auxiliar: platina; eletrólito suporte: perclorato de lítio $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; solvente: DMSO; velocidade de varredura: $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$.

O voltamograma cíclico (Figura 79) para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_6) indica a presença de um processo *quasi-reversível* ($\Delta E_p = 103 \text{ mV}$) em $-0,184 \text{ V vs ENH}$, correspondente a par redox $\text{Cu}(\text{II})/\text{Cu}(\text{I})$. Através de sucessivos incrementos no potencial para o sentido negativo (potencial catódico) (Figura 80), puderam ser observados um processo catódico irreversível em $-1,871 \text{ V vs ENH}$ (**A**) e um processo anódico irreversível em $-0,763 \text{ V vs ENH}$ (**B**). Tem-se proposto que estes últimos processos ocorrem pela formação de um filme de cobre metálico sobre a superfície do eletrodo (HORN et al, 2005). Somente quando o potencial catódico atingiu em torno de $-1,271 \text{ V vs ENH}$, puderam ser observados estes dois processos irreversíveis.

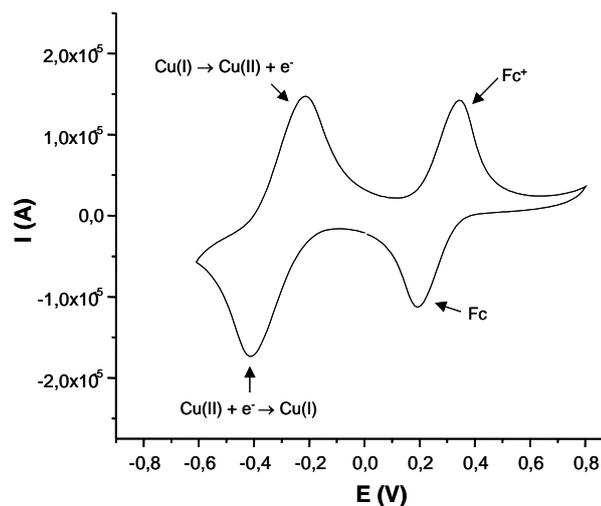


Figura 79. Voltamograma cíclico para o composto $[\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_6). Eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo de pseudo-referência: fio de platina; eletrodo auxiliar: platina; eletrólito suporte: perclorato de lítio $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; solvente: acetonitrila; velocidade de varredura: $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$.

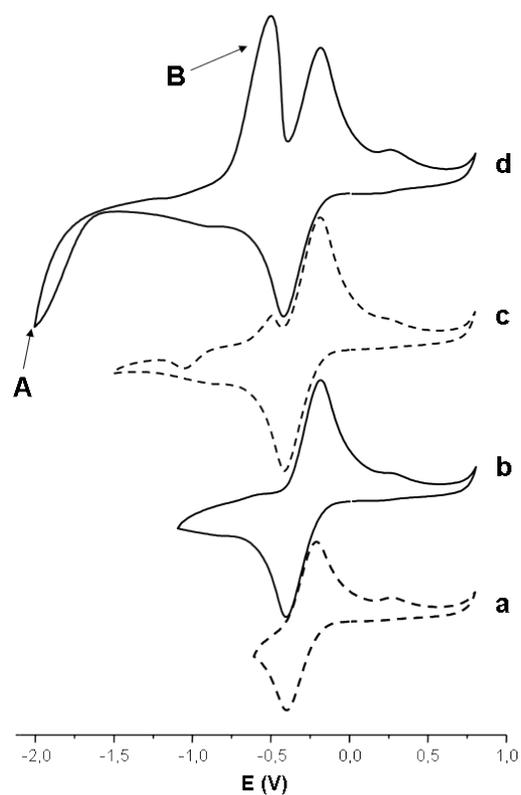


Figura 80. Voltamogramas cíclicos para o composto $[\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_6), com sucessivos incrementos no potencial negativo. Eletrodo de trabalho: Carbono Vítreo; eletrodo de pseudo-referência: fio de platina; eletrodo auxiliar: platina; eletrólito suporte: Perclorato de lítio $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; solvente: acetonitrila; velocidade de varredura: $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$.

Estudos eletroquímicos para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_7)\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_7) (Figura 81) revelam a presença de um processo anódico irreversível em $0,325 \text{ V}$ vs ENH e um processo catódico irreversível em $-0,465 \text{ V}$ vs ENH. Como os processos anódico e

catódico apresentam-se muito distantes ($\Delta E_p = 705$ mV), sugere-se a presença de uma reação acoplada envolvendo o ligante cloreto, o que resultaria na formação de diferentes compostos em solução. O processo em $-0,465$ V vs ENH é atribuído a $\text{Cu(II)} + 1e^- \rightarrow \text{Cu(I)}$ com concomitante perda de um ligante cloreto, resultando na formação de um complexo tetracoordenado de Cu(I). Em $0,325$ V vs ENH ocorre a oxidação do complexo de Cu(I), resultando na formação de um complexo pentacoordenado de Cu(II), devido a coordenação do ligante cloreto (ESMELINDRO et al., 2006). Observa-se também um processo irreversível em $0,731$ V vs ENH atribuído a oxidação do íon cloreto. A presença deste processo pôde ser confirmada a partir da adição de um sal contendo cloreto (cloreto de tetraetilamônio monohidratado). A adição do ferroceno como padrão interno revelou que o processo referente a este coincide com o potencial anódico do complexo. Neste caso, o gráfico referente ao padrão interno foi omitido da Figura 81 e o potencial do ferroceno foi obtido em separado.

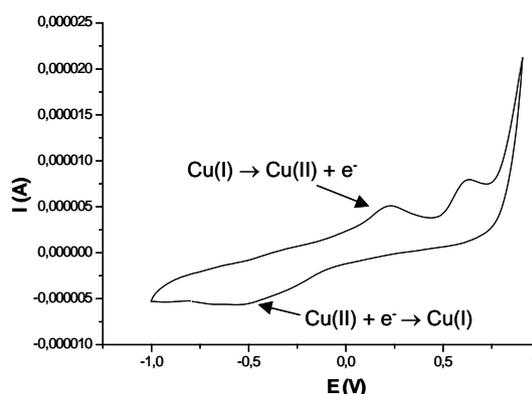


Figura 81. Voltamograma cíclico para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_7)\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_7). Eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo de pseudo-referência: fio de platina; eletrodo auxiliar: platina; eletrólito suporte: perclorato de lítio $0,1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; solvente: DMF; velocidade de varredura: $100 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$.

Estudos eletroquímicos para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (C_8) revelam a presença de processos redox, sendo um processo anódico irreversível em $0,499$ V vs ENH e um processo catódico irreversível em $-0,345$ V vs ENH. Como os processos anódico e catódico apresentam-se muito distantes ($\Delta E_p = 844$ mV), sugere-se a presença de uma reação acoplada envolvendo o ligante cloreto, o que resultaria na formação de diferentes compostos em solução. O processo em $-0,345$ V vs ENH é atribuído a $\text{Cu(II)} + 1e^- \rightarrow \text{Cu(I)}$ com concomitante perda de um ligante cloreto, resultando na formação de um complexo tetracoordenado de Cu(I). Em

0,499 V vs ENH ocorre a oxidação do complexo de Cu(I), resultando na formação de um complexo pentacoordenado de Cu(II), devido a coordenação do ligante cloreto (ESMELINDRO et al., 2006).

Assim como os complexos C₅ e C₆, o complexo C₈ apresentou a formação de um filme de cobre metálico sobre a superfície do eletrodo (HORN et al, 2005). Através de uma voltametria cíclica com sucessivos incrementos no potencial no sentido catódico (Figura 83), puderam ser observados um processo catódico irreversível em -0,843 V vs ENH **(A)** e um processo anódico irreversível em -1,202 V vs ENH **(B)**. Somente quando o potencial catódico atingiu em torno de -2,45 V vs ENH, puderam ser observados estes os dois processos irreversíveis.

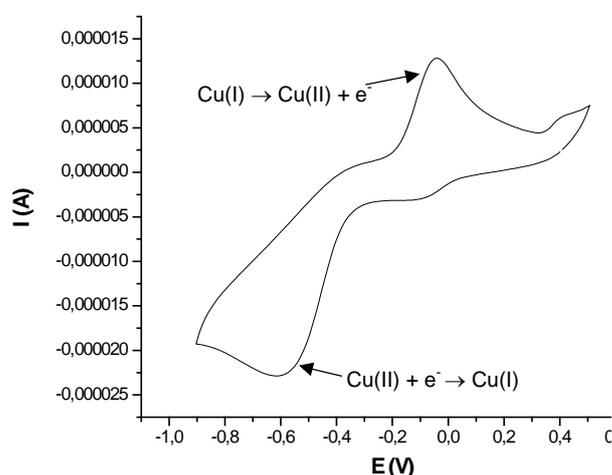


Figura 82. Voltamograma cíclico para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (C₈). Eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo de pseudo-referência: fio de platina; eletrodo auxiliar: platina; eletrólito suporte: perclorato de lítio 0,1 mol.L⁻¹; solvente: acetonitrila; velocidade de varredura: 100 mV.s⁻¹.

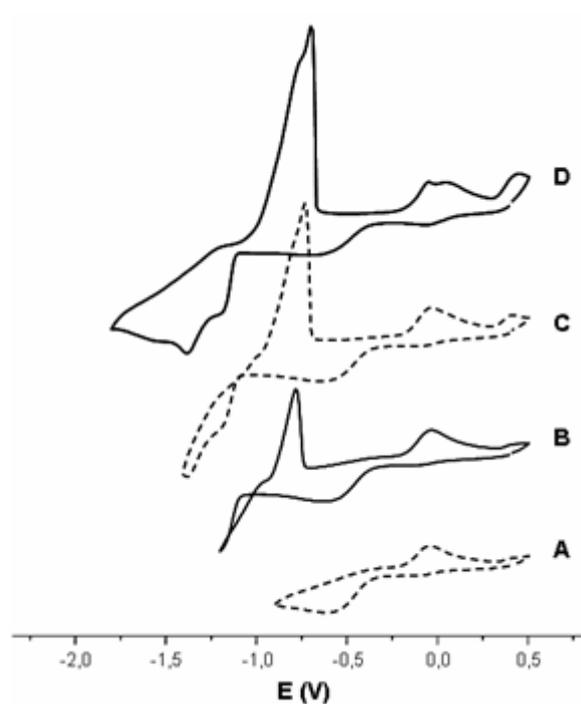


Figura 83. Voltamograma cíclico para o $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (C_8), com sucessivos incrementos no potencial no sentido negativo. Eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo de pseudo-referência: fio de platina; eletrodo auxiliar: platina; eletrólito suporte: perclorato de lítio $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; solvente: acetonitrila; velocidade de varredura: $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$.

5. ESTUDOS DE REATIVIDADE

Após a síntese e completa caracterização dos complexos, descritos anteriormente, foram realizados os estudos das atividades de nuclease e citotóxica destes frente a células leucêmicas humanas. Para a realização destes estudos, realizaram-se as seguintes etapas:

5.1. Estudo da interação dos complexos de cobre(II) com o DNA

A capacidade de interação dos compostos metálicos sintetizados com o DNA plasmidial foi avaliada empregando-se diferentes concentrações (2000, 1000, 500, 200, 100 μ mol/L, utilizando-se pH fisiológico. Como controle, foram empregadas amostras sem a presença do complexo. Os DNAs controle e tratado foram analisados quanto a sua mobilidade por eletroforese em gel de agarose para verificação e quantificação das mudanças conformacionais e/ou topológicas. Como referência de mobilidade, foi utilizada a mesma concentração de plasmídeo clivado com a endonuclease comercial *Eco RI* seguindo os padrões apresentados pelo mapa do referido plasmídeo, fornecido pelo fabricante. Os DNAs foram documentados pelo fotodocumentador Image Master VDS-Pharmacia Biotech e quantificados pela comparação entre as concentrações das diferentes formas existentes (HEGG e BURSTYN, 1988; BURSTYN, 1996).

Foram utilizadas $1-5 \cdot 10^7$ células cultivadas na presença dos complexos metálicos sob investigação. As células foram colhidas e centrifugadas a 800 g e o *pellet* tratado com 1mL de DNazol (Pharmacia, Inc.). A extração do DNA utilizou as especificações do fabricante. Uma solução tamponada da amostra (10mmol/L TRIS pH 7,5; 2mmol/L de EDTA; 3% de ficoll 400; 0,1% de azul de bromofenol) foi adicionada às amostras de DNA. Esta foi aplicada no gel de agarose a 1% em TBE e corrida a 50 V. Após a corrida, o gel foi corado com 1% de brometo de etídio em TBE e visualizado em transiluminador com luz ultravioleta.

5.2. Avaliação da atividade biológica dos compostos de cobre(II) frente às células em cultura

5.2.1. Descongelamento de células leucêmicas humanas (THP-1, U937)

Colocou-se 5 mL de meio D-MEM/F12 (Gibco BRL, EUA) suplementado com 20 µg/mL de gentamicina (Gibco BRL, EUA) e 10% de soro fetal bovino (Gibco BRL, EUA) em 1 tubo de 15 mL. Retirou-se a célula desejada do nitrogênio líquido. Descongelou-se as células de maneira rápida (banho-maria à 45°C), colocando o criotubo que contém as células em contato com a água, movimentando-o. No fluxo laminar, transferiu-se as células do criotubo para o tubo com 5 mL de meio D-MEM/F12. Centrifugou-se por 3 minutos na velocidade de 1200 rpm. Ressuspendeu-se em 3 mL de meio, passando este para uma garrafa de cultura.

5.2.2. Cultura de linhagens de células leucêmicas humanas

As células leucêmicas de origem humana pertencentes à linhagem monocítica (THP-1, U937) foram cultivadas em cerca de 5 mL de meio D-MEM/F12 (Gibco, BRL) suplementado com 20 µg/mL de gentamicina (Gibco, BRL) e 10% de soro fetal bovino (Gibco, BRL) em garrafas de cultura de 25 cm² (TPP), mantidas em estufa (Forma Scientific, Inc, Model 3159 S/N 33808-427) à 37°C, com 5% de CO₂ e umidade controlada.

5.2.3. Congelamento de Células Humanas (THP-1 e U937)

Quando as células cultivadas atingem um crescimento de mais de 5 garrafas, separa-se 4 destas e as células passam pelo processo de congelamento, para repor as células descongeladas.

Inicialmente, desprende-se as células da garrafa de cultura, transferiu-as para um tubo de 15 mL. Centrifugou-se por aproximadamente 4 minutos na velocidade de 1200 rpm e descartou-se o sobrenadante. Ressuspendeu-se o *pellet*, com 900 µL de SFB (Soro Fetal Bovino), preferencialmente, ou com 1000 µL de

meio complementado (soro fetal bovino com 10% DMSO ou meio condicionado com 10% de DMSO) e transferiu-se 1 mL para um criotubo identificando-o. Revestiu-se o criotubo com “plástico de bolhas” e colocou-o a -70°C , no freezer. Após 24 horas, transferiu-se o criotubo com as células para o nitrogênio líquido.

5.2.4. Síntese dos cloridratos dos pró-ligantes

Além do sal de cobre(II), os ligantes utilizados na síntese dos respectivos complexos foram investigados no estudo da atividade dos complexos de cobre(II) sintetizados frente às células leucêmicas humanas. Como os ligantes L₃, L₅, L₆ e L₈ apresentam-se em forma de óleo, para obtermos uma melhor precisão quanto à massa utilizada nos experimentos, foi realizada a síntese dos cloridratos destes ligantes, com o objetivo de obtê-los na forma sólida.

Através de um funil de adição, gotejou-se ácido sulfúrico concentrado dentro de um balão de duas bocas, contendo cloreto de sódio, resultando em cloreto de hidrogênio gasoso. Este foi borbulhado dentro de um *trap* contendo ácido sulfúrico, a fim de retirar possíveis moléculas de hidratação do cloreto de hidrogênio gasoso. A seguir, o cloreto de hidrogênio gasoso foi borbulhado dentro de uma solução do ligante, a qual foi dissolvido previamente em diclorometano. Houve a formação de um precipitado de coloração castanha, para todos os quatro ligantes transformados em cloridratos. O excesso de cloreto de hidrogênio gasoso foi neutralizado com uma solução de bicarbonato de sódio de pH igual a 10. O precipitado foi recolhido e seco no rotaevaporador à 50°C , a fim de eliminar possíveis moléculas de solvente.

Não foi possível determinar com precisão o número de protonações para cada ligante. Desta forma, para a realização dos experimentos biológicos, utilizou-se o peso molecular médio para todas as possíveis estruturas dos cloridratos de cada ligante (por exemplo: para o ligante L₃ foram consideradas duas estruturas, uma com o N amínico protonado e outra com os N amínico e piridínico protonados). A Figura 84 mostra a estrutura dos cloridratos dos ligantes L₃, L₅, L₆ e L₈, representando as espécies totalmente protonadas.

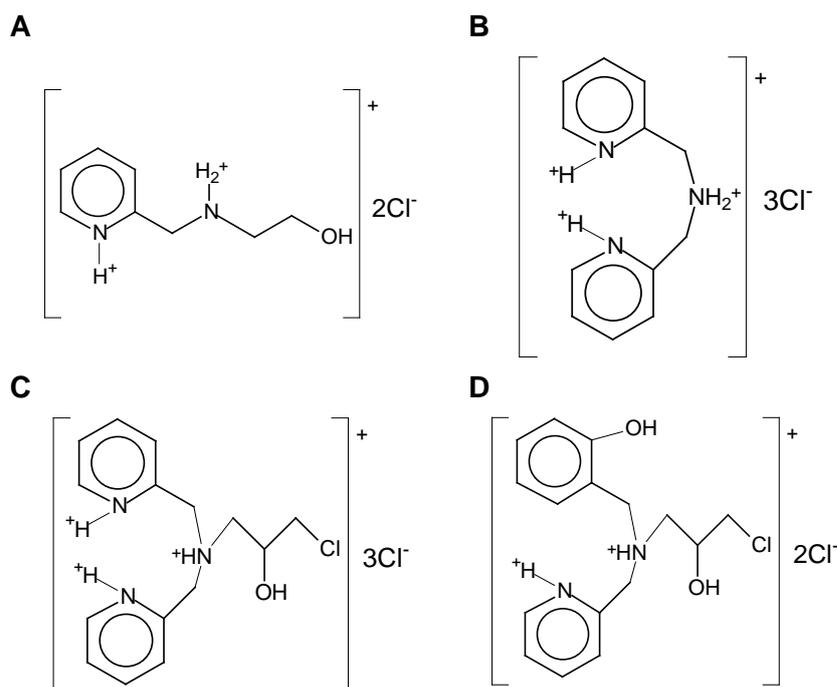


Figura 84. Esquema das estruturas dos cloridratos dos ligantes **A)** L₃, **B)** L₅, **C)** L₆, **D)** L₈, representando as espécies totalmente protonadas.

5.2.5. Avaliação da atividade biológica dos complexos frente às células leucêmicas humanas em cultura por microscopia de fluorescência

Usou-se cerca de 4 garrafas de cultura de um tipo celular. Transferiu-se 4 mL do meio de cultura de cada garrafa para um tubo de 15 mL e homogeneizou-se. Misturou-se 50 μL das células e 50 μL de corante Tripán Blue, homogeneizou-se e, a seguir, contou-se as células numa câmara de Neubauer (4 quadrantes). Foi necessário ajustar o número de células para 1×10^6 para posterior uso no experimento, diluindo ou concentrando as mesmas.

As células, na concentração de $1,0 \cdot 10^6$ células/mL, foram colocadas em placas de 96 poços cada (Corning, EUA). A cada poço foi adicionado 100 μL desta solução. A seguir, estas foram tratadas com as drogas (compostos de coordenação) em diferentes concentrações: 400, 200, 100 e 50, 25 e 10 $\mu\text{mol/L}$, variando de acordo com diferentes experimentos no volume final de 200 μL /poço. Os experimentos foram realizados em duplicata, sendo utilizados 2 poços para cada concentração.

Como controles foram utilizadas células não tratadas com a droga (Branco), o sal de Cu(II) utilizado na síntese dos complexos ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), os cloridratos dos

pró-ligantes L₃, L₅, L₆ e L₈ e os pró-ligantes L₁, L₄ e L₇, tratados com a droga em sua maior concentração. As culturas foram mantidas em estufa (Forma Scientific Inc., modelo 3159) a 37°C, com 5% de CO₂ e umidade controlada. Em diferentes intervalos de tempos (12, 24 e 36 horas) foram avaliadas as taxas de indução de morte celular.

Os complexos de cobre, o sal de cobre e os cloridratos dos pró-ligantes foram solubilizados em água ultrapura estéril. Já os pró-ligantes foram solubilizados em DMSO. Estas soluções foram diluídas em meio D-MEM/F12 (Gibco BRL, EUA), a fim de atingir as concentrações desejadas para os experimentos.

Para a avaliação da viabilidade e indução de morte celular, as culturas de células tratadas, com as diferentes drogas em diferentes tempos, foram ressuspensas e coradas com uma solução de 5 µg/mL de laranja de acridina (Sigma Chemical Co, EUA) e 10 µg/mL de brometo de etídio (Sigma Chemical Co, EUA). Após a montagem em lâminas e lamínulas, as células foram levadas ao microscópio ótico de fluorescência (Axioplan, Carl Zeiss, aumento de 400x). Aproximadamente 300 células foram contadas em campos aleatórios, discriminando-se as células apoptóticas, necróticas e normais.

A viabilidade celular foi analisada utilizando-se o método de coloração de células com corantes de DNA, laranja de acridina e brometo de etídio. Laranja de acridina, um corante vital, entra nas células através da membrana intacta e intercala no DNA, resultando em uma coloração verde. Ao contrário o brometo de etídio é capaz de penetrar apenas em células com membrana rompida, corando o núcleo de vermelho (RENVOIZÉ et al., 1998; COLIGAN et al., 1992).

Foram adotados padrões convencionais com relação à morfologia e coloração das células:

- Células normais: possuem morfologia do núcleo intacta e apresentam coloração verde.
- Células apoptóticas: apresentam redução do volume celular, condensação da cromatina nuclear, fragmentação do núcleo e formação de corpos apoptóticos. Caracterizam-se pela coloração verde.
- Células necróticas: As células necróticas primárias apresentam aumento do volume citoplasmático e perda rápida da integridade da membrana celular, enquanto que as

necróticas secundárias apresentam condensação da cromatina e fragmentação do núcleo, apresentando-se na coloração vermelha (PULIDO e PARRISH, 2003).

Foi calculada a porcentagem de cada população celular – células normais, apoptóticas e necróticas – em relação ao total. Foram consideradas neste cálculo de porcentagem, as células apoptóticas bem como as células apoptóticas que evoluíram para estágio de necrose secundária.

Devido ao mecanismo de ação de drogas antineoplásicas, como a cisplatina, envolver a morte celular por apoptose (GONZALEZ et al., 2001), a análise de indução da morte celular por apoptose é usada como um método de triagem de compostos com provável ação antitumoral.

6. RESULTADOS BIOLÓGICOS

6.1. Resultados da interação dos complexos de cobre com o DNA

A interação com DNA foi observada para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_6), o qual apresenta como característica a presença de posições de coordenação livres e ligantes lábeis, sendo este um requisito para a formação de espécies nucleofílicas em solução e a posterior clivagem hidrolítica do DNA. Este complexo promoveu a clivagem da forma superenovelada (SC) do DNA plasmidial (pBlueScript KS⁺ DNA) em condições aeróbica e anaeróbica, em temperatura e pH fisiológicos, resultando, em ambas condições, nas formas circular (NC) e linear (L) (Figura 85- Linhas 4, 6, 8, 10, 12). Somente os resultados na condição anaeróbica são apresentados, por semelhança com a condição aeróbica. Como controle foram utilizados o DNA padrão 1 kb Leadder (Linha 1), que contém DNAs com vários pesos moleculares, o DNA plasmidial sem tratamento (Linha 2) e o DNA plasmidial linearizado com uma nuclease natural (Eco RI), resultando em sua forma majoritariamente linear (Linha 3).

A formação de DNA na forma linear pode ser atribuída ao aumento das interações com clivagens aleatórias, devido à elevada concentração do complexo, indicando uma baixa seletividade. Nas linhas 5, 7, 9, 11 e 13, observamos que o complexo não causa nenhum efeito sobre o DNA previamente linearizado. Este resultado indica que pode existir um mecanismo hidrolítico, já que a difusão de espécies radicalares implicaria numa eficiência de clivagem similar para as formas superenovelada e linear. Portanto, como os experimentos em condições aeróbica e anaeróbica apresentam resultados similares e as atividades sobre o DNA nas formas SC e L foram significativamente diferentes, os resultados apresentados indicam que o DNA foi clivado independentemente da formação de espécies radicalares (FERNANDES et al, 2006).



Figura 85. Clivagem do DNA plasmidial (pBlueScript KS⁺ DNA) da forma superenovelada (SC) do DNA (1 μg/mL) para as formas nicada (NC) e linear (L). pBlueScript KS⁺ DNA foi incubado anaerobicamente com 100, 200, 500, 1000 e 2000 μmol/L para complexo [Cu(L₆)Cl]Cl.H₂O para 24 h em pH 7,71 (em Tris-HCl 0,1 μmol/L) em 37°C. **(1)** DNA padrão 1 kb Leader; **(2)** 1 μg pB II KS⁺ DNA; **(3)** 1 μg pB II KS⁺ DNA linearizado por EcoRI; **(4)** 1 μg pB II KS⁺ DNA + 100 μmol/L do complexo; **(5)** 1 μg pB II KS⁺ DNA linearizado por EcoRI + 100 μmol/L do complexo; **(6)** 1 μmol/L pB II KS⁺ DNA + 200 μmol/L do complexo; **(7)** 1 μg pB II KS⁺ DNA linearizado por EcoRI + 200 μmol/L de complexo; **(8)** 1 μg pB II KS⁺ DNA + 500 μmol/L complexo; **(9)** 1 μg pB II KS⁺ DNA linearizado por EcoRI + 500 μmol/L complexo; **(10)** 1 μg pB II KS⁺ DNA + 1 μmol/L do complexo; **(11)** 1 μg pB II KS⁺ DNA linearizado por EcoRI + 1 mmol/L do complexo; **(12)** 1 μg pB II KS⁺ DNA + 2 mmol/L do complexo; **(13)** 1 μg pB II KS⁺ DNA linearizado por EcoRI + 2 mmol/L do complexo (FERNANDES et al, 2006).

Sabe-se que somente quando a clivagem do DNA ocorre por um mecanismo hidrolítico este pode ser religado, após o tratamento com a enzima ligase. Assim, foi investigada a ação da T4 DNA ligase contra os produtos de clivagem do DNA promovida pelo complexo C₆. Comparando as linhas 4 e 6 (Figura 86) nota-se que não houve religação do DNA, diferente do que ocorreu quando a clivagem foi promovida pela nuclease natural EcoRI (comparação das linhas 5 e 7 da Figura 86). Este resultado poderia indicar que o mecanismo envolvido neste processo não segue um mecanismo hidrolítico. Entretanto, alguns estudos realizados com outros complexos também não mostram a religação do DNA, embora o mecanismo hidrolítico seja proposto (FERNANDES et al, 2006; ROSSI et al, 2005; NEVES et al, 2001).

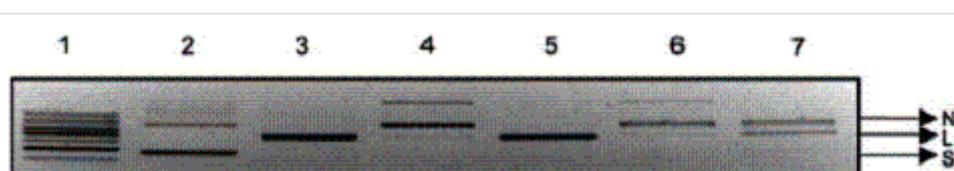


Figura 86. Análise da capacidade da T4 DNA ligase na religação dos produtos de clivagem do DNA pelo complexo [Cu(L₆)Cl]Cl.H₂O **(1)** DNA padrão 1 kb Leader; **(2)** pB II KS⁺ DNA; **(3)** pB II KS⁺ DNA linearizado por EcoRI; **(4)** pB II KS⁺ DNA + complexo; **(5)** pB II KS⁺ DNA linearizado por EcoRI + complexo; **(6)** pB II KS⁺ DNA + complexo + T4 DNA ligase; **(7)** pB II KS⁺ DNA linearizado por EcoRI + complexo + T4 DNA ligase (FERNANDES et al, 2006).

O estudo da interação com DNA também foi realizado para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_8)(\text{Cl})]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (C_8) (Figura 87), utilizando-se temperatura e pH fisiológicos. Como controle foram utilizados o DNA plasmidial (pBlueScript KS⁺ DNA) sem tratamento (Linha 1) e o DNA plasmidial linearizado com uma nuclease natural (Eco RI), resultando em sua forma majoritariamente linear (Linha 2). Os resultados indicaram que o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (C_8) promove, em condição aeróbica, a clivagem da forma superenovelada (SC) do DNA plasmidial (pBlueScript KS⁺ DNA), na forma linear (L) (Figura 87- Linhas 4, 6, 8, 10).

A formação de DNA na forma linear pode ser atribuída ao aumento das interações com clivagens aleatórias, devido à elevada concentração do complexo, indicando sua baixa seletividade. Nas linhas 3, 5, 7 e 9, observamos que o complexo não causa nenhum efeito sobre o DNA previamente linearizado. Este resultado indica que pode existir um mecanismo hidrolítico, já que a difusão de espécies radicalares implicaria numa eficiência de clivagem similar para as formas superenovelada (SC) e linear (L). Portanto, as atividades de formação do DNA nas formas SC e L foram significativamente diferentes. Os resultados apresentados indicam que o DNA foi clivado independentemente da formação de espécies radicalares (FERNANDES et al, 2006).

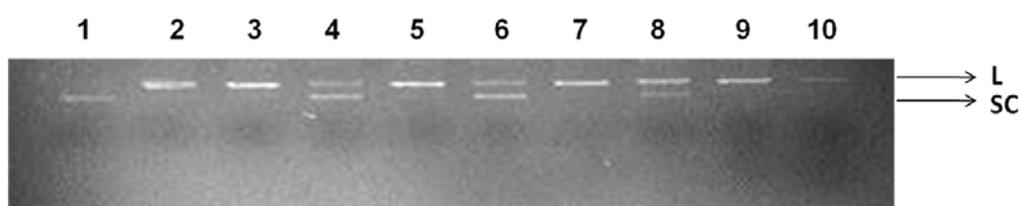


Figura 87. Estudo eletroforético da degradação do DNA plasmidial (pBlueScript KS⁺ DNA) pelo complexo $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (C_8), a pH 7,71. **1.** Controle (1 μg de DNA fechado sem composto); **2.** Controle (1 μg de DNA linearizado (Eco RI) sem composto); **3, 5, 7, 9.** 100, 200, 500 e 1000 $\mu\text{mol/L}$ do complexo C_8 + 1 μg de DNA linearizado; **4, 6, 8, 10.** 100, 200, 500 e 1000 $\mu\text{mol/L}$ do complexo C_8 + 1 μg de DNA fechado.

6.2. Resultados da Avaliação da atividade biológica dos complexos frente às células leucêmicas humanas (THP-1 e U-937)

A viabilidade celular também foi investigada em células que não tiveram tratamento com a droga (Branco) e em células que tiveram tratamento com o sal de cobre utilizado na síntese dos complexos, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, na concentração de 400 $\mu\text{mol/L}$ (Controle). Verificou-se que a taxa de apoptose não ultrapassou 3,5% em ambos os casos, nos tempos investigados para as duas linhagens de células testadas (THP-1 e U937). Além disso, para todos os experimentos pôde-se observar que, após 24 horas de tratamento, já era possível observar que a maioria das células apoptóticas havia evoluído para um estágio de necrose secundária. Os cloridratos dos ligantes L₁, L₅, L₆, L₈, usados como controle, foram dissolvidos em água ultrapura. Já os ligantes L₃, L₄, L₇ foram dissolvidos em DMSO grau espectroscópico, sendo que este solvente não apresentou atividade mensurável sobre às linhagens de células estudadas.

Na Figura 88 podemos observar que o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2] \cdot \frac{1}{2}\text{CH}_3\text{OH}$ (C₁) foi capaz de induzir altas taxas de apoptose nas células THP-1 considerando-se o maior tempo de incubação (36 horas), chegando a aproximadamente 80%, na concentração de 100 $\mu\text{mol/L}$. As taxas de necrose foram inferiores a 2,5% mesmo na maior concentração testada. Neste experimento verificou-se que a apoptose induzida pelo complexo $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2] \cdot \frac{1}{2}\text{CH}_3\text{OH}$ (C₁), é dependente do tempo de incubação do complexo, apresentando altas taxas de apoptose a partir de 24 horas de incubação. Utilizando-se o cloridrato do ligante L₁ como controle, observa-se que este apresenta atividade desprezível frente à esta linhagem celular, com taxas de morte celular por apoptose inferiores a 7,1%, após 36 horas de incubação.

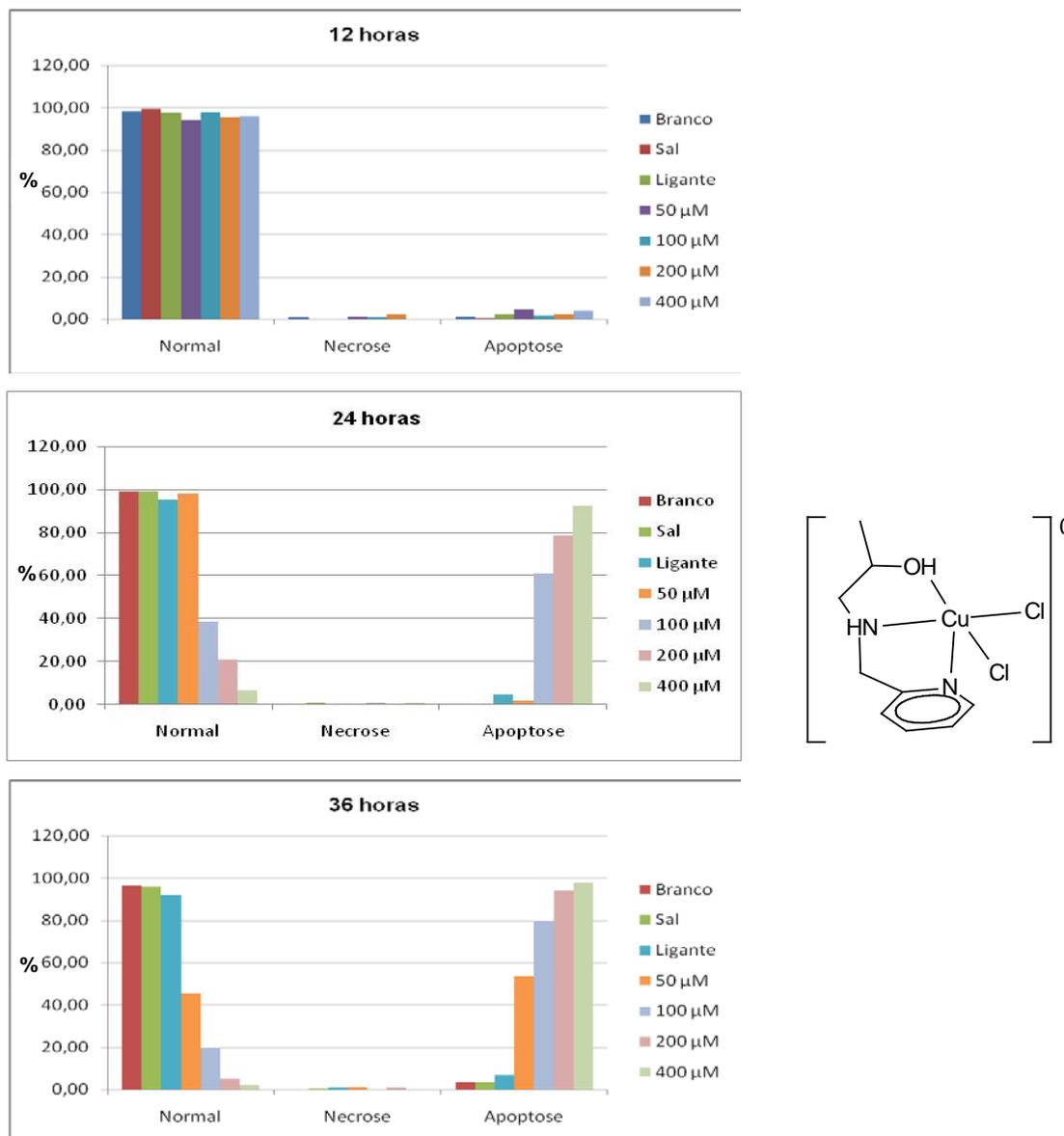


Figura 88. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células THP-1 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2] \cdot \frac{1}{2}\text{CH}_3\text{OH}$ (C_1), nos tempos de: **(a)** 12, **(b)** 24 e **(c)** 36 horas.

Já nos experimentos utilizando as células U-937, observa-se que o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2]$ (C_1) foi capaz de induzir pequenas taxas de apoptose, mesmo na maior concentração e no maior tempo analisado (36 horas), chegando a apenas 7,19%. As taxas de necrose foram inferiores a 1,1% mesmo na maior concentração testada. Os dados deste experimento estão expressos na Figura 89. O cloridrato do ligante L_1 mostrou atividade promovendo 35,6% de morte celular por apoptose. Observa-se, neste caso, que a complexação de L_1 com o sal de cobre inativou a atividade citotóxica deste ligante.

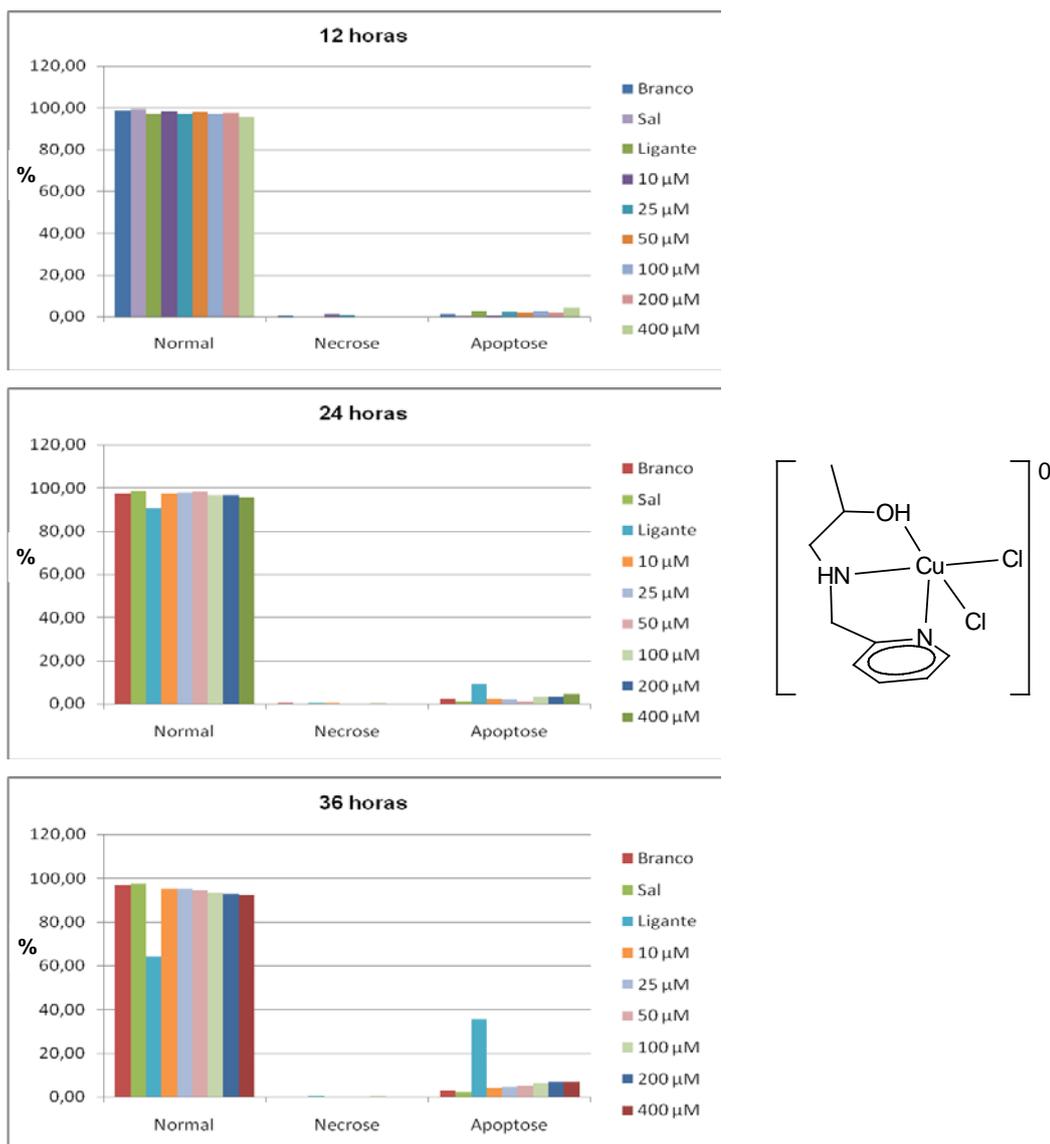


Figura 89. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células U-937 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2] \cdot \frac{1}{2}\text{CH}_3\text{OH}$ (C₁), nos tempos de: **(a)** 12, **(b)** 24 e **(c)** 36 horas.

O complexo $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (C₃) foi capaz de induzir altas taxas de apoptose frente às células THP-1 para o menor tempo analisado (12 horas), chegando a aproximadamente 76% de morte celular por apoptose, na menor concentração testada (50 μmol/L) e chegando a mais de 99% no tempo de 36 horas, nesta mesma concentração. Esta mesma taxa é verificada para o tempo de 12 horas na concentração de 200 μmol/L. As taxas de necrose foram inferiores a 2,9% em todas as concentrações (Figura 90). Utilizando-se o cloridrato do ligante L₃ como controle, observa-se que este apresenta atividade desprezível frente à esta linhagem celular, com taxas de morte celular por apoptose de apenas a 3,1% em 36 horas de incubação.

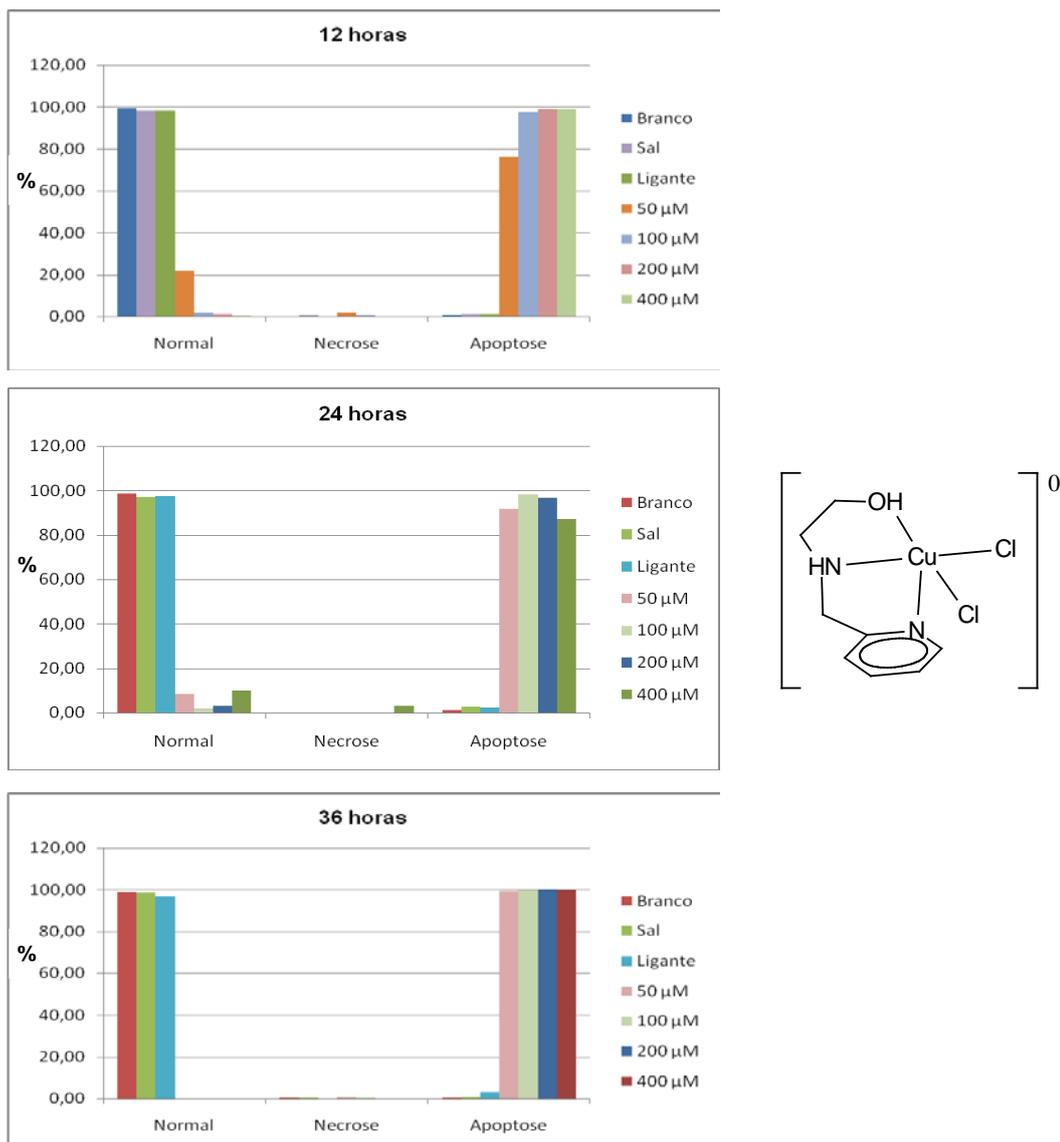


Figura 90. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células THP-1 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[Cu(L_3)Cl_2] \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (C_3), nos tempos de: **(a)** 12, **(b)** 24 e **(c)** 36 horas.

Nos experimentos utilizando as células U-937, observa-se que o complexo $[Cu(L_3)Cl_2] \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (C_3) foi capaz de induzir taxas relativamente baixas de apoptose, mesmo na maior concentração e no maior tempo analisado (36 horas), chegando a aproximadamente 26%. As taxas de necrose foram inferiores a 1,6% mesmo na maior concentração testada. Utilizando-se o cloridrato do ligante L_3 como controle, observa-se que este é inativo frente à esta linhagem celular, com taxas de morte celular por apoptose inferiores a 1,5% para todos os tempos testados. Os dados deste experimento estão expressos na Figura 91.

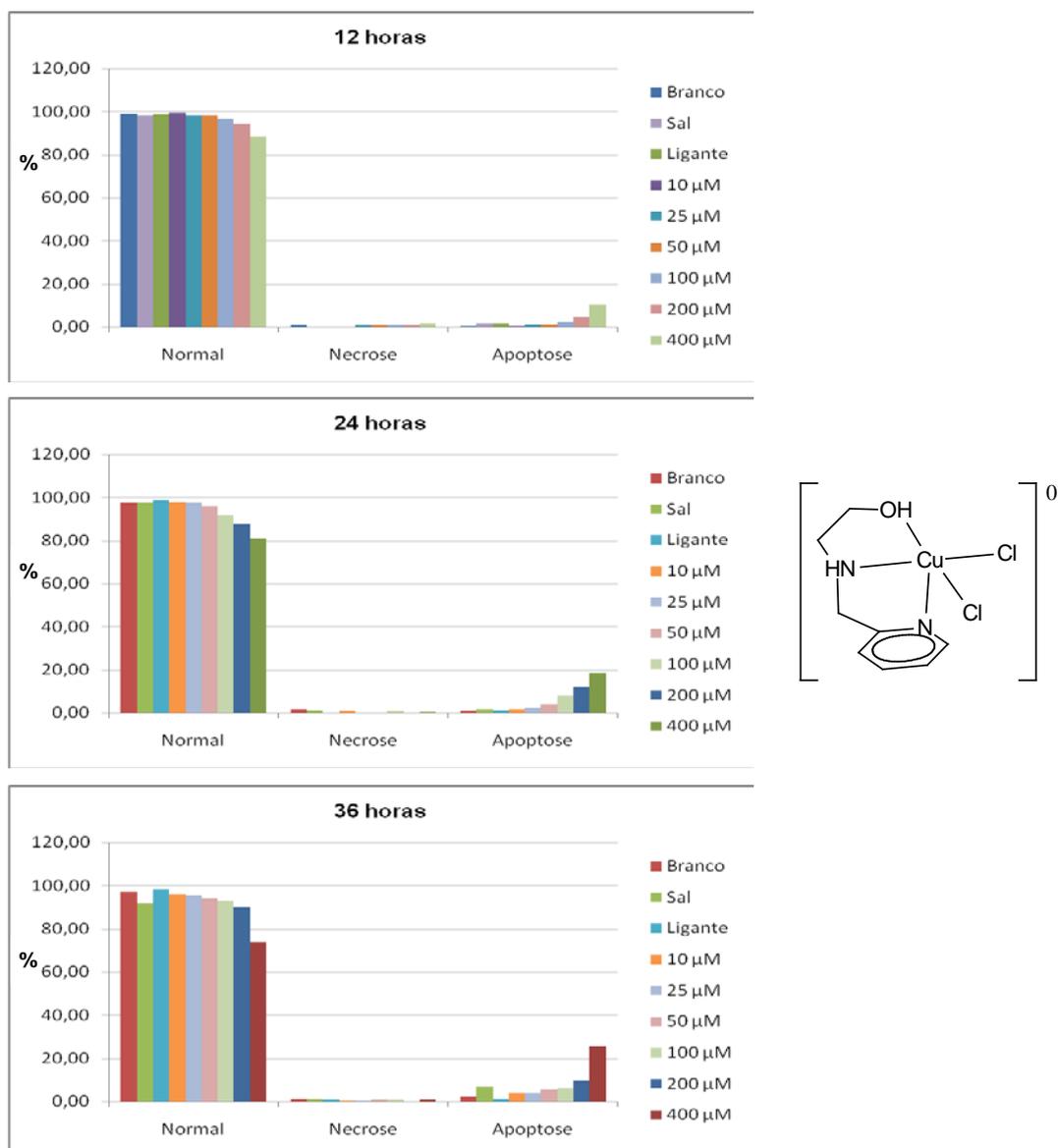


Figura 91. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células U-937 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (C_3), nos tempos de: **(a)** 12, **(b)** 24 e **(c)** 36 horas.

Nos experimentos utilizando as células THP-1, observa-se que tanto o complexo C_4 ($[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) como o ligante L_4 foram capazes de induzir pequenas taxas de apoptose, mesmo na maior concentração e no maior tempo analisado (36 horas), chegando a apenas 13,16% e 9,05%, respectivamente. As taxas de necrose foram inferiores a 4,5% mesmo na maior concentração testada. Os dados deste experimento estão expressos na Figura 92.

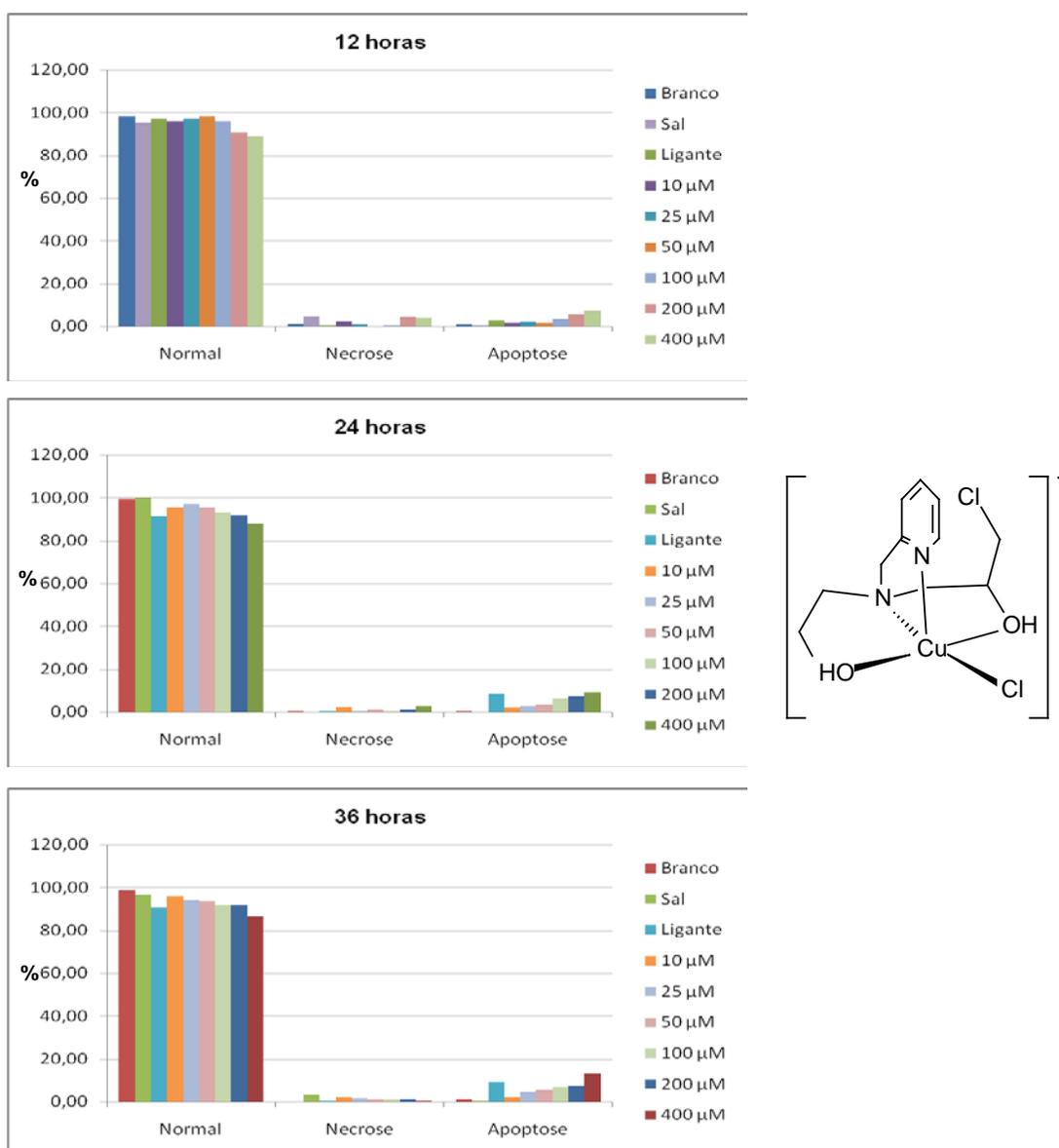


Figura 92. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células THP-1 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[Cu(L_4)Cl]ClO_4 \cdot H_2O$ (C₄), nos tempos de: **(a)** 12, **(b)** 24 e **(c)** 36 horas.

Nos experimentos utilizando as células U-937, observou-se que o complexo $[Cu(L_4)Cl]ClO_4 \cdot H_2O$ (C₄) foi capaz de induzir taxas muito pequenas de apoptose, mesmo na maior concentração e no maior tempo analisado (36 horas), chegando a apenas 2,4%. As taxas de necrose foram inferiores a 2,2% mesmo na maior concentração testada. Utilizando-se o cloridrato do ligante L₄ como controle, observa-se que este induz cerca de 20% morte celular por apoptose frente à esta linhagem celular, indicando que a complexação de L₄ inativou a atividade deste. Os dados deste experimento estão expressos na Figura 93.

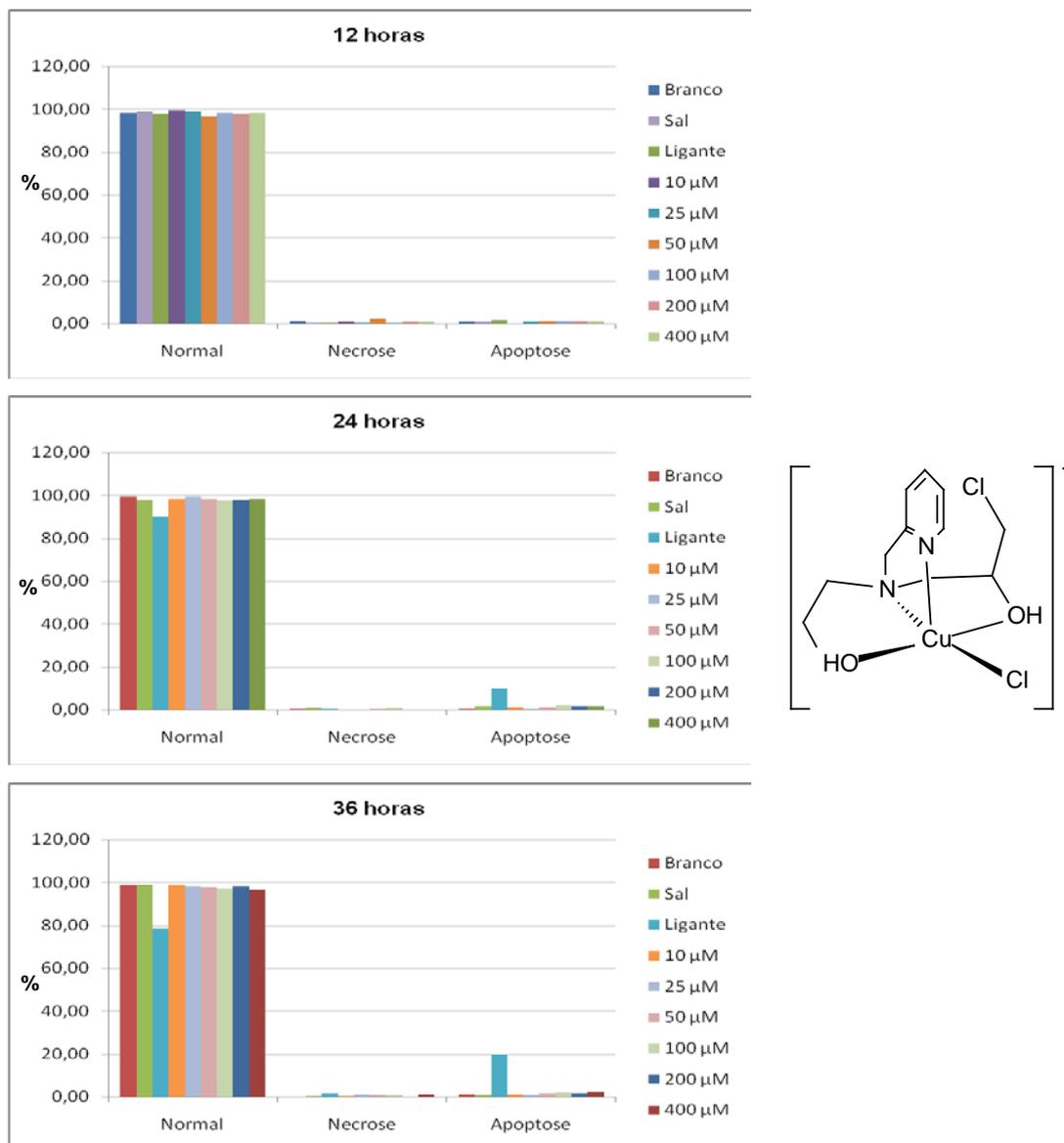


Figura 93. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células U-937 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[Cu(L_4)Cl]ClO_4 \cdot H_2O$ (C₄), nos tempos de: **(a)** 12, **(b)** 24 e **(c)** 36 horas.

Na Figura 94 podemos observar que o complexo $[Cu(L_5)Cl_2] \cdot CH_3OH$ (C₅) foi capaz de induzir altas taxas de apoptose nas células THP-1, chegando a aproximadamente 60%, na concentração de 50 μmol/L (menor concentração), para o tempo de 12 horas. Passadas 24 horas esta taxa passou para 96%. As taxas de necrose não foram superiores a 4% mesmo na maior concentração testada. Utilizando-se o cloridrato do ligante L₅ como controle, observa-se que este induz altas taxas de morte celular por apoptose. A complexação de L₅ com o sal de cobre(II) potencializa a atividade de indução de morte celular por apoptose, quando são avaliadas os resultados de atividade após 12 e 24 horas de incubação. Os dados deste experimento estão expressos na Figura 94.

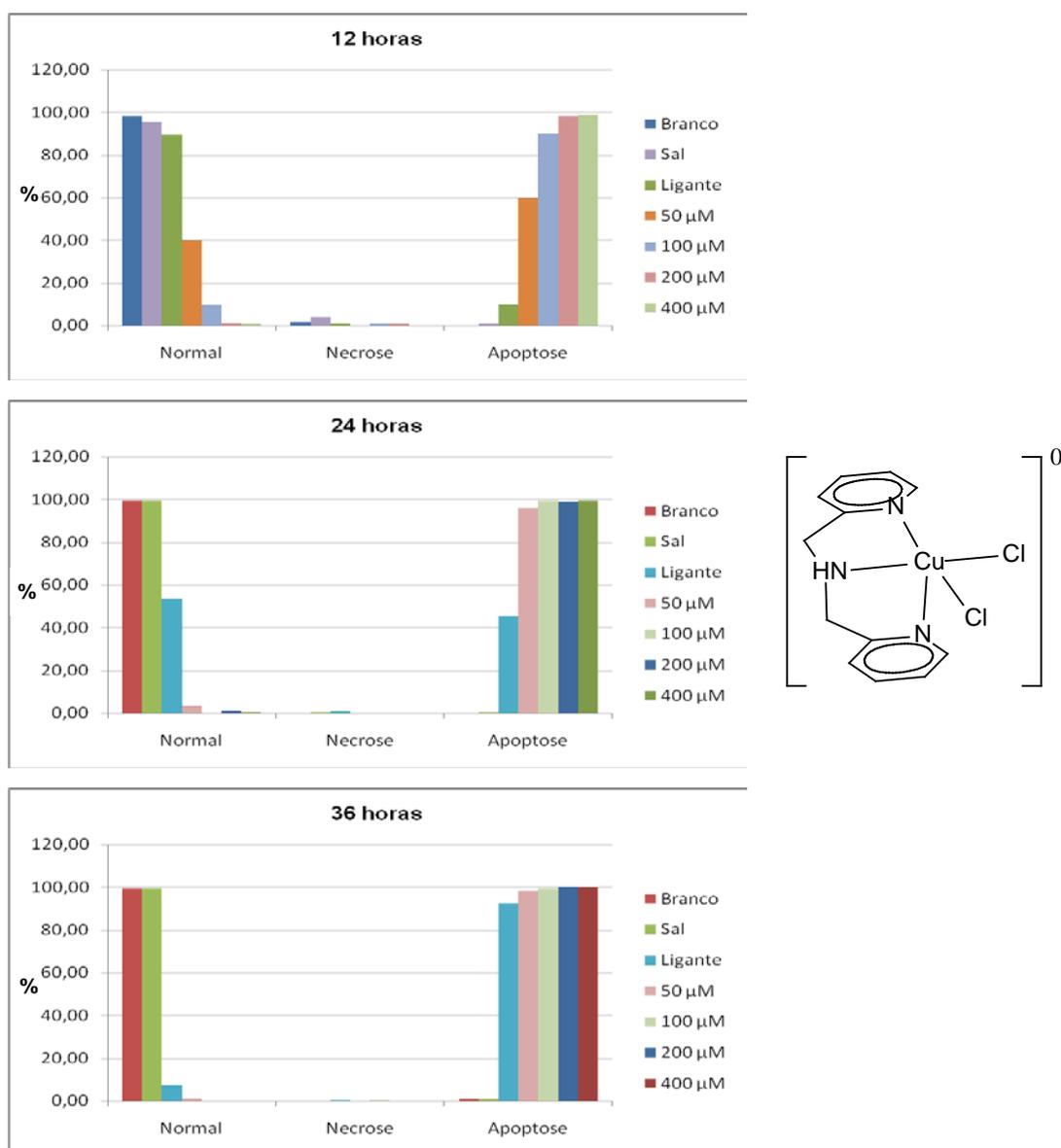


Figura 94. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células THP-1 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_5)\text{Cl}_2]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (C_5), nos tempos de: (a) 12, (b) 24 e (c) 36 horas.

Nos experimentos utilizando a célula U-937, observou-se que o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_5)\text{Cl}_2]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (C_5) e o cloridrato do ligante L_5 foram capazes de induzir taxas muito pequenas de apoptose, mesmo na maior concentração e no maior tempo analisado (36 horas), chegando a apenas 11,1% e 12,7%, respectivamente. As taxas de necrose foram inferiores a 2,1% mesmo na maior concentração testada. Os dados deste experimento estão apresentados na Figura 95.

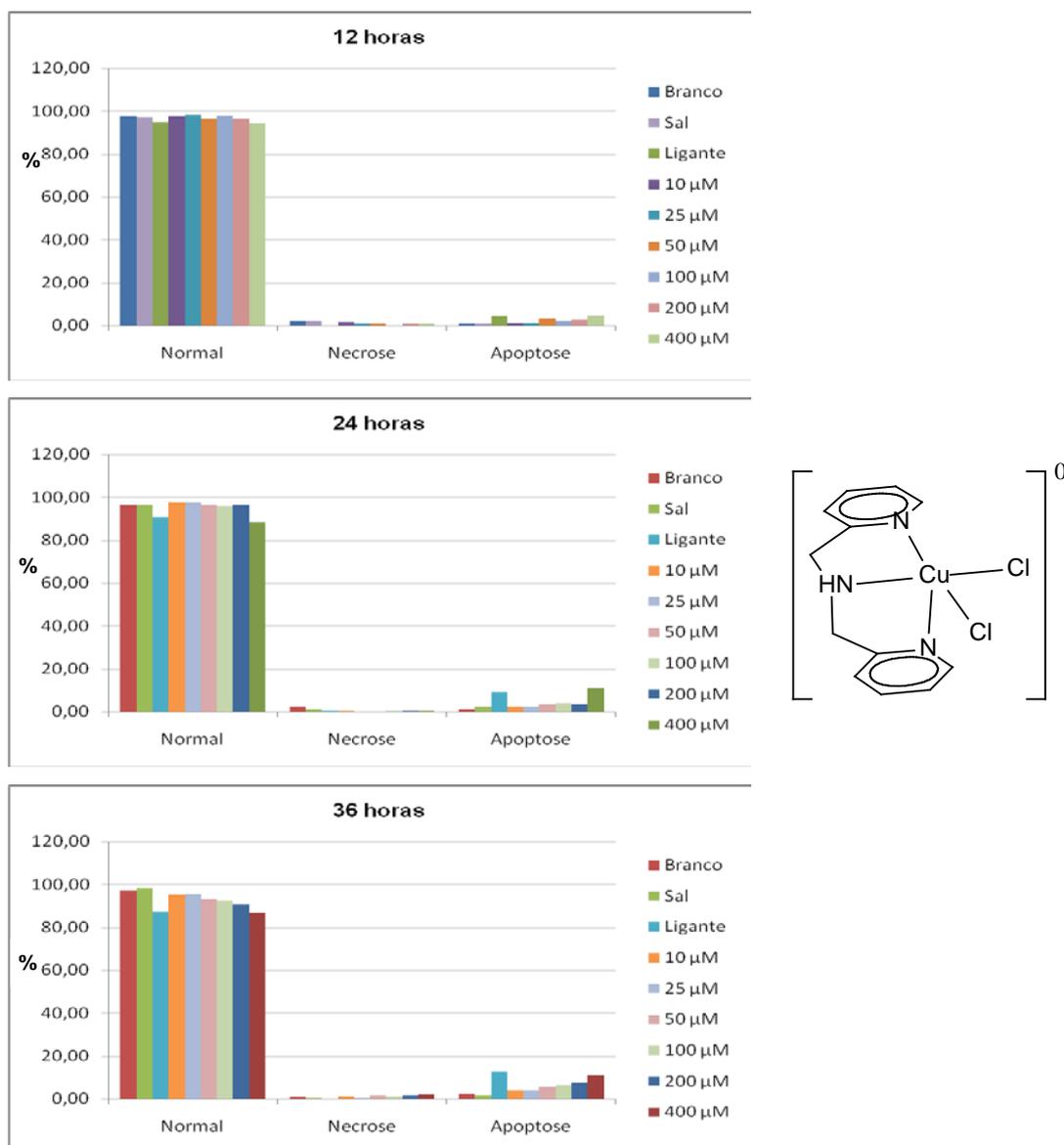


Figura 95. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células U-937 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_5)\text{Cl}_2]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (C_5), nos tempos de: **(a)** 12, **(b)** 24 e **(c)** 36 horas.

Na Figura 96 podemos observar que o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_6) foi capaz de induzir altas taxas de apoptose nas células THP-1, chegando a aproximadamente 74%, na menor concentração testada ($50\mu\text{mol/L}$), para o tempo de 12 horas. Passadas 24 horas esta taxa passou para 91%, para a mesma concentração. As taxas de necrose não foram superiores a 2,4% mesmo na maior concentração testada. Comparando os resultados de atividade do complexo C_6 ($400\mu\text{mol/L}$) com o cloridrato do ligante L_6 , observamos que no tempo de 36 horas estes apresentam taxas de indução de apoptose similares, indicando que a

complexação do L₆ com o sal de cobre(II) não interferiu na atividade de indução de morte celular por apoptose neste tempo de incubação.

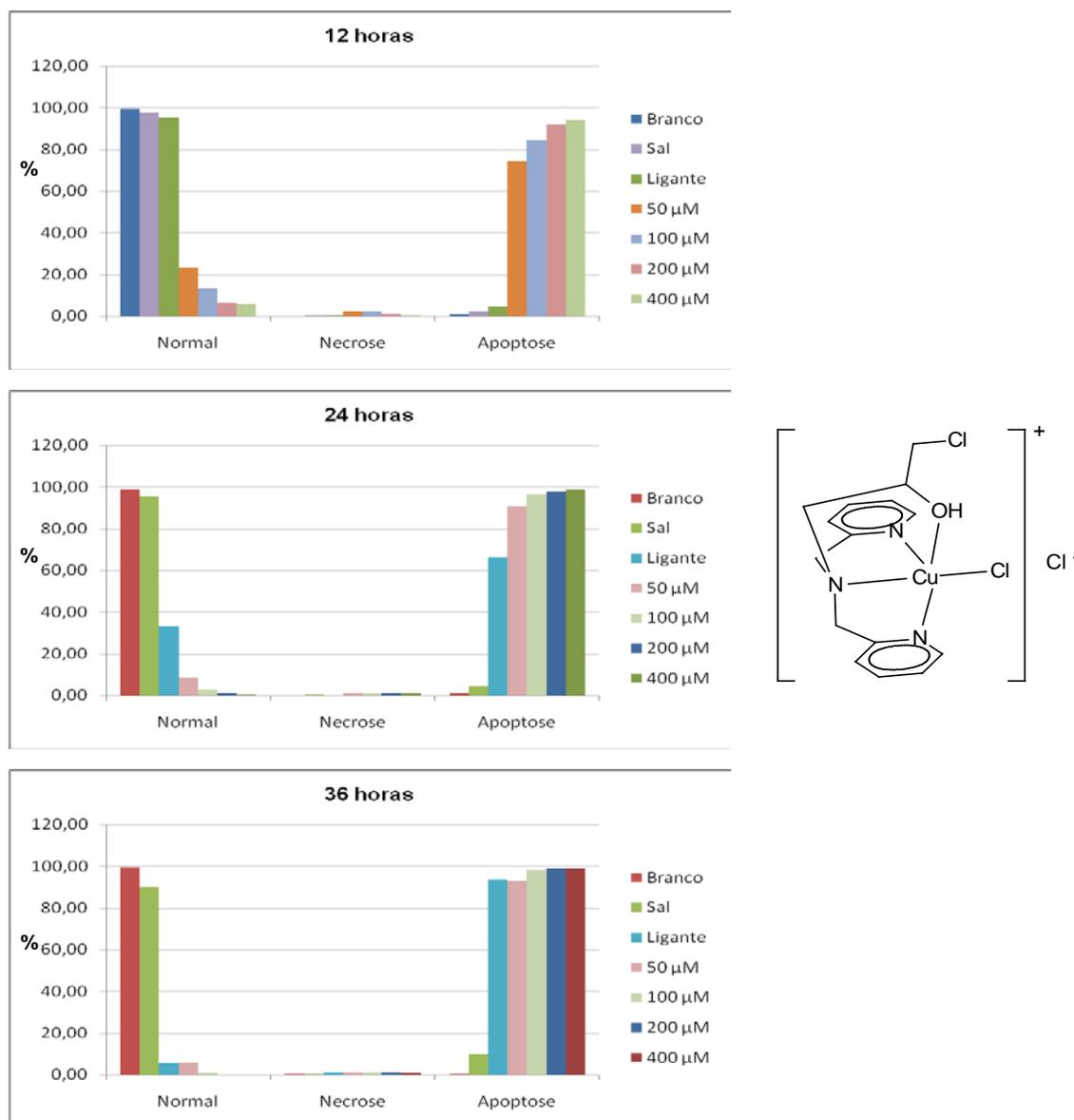


Figura 96. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células THP-1 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_6), nos tempos de: **(a)** 12, **(b)** 24 e **(c)** 36 horas.

Nos experimentos utilizando a célula U-937, observou-se que o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_6) foi capaz de induzir taxas muito pequenas de apoptose, mesmo na maior concentração e no maior tempo analisado (36 horas), chegando a apenas 8,9%. No tempo de 36 horas, o sal de cobre(II) e o ligante L₆ apresentaram taxas de apoptose relativamente altas, aproximadamente 19% e 17%, respectivamente. Isso pode ter ocorrido devido a um estresse celular. Os dados deste experimento estão expressos na Figura 97.

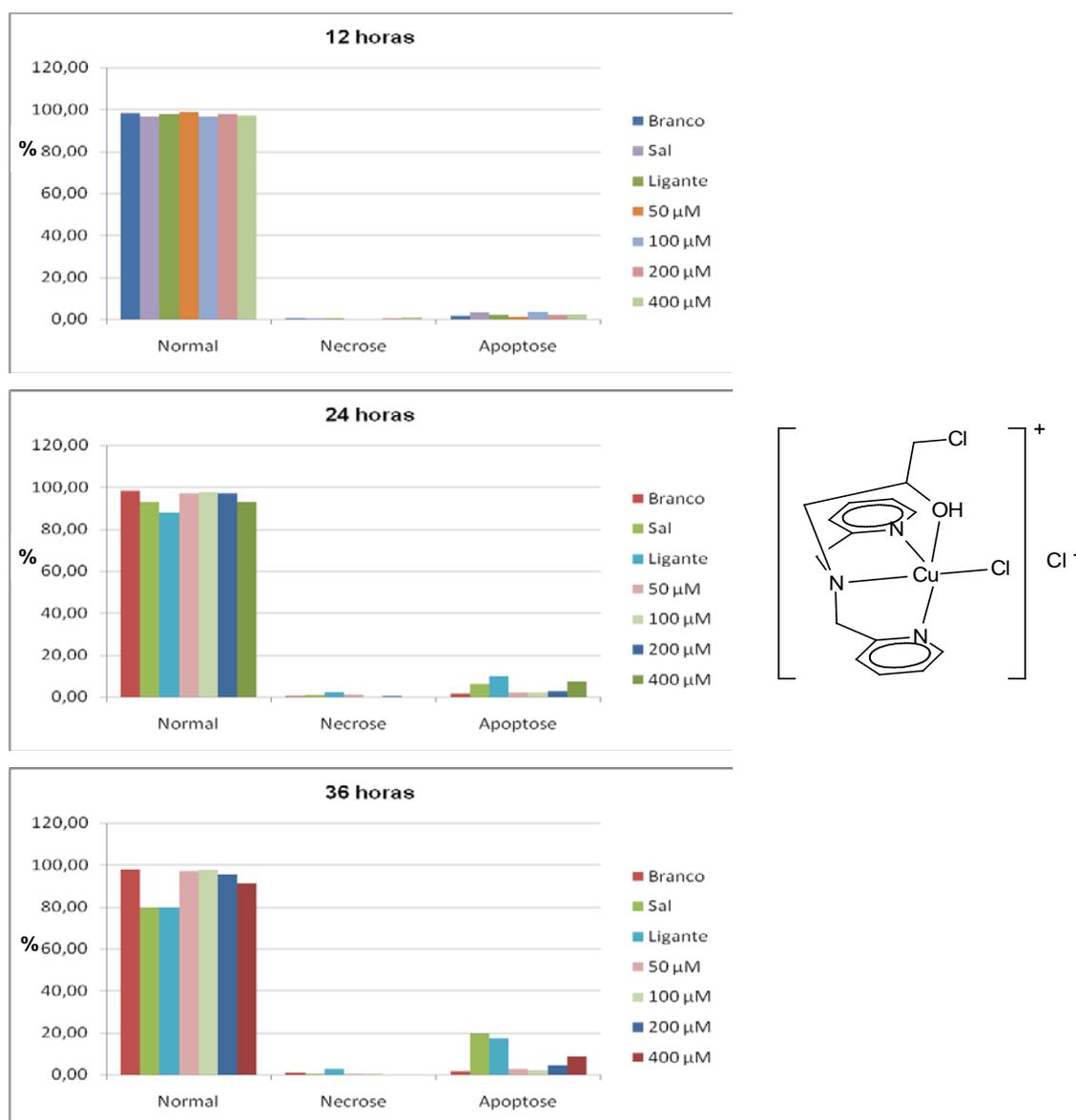


Figura 97. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células U-937 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_6), nos tempos de: **(a)** 12, **(b)** 24 e **(c)** 36 horas.

Nos experimentos utilizando a célula THP-1, observou-se que o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_7)\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_7) foi capaz de induzir altas taxas morte celular por apoptose, somente na maior concentração e nos tempos de 12 e 24 horas. Já no tempo de 36 horas, este complexo induziu altas taxas de apoptose nas concentrações de 200 e $400\mu\text{mol/L}$, chegando a 100%. Os resultados indicam que a complexação do ligante com o sal de cobre(II) potencializou a atividade do mesmo. Os dados deste experimento estão expressos na Figura 98.

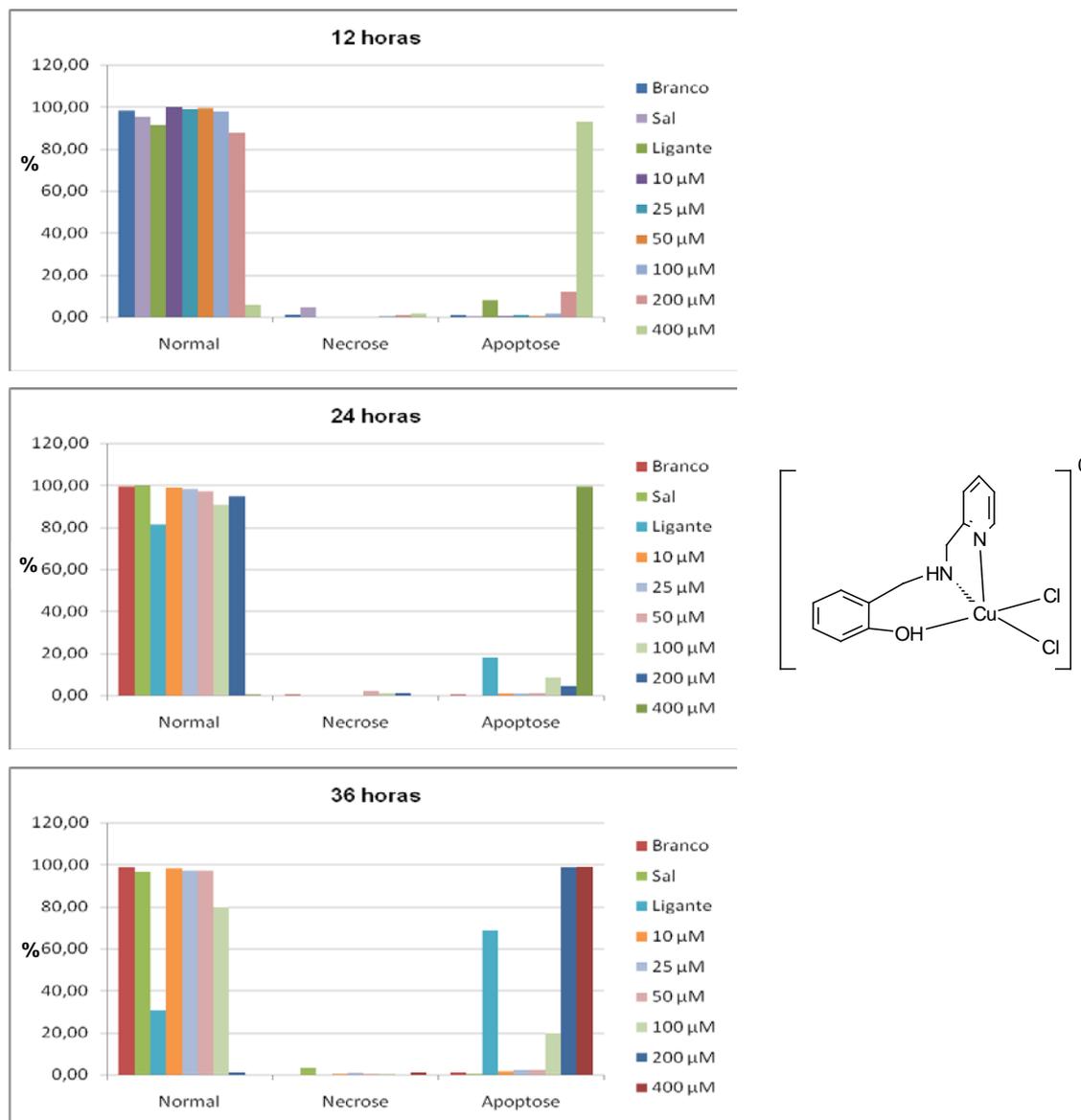


Figura 98. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células THP-1 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_7)\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_7), nos tempos de: **(a)** 12, **(b)** 24 e **(c)** 36 horas.

Nos experimentos utilizando a célula U937, observou-se que o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_7)\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_7) foi capaz de induzir a altas taxas morte celular por apoptose, somente na maior concentração, em todos os tempos testados, chegando a 98%. Os resultados indicam que a complexação do ligante com o sal de cobre(II) potencializou a atividade do mesmo. Os dados deste experimento estão expressos na Figura 99.

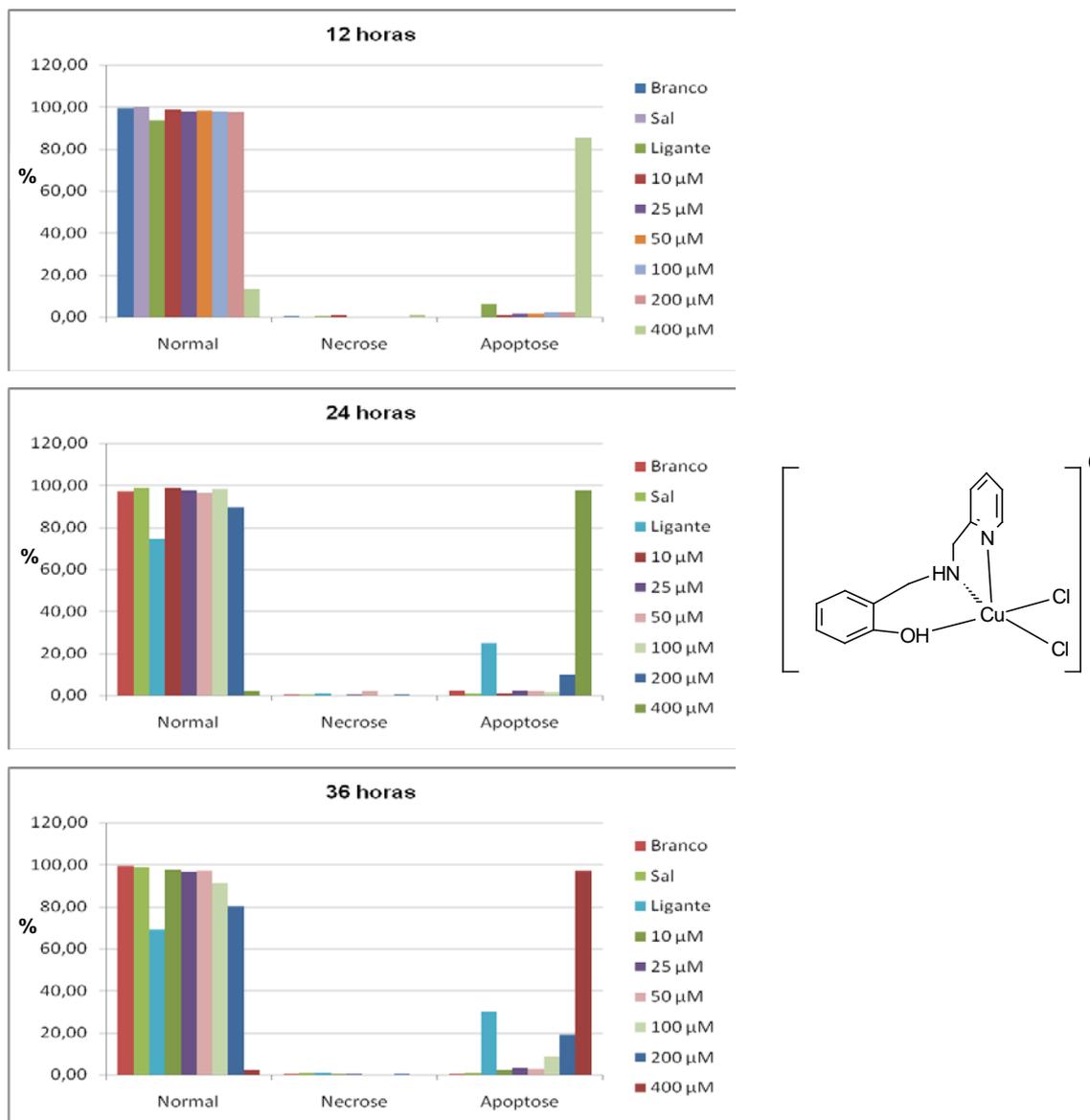


Figura 99. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células U937 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_7)\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_7), nos tempos de: **(a)** 12, **(b)** 24 e **(c)** 36 horas.

Na Figura 100 podemos observar que o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (C_8) foi capaz de induzir altas taxas de apoptose nas células THP-1, chegando a aproximadamente 77%, na concentração de 100 $\mu\text{mol/L}$, para o tempo de 12 horas. Passadas 24 horas esta taxa passou para 94%, para a mesma concentração. As taxas de necrose foram inferiores a 1,8% mesmo na maior concentração testada. O cloridrato do ligante L_8 apresentou cerca de 2% de atividade de morte celular por apoptose. Estes resultados indicam que a complexação de L_8 com o sal de cobre(II) potencializou a atividade do mesmo frente às células THP-1.

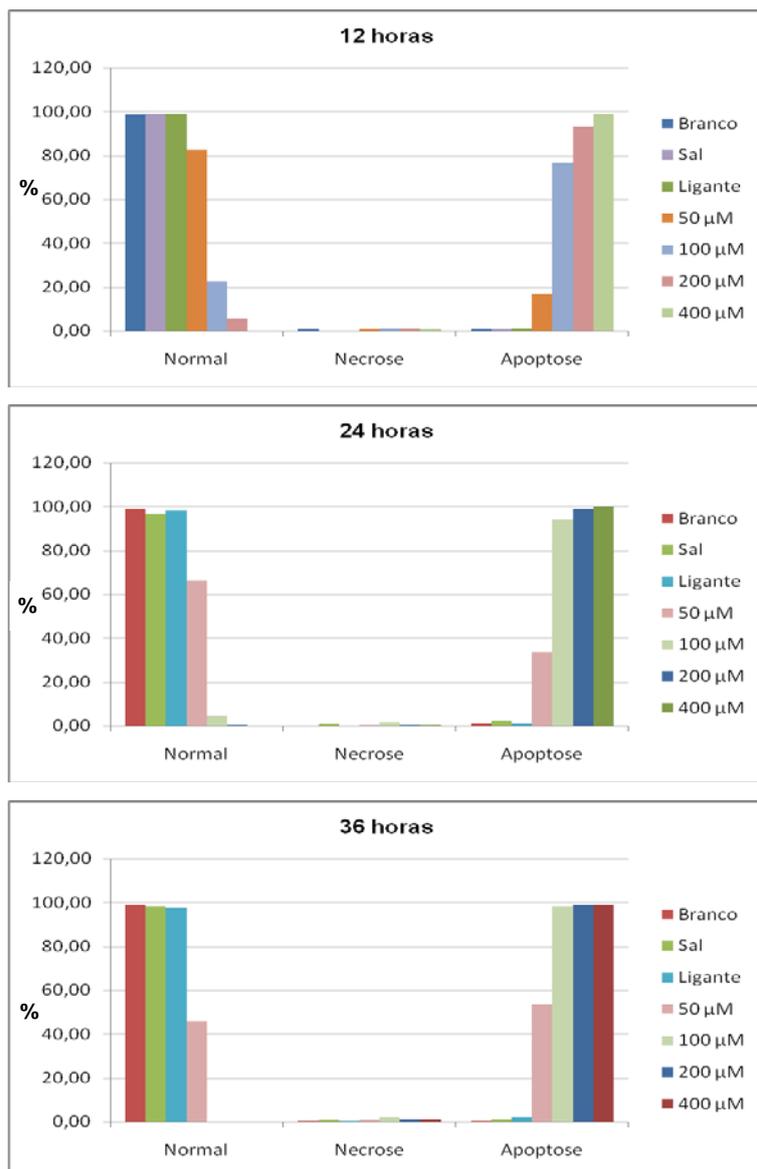


Figura 100. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células THP-1 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[Cu(L_8)Cl]Cl \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$ (C_8), nos tempos de: (a) 12, (b) 24 e (c) 36 horas.

Observa-se que o complexo $[Cu(L_8)Cl]Cl \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$ (C_8) foi o único complexo em estudo que foi capaz de induzir altas taxas de apoptose nas células U-937. Para a concentração de $400 \mu\text{mol/L}$, este induziu aproximadamente 88% de morte celular por apoptose, enquanto que as taxas de necrose não ultrapassaram 1,4%, para todas as concentrações e para os três tempos testados. O cloridrato do ligante L_8 apresentou cerca de 9,8% de atividade de morte celular por apoptose. Estes resultados indicam que a complexação de L_8 com o sal de cobre(II) potencializou a atividade do mesmo frente às células U937. Os dados deste experimento estão apresentados na Figura 101.

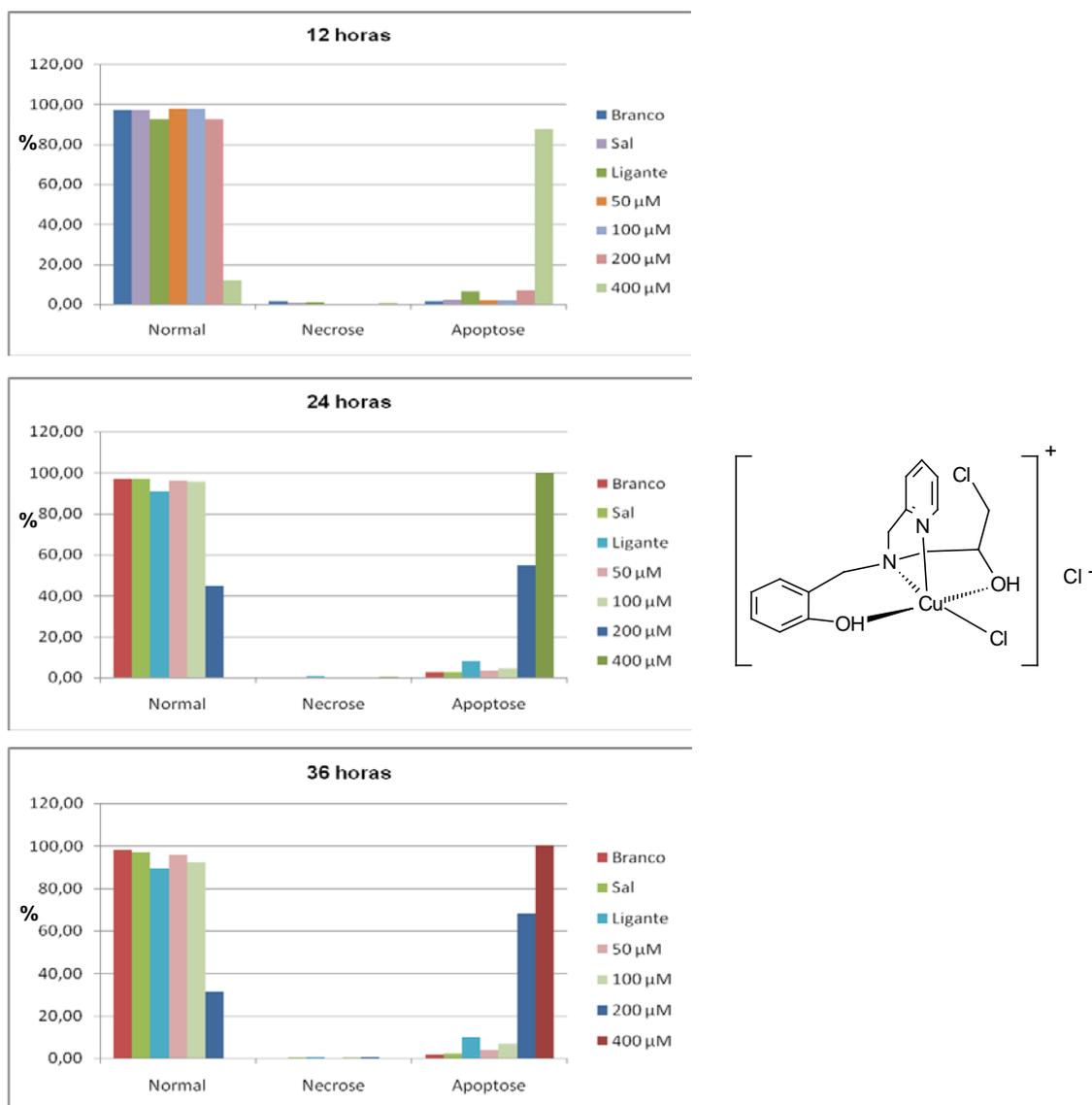


Figura 101. Avaliação da viabilidade celular. Culturas de células U-937 foram tratadas com diferentes concentrações do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (C₈), nos tempos de: **(a)** 12, **(b)** 24 e **(c)** 36 horas.

Para efeito de uma melhor comparação da atividade exibida pelos complexos frente às diferentes linhagens de células testadas, foi realizado o cálculo de dose efetiva 50% (DE₅₀), ou seja, a concentração dos complexos que induzem a morte em 50% das células tratadas (Tabela 49).

Tabela 49. Dose efetiva 50% ($\mu\text{mol.L}^{-1}$) para a taxa de apoptose induzida pelos complexos C₁-C₈.

Complexo	THP-1			U-937		
	12 horas	24 horas	36 horas	12 horas	24 horas	36 horas
C ₁	> 400	85,1	< 50	> 400	> 400	> 400
C ₃	< 50	< 50	< 50	> 400	> 400	> 400
C ₄	> 400	> 400	> 400	> 400	> 400	> 400
C ₅	< 50	< 50	< 50	> 400	> 400	> 400
C ₆	< 50	< 50	< 50	> 400	> 400	> 400
C ₇	274	277	131	297	272	259
C ₈	70,8	58,9	< 50	309,0	186,2	166,0

Analisando os dados da Tabela 49 observou-se que o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2].\frac{1}{2}\text{CH}_3\text{OH}$ (C₁) apresenta DE₅₀ dentro dos limites do experimento apenas para a célula THP-1, no tempo de 24 horas (DE₅₀= 85,1 $\mu\text{mol.L}^{-1}$). Para os experimentos com tempo de incubação de 12 e 36 horas, a DE₅₀ não pode ser calculada já que está abaixo, no caso da célula THP-1, ou acima, para o caso da U-937, das concentrações analisadas.

A DE₅₀ para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2].\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (C₃) não pode ser definida com precisão em nenhum dos tempos testados para as células analisadas. No caso da linhagem celular THP-1 o valor da DE₅₀ manteve-se abaixo da menor concentração testada (50 $\mu\text{mol.L}^{-1}$) em todos os tempos analisados, enquanto que para a linhagem U-937 a DE₅₀ ficou acima da maior concentração testada (400 $\mu\text{mol.L}^{-1}$) para estes mesmos tempos. Comparando-se os resultados obtidos para os complexos $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2].\frac{1}{2}\text{CH}_3\text{OH}$ (C₁) e $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2].\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (C₃), observa-se que o segundo complexo apresenta uma maior atividade citotóxica frente à célula THP-1 em relação ao complexo $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2].\frac{1}{2}\text{CH}_3\text{OH}$ (C₁), o que pode ser atribuído ao grupo metila adicional existente na estrutura do ligante L₃, utilizado na síntese do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2].\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (C₃). No caso da célula U-937, os complexos $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2].\frac{1}{2}\text{CH}_3\text{OH}$ (C₁) e $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2].\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (C₃), apresentaram atividade citotóxica desprezível.

O complexo $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4.\text{H}_2\text{O}$ (C₄) foi o único dos complexos investigados que se mostrou inativo frente às células THP-1, apresentando valor de DE₅₀ acima do valor da maior que concentração testada para todos dos tempos analisados. No caso da linhagem celular U-937, incubada com o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4.\text{H}_2\text{O}$ (C₄), a DE₅₀ encontra-se acima da maior concentração testada (>400 $\mu\text{mol.L}^{-1}$), não podendo, desta forma, ser determinada de forma precisa. Assim como os complexos anteriormente citados, o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4.\text{H}_2\text{O}$ (C₄) não apresenta atividade citotóxica considerável frente às células U-937.

Para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_5)\text{Cl}_2]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (C_5), no caso da linhagem celular THP-1, o valor da DE_{50} manteve-se abaixo da menor concentração testada ($< 50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), enquanto que para a linhagem U-937, a DE_{50} ficou acima da maior concentração testada ($> 400 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$). Desta forma, a DE_{50} não pode ser determinada de forma precisa. Observa-se que a adição de segundo grupo piridina na estrutura do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_5)\text{Cl}_2]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (C_5), potencializou sua atividade em relação ao complexo $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2]\cdot\frac{1}{2}\text{CH}_3\text{OH}$ (C_1), mas isso não pode ser afirmado no caso do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2]\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (C_3), já que estes apresentam o mesmo valor de DE_{50} ($> 50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$). Também para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_5)\text{Cl}_2]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (C_5), não houve atividade frente às células U-937.

Para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_6) incubado com a linhagem celular THP-1, o valor da DE_{50} manteve-se abaixo da menor concentração testada ($< 50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), enquanto que para a linhagem U-937 a DE_{50} ficou acima da maior concentração testada ($> 400 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$). Desta forma, a DE_{50} para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_6)]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_6) não pode ser definida com precisão em nenhum dos tempos testados para as células analisadas. Comparando-se os complexos $[\text{Cu}(\text{L}_5)(\text{Cl}_2)]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (C_5) e $[\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_6), nota-se que a adição de um grupo alifático ao ligante L_5 , não interfere na atividade citotóxica do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_6) em relação ao complexo $[\text{Cu}(\text{L}_5)(\text{Cl}_2)]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (C_5). Como os demais complexos citados anteriormente, para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_6)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_6) não foi observada atividade mensurável frente à célula U-937.

Os resultados mostram que o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_7)\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_7) apresentou DE_{50} dentro dos limites do experimento, para a célula THP-1 em todos os tempos testados. Comparando-se os complexos $[\text{Cu}(\text{L}_5)\text{Cl}_2]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (C_5) e $[\text{Cu}(\text{L}_7)\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_7), observa-se que a substituição de um grupo piridina (C_5) por um grupo fenol (C_7) diminuiu a atividade citotóxica frente às células THP-1. No entanto, esta substituição potencializou a atividade do complexo $[\text{Cu}(\text{L}_7)\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_7) frente às células U-937, sendo que este complexo apresentou atividade citotóxica considerável frente às células U-937.

Analisando os dados da Tabela 49 observou-se que o complexo $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (C_8) não apresentou DE_{50} dentro dos limites do experimento, apenas para a célula THP-1 no tempo de 36 horas ($\text{DE}_{50} = < 50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$). Verificou-se também que, para as duas linhagens de células

incubadas, a DE_{50} teve um aumento de valor diretamente proporcional ao aumento no tempo de incubação da célula com o complexo $[Cu(L_8)Cl]Cl \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$ (C_8). Comparando-se os complexos $[Cu(L_6)Cl]Cl \cdot H_2O$ (C_6) e $[Cu(L_8)Cl]Cl \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$ (C_8), observa-se que, como no caso de $[Cu(L_6)Cl]Cl \cdot H_2O$ (C_6), a substituição de um grupo piridina (C_6) por um grupo fenol (C_8) diminuiu a atividade citotóxica frente às células THP-1. No entanto, esta substituição potencializou a atividade do complexo $[Cu(L_8)Cl]Cl \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$ (C_8) frente às células U-937, sendo que apenas os complexos C_7 e C_8 apresentaram atividade citotóxica considerável frente às células U-937. Portanto, acredita-se que o grupo fenol tenha importante participação na indução da morte celular por apoptose frente às células U-937.

Por meio deste estudo pôde-se observar que os complexos mencionados induzem a morte de células leucêmicas humanas (THP-1 e U-937) majoritariamente por apoptose, sendo que foram mais ativos frente às células THP-1 em comparação às células U-937.

7. CONCLUSÕES

Conclui-se que os objetivos deste trabalho foram alcançados, uma vez que foram realizadas a síntese, caracterização e estudo da atividade biológica frente à linhagens de células leucêmicas humanas (THP-1 e U937) induzida por sete complexos mononucleares de cobre (II), sendo cinco destes inéditos na literatura.

Os ligantes L₁-L₈ foram previamente sintetizados e caracterizados por espectroscopia de infravermelho e por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono, permitindo confirmar suas obtenções e seu alto grau de pureza. As propostas de estrutura para os sete complexos puderam ser confirmadas através das técnicas de espectroscopia de infravermelho, análise elementar, condutivimetria, eletroquímica, espectroscopia eletrônica, espectrometria de massas com ionização por *electrospray* (ESI(+)-MS) e difração de raios X, sendo esta última utilizada para a caracterização do complexo C₁, C₃, C₄ e C₈. Os estudos de raios X indicaram a formação de complexos mononucleares de cobre(II) pentacoordenados, com geometria piramidal de base quadrada distorcida.

A técnica de espectrometria de massas com ionização por *electrospray* e os dados de condutivimetria, confirmaram a perda de íons cloreto das estruturas dos complexos. Conclui-se, deste modo, que os complexos aqui estudados apresentam como característica a presença de posições de coordenação livres e ligantes lábeis, sendo este um requisito para a formação de espécies nucleofílicas em solução e a posterior clivagem DNA. Estes dados indicam que as estruturas dos sete complexos de cobre(II) estudados não são completamente preservadas em solução aquosa e dessa forma é possível que suas atividades biológicas não se limitem a apenas à estrutura encontrada em estado sólido, sendo essa uma informação relevante na investigação destes complexos frente a sistemas biológicos. Assim, foram realizados estudos da atividade dos compostos C₆ e C₈ frente ao DNA plasmidial, empregando-se diferentes concentrações de cada complexo. Foi verificado que ambos promovem efetivamente a clivagem hidrolítica do DNA plasmidial superenovelado, em temperatura e pH fisiológico, para as formas circular e linear. Desta forma, os resultados indicaram que os complexos são potenciais minéticos funcionais às nucleases naturais.

Tendo em vista que o DNA é um alvo na busca de compostos metálicos com atividade antineoplásica, foram realizados estudos da atividade dos complexos

frente a células leucêmicas humanas, THP-1 e U937. Os resultados indicaram que os complexos C₁, C₃, C₅, C₆, C₇ e C₈ induziram altas taxas de morte celular por apoptose frente às células THP-1, na menor concentração testada. Por outro lado, somente os complexos C₇ e C₈ foram ativos na indução de morte celular por apoptose frente às células U937, sendo esta verificada apenas na maior concentração utilizada neste estudo (400 µmol/L). Deste modo, concluiu-se que, frente às células U937, o grupo fenol, encontrado apenas nas estruturas dos complexos C₇ e C₈, tem grande influência na atividade de indução de morte celular por apoptose.

Os resultados deste estudo indicam que a linhagem celular THP-1, quando comparada à U937, mostra-se mais sensível frente aos complexos de cobre(II) estudados, sendo que, para as duas linhagens de células leucêmicas humanas investigadas, os compostos sintetizados induzem a morte celular majoritariamente por apoptose. Além disso, podemos concluir que as estruturas dos complexos têm grande influência sobre suas atividades biológicas.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADDISON, A. W.; RAO, T. N.; REEDIJK, J., RIJN, J. VAN, VERSCHOOR, G. C. 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 American Chemical Society Dalton Transitions**, v. 7, p. 1349-1356, 1984.

BENTO, I.; CARRONDO, M.; LINDLEY, A. Reduction of dioxygen by enzymes containing copper. **J. Biol. Inorg. Chem.**, v. 11, p. 539-547, 2006.

BOULIKAS, T.; VOUGIOUKA M. Cisplatin and platinum drugs at the molecular level. **Oncology Report**, v. 10, p. 1663-1682, 2003.

BOTT, A. W. Practical Problems in Voltammetry 3: Reference Electrodes for Voltammetry. **Current Separations**, v. 14, p. 64-68, 1995.

BURROWS, C. J.; MULLER, J. G. Oxidative Nucleobase Modifications Leading to Strand Scission. **Chem. Rev.**, v. 98, p. 1109-1151, 1998.

CHABNER, B. A.; LONGO, D. L. **Cancer chemotherapy and biotherapy**. 2^a ed. Filadélfia: Lippincott-Raven, 1996.

CHOI, K. Y.; RYU, H.; SUNG, N. D.; SUH, M. Synthesis, properties, and X-ray structure of [Cu(dpa)Cl₂] (dpa = di-(2-picolyl)amine). **Journal of Chemical Crystallography**, v. 33, p. 947-950, 2003.

COLIGAN, J.E., KRVISBEEK, A.M., MARGULIES, D.H., SHEVACH, E.M. E STROBER, W. **Current Protocols in Immunology**. New York: Green Publishing e Wiley-Interscience, 1992.

COWAN, J. A. Chemical nucleases. **Curr. Opin. Chem. Biol.**, v. 5, p. 634-642, 2001.

DHAR, S.; REDDY, P. A. N.; CHAKRAVARTY, A. R. Intramolecular nucleophilic activation promoting efficient hydrolytic cleavage of DNA by (aqua)bis-(dipyridoquinoline)copper(II) complex. **Dalton Trans.** p. 697-698, 2004.

DIXON, M.; WEBB, E.C. **Enzymes**. 3^a ed. New York: Academic Press, chs. 5, 7. 1979.

ESMELINDRO, M. C.; OESTREICHER, E. G.; CAOVILO, M.; LESSA, J. A.; FERNANDES, C.; DARIVA, C.; EGUES, S. M.; BORTOLUZZI, A. J.; ANTUNES, O. A. C. Synthesis, characterization and benzene oxidation promoted by a new mononuclear copper(II) complex, [Cu(BTMEA)₂Cl]Cl. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 17, n. 8, p. 1551-1557, 2006.

FERNANDES, C.; PARRILHA, G. L.; LESSA, J. L.; SANTIAGO, L. J. M.; KANASHIRO, M. M.; BONIOLO, F. S.; BORTOLUZZI, A. J.; VUGMAN, N. V.;

HERBST, M. H.; HORN JR., A. Synthesis, crystal structure, nuclease and in vitro antitumor activities of a new mononuclear copper(II) complex containing a tripodal N₃O ligand. **Inorg. Chimica Acta**, v. 356, p. 3367-3176, 2006.

FRANKLIN, S. J. Lanthanide-mediated DNA hydrolysis. **Curr. Opin. Chem. Biol.**, v. 5, p. 201-208, 2001.

FRAÚSTO, S. J. J. R.; WILLIAMS, R. J. P. **The biological chemistry of the elements: the inorganic chemistry of life**. 2^a ed., Oxford: Oxford University Press, 2001.

FRICKER P. S. Metal compounds in Cancer Therapy. **In The Role of Metals in Cancer Therapy**, London: Chapman and Hall, 1994.

GALANSKI, M.; ARION, V. B.; JAKUPEC, M. A.; KEPPLER, B. K. Recent Developments in the Field of Tumor-Inhibiting Metal Complexes. **Curr. Pharm. Des.**, v. 9, p. 2078-2089, 2003.

GANI, D.; WILKIE, J. **Structure and bonding**. Berlin: Springer-Verlag, v. 89, p. 133-175, 1997.

GEARY, W. J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterization of coordination compounds. **Coord. Chem. Rev.**, v. 7, p. 81-122, 1971.

GONZALEZ, V. M.; FUERTES, M. A.; ALONSO, A.; PEREZ, J. M. Is Cisplatin-Induced Cell Death Always Produced by Apoptosis? **Mol. Pharm.**, v. 59, n. 4, p. 657-663, 2001.

GOTTLIEB, H. E.; KOTLYAR, V.; NUDELMAN, A. NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. **J. Org. Chem.**, v. 62, p. 7512-7515, 1997.

GUIEU, S. J. A.; LANFREDI, A. M. M.; MASSERA, C.; PACHÓN, L. D.; GAMEZ, P.; REEDIJK, J. New N,O-containing ligands for the biomimetic copper-catalyzed polymerization of 2,6-dimethylphenol. **Catalysis Today**, v. 96, p. 256-264, 2004.

HORN JR., A.; NEVES, A.; VENCATO, I.; DRAGO, V.; ZUCCO, C.; WERNER, R.; HAASE, W. A new dinucleating N₂O donor ligand (H₂BPCINOL) and the structural and magnetic properties of two diiron complexes with the di-m-alkoxo motif. **J. Braz. Chem. Soc.**, v.11, p. 7-10, 2000.

HORN JR., A.; VENCATO, I.; BORTOLUZZI, A. J.; HORNER, R.; SILVA, R. A. N.; SZPOGANICZ, B.; DRAGO, V.; TERENCEZI, H.; OLIVEIRA, M. C. B.; WERNER, R.; HAASE, W.; NEVES, A. Synthesis, crystal structure and properties of dinuclear iron(III) complexes containing terminally coordinated phenolate/H₂O/OH⁻ groups as models for purple acid phosphatases: efficient hydrolytic DNA cleavage. **Inorg. Chim. Acta.**, v. 358, p. 339-351, 2005.

HECHT, S. M. **Bioinorganic Chemistry: Nucleic Acids**. New York: Oxford University Press, 1996.

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. **Coord. Chem. Rev.**, v. 173, p. 133-165, 1998.

HORWICH, A. Germ cell tumour chemotherapy. **British Journal of Cancer**, v. 59, p. 156-159, 1989.

IULIIS, G. N. D., LAWRENCE, G. A.; FIEUW-MAKAROFF, S. Superior hydrolytic DNA cleavage by a dinuclear copper(II) N₄S₄-donor complex compared with a mononuclear N₂S₂-donor close analogue. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 3, p. 307-309, 2000.

JAKUPEC, M. A.; GALANSKI, M.; KEPPLER, B. K. Tumour-inhibiting platinum complexes: state of the art and future perspectives. **Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol**, v. 146, p. 1-53, 2003.

JOHNSTONE, R. W.; RUEFLI, A. A.; LOWE, S. W. Apoptosis: A Link between Cancer Genetics and Chemotherapy. **Cell.**, v. 108, p. 153-164, 2002.

JORDAN, P.; FONSECA, C. Molecular mechanisms involved in cisplatin cytotoxicity. **Cellular and Molecular Life Science**, v. 57, p. 1229-1235, 2000.

KAIM, W.; SCHWEDERSKI, B. Inorganic Elements in the Chemistry of life: an Introduction and Guide, **Bionorganic chemistry**, Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd, 1994.

KALA, U.L.; SUMA, S.; KURUP, M.R. P.; KRISHNAN, S.; JOHN, R. P. Synthesis, spectral characterization and crystal structure of copper(II) complexes of 2-hydroxyacetophenone-N(4)-phenyl semicarbazone. **Polyhedron**, v. 26, p. 1427-1435, 2007.

KIRIN, S. I.; HAPPEL, C. M.; HRUBANOVA, S.; WEYHERMÜLLER, T.; KLEIN, C.; METZLER-NOLTE, N. Synthesis, structure and comparison of the DNA cleavage ability of metal complexes M(II)L with the *N*-(2-ethoxyethanol)-bis(2-picolyl)amine ligand L (M = Co, Ni, Cu and Zn). **Dalton Trans.**, p.1201-1207, 2004.

KLINMAN, J. P. Mechanisms Whereby Mononuclear Copper Proteins Functionalize Organic Substrates. **Chem. Rev.** v. 96, p. 2541-2562, 1996.

LEWIS, E. A.; TOLMAN, W. B. Reactivity of Dioxygen-Copper Systems. **Chem. Rev.**, v. 104, p. 1047, 2004.

LEE, J. D. **Química Inorgânica não tão Concisa**. 5^o Edição. São Paulo: Editora Edgard Blücher Ltda, p. 415-424, 1999.

LIU, C.; WANG, M.; ZHANG, T.; SUN, H. DNA hydrolysis promoted by di- and multi-nuclear metal complexes. **Coord. Chem. Rev.**, v. 248, p. 147-168, 2004.

MACHADO, A. E. D. Terapia fotodinâmica: princípios, potencial de aplicação e perspectivas. **Quim. Nova**, v. 23, p. 237-243, 2000.

MITIC, N.; SMITH, S. J.; NEVES, A.; GUDDAT, L. W.; GAHAN, L. R.; SCHENK, G. The Catalytic Mechanisms of Binuclear Metallohydrolases. **Chem. Rev.**, v. 106, p. 3338-3363, 2006.

MUFTI, A. R.; BURSTEIN, E.; DUCKETT, C. S. XIAP: Cell death regulation meets copper homeostasis. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 463, p. 168-174, 2007.

NEVES, A.; BRITO, M. A.; VENCATO, I.; DRAGO, V.; GRIESAR, K.; HAASE, W.; MASCARENHAS, Y. P. Synthesis, crystal structure and properties of a new binuclear iron(III) complex as a model for the purple acid phosphatases. **Inorganica Chimica Acta**, v. 214, p. 5-8, 1993.

NEVES, A.; BRITO, M. A.; 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.; TERENCEZI, H.; HORNER, R.; HORN JR, A.; SZPOGANICZ, B.; SUGAI, J. Hydrolytic DNA cleavage promoted by a dinuclear iron(III) complex. **Inorg. Chem. Com.**, v. 4, p. 388-391, 2001.

OLIVEIRA, R. B.; ALVES, R. J. Agentes antineoplásicos biorredutíveis: uma nova alternativa para o tratamento de tumores sólidos. **Quim. Nova**, v. 25, p. 976-984, 2002.

PATRICK, G. L. **An introduction to Medicinal Chemistry**. 2^a Ed. New York: Oxford University Press, 2001.

PESTELL, K.E.; HOBBS, S. M.; TITLEY, J. C.; KELLAND, R. L.; WALTON, M. I. Effect of p53 Status on Sensitivity to Platinum Complexes in a Human Ovarian Cancer Cell Line. **Molecular Pharmacology**, v. 57, p. 503-511, 2000.

PULIDO, M. D.; PARRISH, A. R. **Mutat Res.**, v. 533, p. 227, 2003.

PUSZKO, A.; WASYLINA, L.; PEŁCZYNSKA, M.; STASZAK, Z.; ADACH, A.; IESLAK-GOLONKA, M.; KUBIAK, M. Methyl-substituted 4-nitropyridine N-oxides as ligands: Structural, spectroscopic, magnetic and cytotoxic characteristics of copper(II) complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 101, p. 117-126, 2007.

RADZICKA, A.; WOLFENDEN, R. A proficient enzyme. **Science**, v. 267, p. 90-93, 1995.

RAW, I; FREEDMAN, A.; MENNUCCI, L. **Bioquímica: fundamentos para as ciências biomédicas**. São Paulo: McGraw-Hill, v. 1, 1981.

REMERS, W. A. **Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry**, 10^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1988.

RENVOIZÉ, C.; BIOLA, A.; PALLARDY, M.; BRÉARD, J. Apoptosis: Identification of dying cells. **Cell Biology and Toxicology**, v. 14, p. 111-120, 1998.

ROJAS, E.; LOPEZ, M.; VALVERDE, M. Single cell gel electrophoresis assay: methodology and applications. **J. Chromatogr.**, v. 722, p. 225-254, 1999.

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

SALMONM, S. E.; KATZUNG, B.G. **Farmacologia Básica & Clínica**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, p. 629-655, 1998.

SELMECZI, K.; RÉGLIER, M.; GIORGI, M.; SPEIER, G. Catechol oxidase activity of dicopper complexes with N-donor ligands. **Coord. Chem. Rev.**, v. 245, p. 191, 2003.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**, 6^a Ed., Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, p. 460, 2000.

SISSI, C.; MANCIN, F.; GATOS, M.; PALUMBO, M.; TECILLA, P.; TONELLATO, U. Efficient Plasmid DNA Cleavage by a Mononuclear Copper(II) Complex. **Inorg. Chem.**, v. 44, p. 2310-2317, 2005.

SOLOMON, E. I.; SUNDARAM, V. M.; MACHONKIN, T. E. Structural and Functional Aspects of Metal Sites in Biology. **Chem. Rev.**, v. 96, p. 2563-2605, 1996.

SPENCE, R. A. J.; JONHSTON, P. G. **Oncology**. Oxford: University Press, 2001.

STRIENGLER, S.; DITTEL, M. A Sugar's Choice: Coordination to a Mononuclear or a Dinuclear Copper(II) Complex? **J. Inorg. Chem.**, v. 44, p. 2728-2733, 2005.

THATI, B.; NOBLE, A.; CREAVENT, B.; WALSH, M.; KAVANAGH, K.; EGAN, D. An *in vitro* investigation of the induction of apoptosis and modulation of cell cycle events in human cancer cells by bisphenanthroline-coumarin-6,7-dioxacetatocopper(II) complex. **Chemico-Biological Interactions**, v. 168, p. 143-158, 2007.

THOMPSON, J.E.; KUTATELADZE, T.G.; SCHUSTER, M.C.; VENEGAS, F.D.; MESSMORE, J.M.; RAINES, R.T. Limits to catalysis by riboniclease A. **Biorg. Chem.**, v. 23, p. 471-481, 1995.

TONDE, S. S.; KUMBHAR, A. S.; PADHYE, S. B.; BUTCHER, R. J. Self-activating nuclease activity of copper (II) complexes of hydroxyl-rich ligands. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 100, p. 51-57, 2006.

UMA, R.; VISWANATHAN, R.; PALANIADAVAR, M; LASKHIMINARARAYA, N. M. **J. Chem. Soc., Dalton Trans.**, p. 1219-1226, 1994.

UMA, V; KANTHIMATHI, M; SUBRAMANIAN, J; NAIR, B. U. A new dinuclear biphenylene bridged copper(II) complex: DNA cleavage under hydrolytic conditions. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1760, p. 814-819, 2006.

WANG, X. L.; CHAO, H.; LI, H.; HONG, X. L.; JI, L. N.; LI, X. Y. Synthesis, crystal structure and DNA cleavage activities of copper(II) complexes with asymmetric tridentate ligands. **J. Inorg. Biochem.**, v. 98, p. 423-429, 2004.

WILLIAMS, R. J. P.; FRAÚSTO, S. J. J. R. The distribution of elements in cells. **Coord. Chem. Rev.**, v. 200-202, p. 247-348, 2000.

WILLIAMS, R. J. P. Chemical selection of elements by cells. **Coord. Chem. Rev.**, v. 216-217, p. 583-595, 2001.

9. ANEXO

O anexo traz as Tabelas dos dados de difração de raios X para os complexos $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2]$ (C_1), $[\text{Cu}(\text{L}_3)\text{Cl}_2]$ (C_3), $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_4) e $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_8).

Tabela 50. Coordenadas atômicas (10^4) e parâmetros do deslocamento isotrópico ($10^3 \cdot \text{Å}^2$) para $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2]$ (C_1). $U(\text{eq})$ é definido como $1/3$ do traço do tensor ortogonalizado U^{ij} .

	x	y	z	U(eq)
Cu	8713(1)	1215(1)	2742(1)	46(1)
Cl(1)	8924(1)	791(2)	1323(1)	53(1)
Cl(2)	9622(1)	-1967(2)	3420(1)	53(1)
O(1)	6849(3)	375(5)	2680(2)	48(1)
N(1)	8229(4)	2164(7)	3884(2)	46(1)
N(11)	10403(3)	2351(5)	3087(2)	43(1)
C(2)	7252(5)	946(8)	4205(3)	50(1)
C(12)	10540(4)	2735(6)	3933(3)	43(1)
C(1)	9385(4)	2432(8)	4446(3)	56(2)
C(4)	6693(5)	1512(8)	5039(3)	65(2)
C(13)	11705(4)	3268(7)	4322(3)	57(1)
C(3)	6237(4)	705(8)	3481(3)	51(1)
C(15)	12607(5)	3079(9)	2956(4)	67(2)
C(14)	12747(5)	3428(8)	3824(4)	65(2)
C(16)	11418(4)	2522(7)	2602(3)	56(1)

Tabela 51. Comprimentos de ligação (Å) para [Cu(L₁)Cl₂] (C₁).

Cu-N(1)	1,997(4)	C(15)-C(14)	1,371(7)
Cu-N(11)	1,999(3)	C(15)-C(16)	1,392(6)
Cu-O(1)	2,041(3)	C(15)-H(15)	0,9300
Cu-Cl(1)	2,2492(13)	C(14)-H(14)	0,9300
Cu-Cl(2)	2,7054(16)	C(16)-H(16)	0,9300
O(1)-C(3)	1,451(5)	C(4)-H(4C)	0,9600
O(1)-H(2)	0,81(4)	C(13)-C(14)	1,377(7)
N(1)-C(1)	1,463(5)	C(13)-H(13)	0,9300
N(1)-C(2)	1,465(6)	C(3)-H(3A)	0,9700
N(1)-H(1)	0,89(5)	C(3)-H(3B)	0,9700
N(11)-C(16)	1,341(6)	C(12)-C(1)	1,500(6)
N(11)-C(12)	1,344(5)	C(1)-H(1A)	0,9700
C(2)-C(4)	1,509(7)	C(1)-H(1B)	0,9700
C(2)-C(3)	1,512(6)	C(4)-H(4A)	0,9600
C(2)-H(3)	1,00(5)	C(4)-H(4B)	0,9600
C(12)-C(13)	1,385(6)		

Tabela 52. Ângulos ($^{\circ}$) para $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2]$ (C_1).

C(3)-O(1)-Cu	112,1(2)	C(1)-N(1)-H(1)	106(3)
C(3)-O(1)-H(2)	103(3)	C(2)-N(1)-H(1)	111(4)
Cu-O(1)-H(2)	103(3)	Cu-N(1)-H(1)	105(3)
C(1)-N(1)-C(2)	116,6(4)	C(16)-N(11)-C(12)	119,1(4)
C(1)-N(1)-Cu	109,4(3)	C(16)-N(11)-Cu	127,2(3)
N(1)-Cu-N(11)	83,25(15)	C(12)-N(11)-Cu	113,1(3)
N(1)-Cu-O(1)	81,76(14)	N(1)-C(2)-C(4)	115,9(4)
N(11)-Cu-O(1)	164,93(14)	N(1)-C(2)-C(3)	106,9(4)
N(1)-Cu-Cl(1)	164,23(14)	C(4)-C(2)-C(3)	112,4(4)
N(11)-Cu-Cl(1)	100,66(11)	N(1)-C(2)-H(3)	101(3)
O(1)-Cu-Cl(1)	93,39(9)	C(4)-C(2)-H(3)	114(3)
N(1)-Cu-Cl(2)	93,18(14)	C(3)-C(2)-H(3)	106(2)
N(11)-Cu-Cl(2)	88,17(11)	N(11)-C(12)-C(13)	121,9(4)
O(1)-Cu-Cl(2)	94,18(11)	N(11)-C(12)-C(1)	116,3(4)
Cl(1)-Cu-Cl(2)	102,16(5)	C(13)-C(12)-C(1)	121,7(4)
C(2)-N(1)-Cu	107,9(3)	N(1)-C(1)-C(12)	111,5(4)
N(1)-C(1)-H(1A)	109,3	H(4B)-C(4)-H(4C)	109,5
C(12)-C(1)-H(1A)	109,3	C(14)-C(13)-C(12)	118,9(5)
N(1)-C(1)-H(1B)	109,3	C(14)-C(13)-H(13)	120,6
C(12)-C(1)-H(1B)	109,3	C(12)-C(13)-H(13)	120,6
H(1A)-C(1)-H(1B)	108,0	O(1)-C(3)-C(2)	109,4(3)
C(2)-C(4)-H(4A)	109,5	O(1)-C(3)-H(3A)	109,8
C(2)-C(4)-H(4B)	109,5	C(2)-C(3)-H(3A)	109,8
H(4A)-C(4)-H(4B)	109,5	O(1)-C(3)-H(3B)	109,8
C(2)-C(4)-H(4C)	109,5	C(2)-C(3)-H(3B)	109,8
H(4A)-C(4)-H(4C)	109,5	H(3A)-C(3)-H(3B)	108,2
C(14)-C(15)-C(16)	119,0(5)	C(13)-C(14)-H(14)	120,2
C(14)-C(15)-H(15)	120,5	N(11)-C(16)-C(15)	121,6(5)
C(16)-C(15)-H(15)	120,5	N(11)-C(16)-H(16)	119,2
C(15)-C(14)-C(13)	119,6(5)	C(15)-C(16)-H(16)	119,2
C(15)-C(14)-H(14)	120,2	-	-

Tabela 53. Parâmetros do deslocamento anisotrópico (10^3 \AA^2) para $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2]$ (C_1).

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Cu	38(1)	60(1)	39(1)	-4(1)	-1(1)	-6(1)
Cl(1)	52(1)	65(1)	40(1)	-4(1)	1(1)	2(1)
Cl(2)	48(1)	62(1)	47(1)	0(1)	-3(1)	1(1)
O(1)	40(2)	59(3)	44(2)	-2(2)	-5(2)	1(2)
N(1)	42(2)	54(3)	42(2)	-3(2)	-3(2)	-4(2)
N(11)	34(2)	49(3)	45(2)	0(2)	1(2)	4(2)
C(2)	45(3)	56(4)	49(3)	4(3)	4(2)	-2(3)
C(12)	44(2)	36(3)	48(3)	0(2)	-6(2)	0(2)
C(1)	46(3)	76(4)	45(3)	-9(3)	-7(2)	-6(3)
C(4)	62(3)	82(5)	52(3)	5(3)	8(2)	0(3)
C(13)	49(3)	55(4)	65(3)	-6(3)	-15(3)	4(3)
C(3)	38(2)	66(4)	49(3)	-1(3)	4(2)	-6(2)
C(15)	45(3)	65(4)	91(4)	11(3)	12(3)	-7(3)
C(14)	44(3)	62(4)	86(4)	-1(3)	-10(3)	-7(3)
C(16)	52(3)	61(4)	56(3)	-1(3)	11(2)	-6(3)

Tabela 54. Coordenadas dos hidrogênios (10^4) e parâmetros do deslocamento isotrópico (10^3 \AA^2) para $[\text{Cu}(\text{L}_1)\text{Cl}_2]$ (C_1).

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	9523	1366	4810	67
H(1B)	9268	3479	4816	67
H(4A)	7365	1604	5484	98
H(4B)	6080	616	5200	98
H(4C)	6277	2675	4964	98
H(13)	11782	3514	4910	68
H(3A)	5688	-318	3607	61
H(3B)	5711	1796	3428	61
H(15)	13297	3213	2609	80
H(14)	13540	3770	4074	77
H(16)	11324	2262	2016	67
H(2)	6510(40)	1110(60)	2350(20)	21(11)
H(1)	7910(50)	3280(70)	3770(30)	65(18)

Tabela 55. Coordenadas atômicas (10^4) e parâmetros do deslocamento isotrópico (10^3 \AA^2) para $\text{Cu}(\text{L}_3\text{Cl}_2)$ (C_3). $U(\text{eq})$ é definido como $1/3$ do traço do tensor ortogonalizado U^{ij} .

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Cu(1)	2146(1)	9226(1)	8254(1)	26(1)
Cl(1)	3360(1)	7577(1)	9185(1)	34(1)
Cl(2)	4919(1)	10161(1)	7583(1)	37(1)
N(1)	596(2)	10458(2)	7436(1)	27(1)
C(2)	-442(3)	9619(2)	6738(2)	35(1)
C(3)	737(3)	8554(3)	6383(2)	40(1)
O(4)	1638(2)	7889(2)	7180(1)	34(1)
C(10)	-380(3)	11388(2)	8004(2)	32(1)
C(11)	524(3)	11564(2)	8963(1)	28(1)
N(12)	1691(2)	10605(2)	9235(1)	26(1)
C(13)	2506(3)	10689(2)	10099(2)	34(1)
C(14)	2170(3)	11724(3)	10713(2)	40(1)
C(15)	963(3)	12705(3)	10440(2)	42(1)
C(16)	146(3)	12632(2)	9549(2)	37(1)

Tabela 56. Ângulos ($^\circ$) para $[\text{Cu}(\text{L}_3\text{Cl}_2)]$ (C_3).

N(12)-Cu(1)-N(1)	82,69(7)	O(4)-C(3)-C(2)	108,48(17)
N(12)-Cu(1)-O(4)	158,29(7)	C(3)-O(4)-Cu(1)	111,32(13)
N(1)-Cu(1)-O(4)	82,54(7)	N(1)-C(10)-C(11)	110,22(17)
N(12)-Cu(1)-Cl(1)	98,98(5)	N(12)-C(11)-C(16)	121,5(2)
N(1)-Cu(1)-Cl(1)	167,58(5)	N(12)-C(11)-C(10)	116,42(18)
O(4)-Cu(1)-Cl(1)	92,19(5)	C(16)-C(11)-C(10)	122,0(2)
N(12)-Cu(1)-Cl(2)	103,11(5)	C(11)-N(12)-C(13)	118,99(18)
N(1)-Cu(1)-Cl(2)	93,51(5)	C(11)-N(12)-Cu(1)	114,97(14)
O(4)-Cu(1)-Cl(2)	93,60(5)	C(13)-N(12)-Cu(1)	125,94(15)
Cl(1)-Cu(1)-Cl(2)	98,05(2)	N(12)-C(13)-C(14)	121,9(2)
C(10)-N(1)-C(2)	115,30(17)	C(13)-C(14)-C(15)	119,3(2)
C(10)-N(1)-Cu(1)	111,27(13)	C(14)-C(15)-C(16)	118,9(2)
C(2)-N(1)-Cu(1)	109,65(13)	C(15)-C(16)-C(11)	119,4(2)
N(1)-C(2)-C(3)	106,66(18)	-	-

Tabela 57. Comprimentos de ligação(Å) para [Cu(L₃)Cl₂] (C₃).

Cu(1)-N(12)	1,9969(17)	C(10)-C(11)	1,503(3)
Cu(1)-N(1)	2,0152(17)	C(11)-N(12)	1,344(3)
Cu(1)-O(4)	2,0287(15)	C(11)-C(16)	1,384(3)
Cu(1)-Cl(1)	2,2478(6)	N(12)-C(13)	1,348(3)
Cu(1)-Cl(2)	2,6189(6)	C(13)-C(14)	1,377(3)
N(1)-C(10)	1,475(3)	C(14)-C(15)	1,380(4)
N(1)-C(2)	1,483(3)	C(15)-C(16)	1,382(3)
C(2)-C(3)	1,507(3)	C(3)-O(4)	1,446(3)

Tabela 58. Parâmetros de deslocamento anisotrópico (10³. Å²) para [Cu(L₃)Cl₂] (C₃).

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
Cu(1)	28(1)	25(1)	25(1)	-1(1)	-1(1)	3(1)
Cl(1)	39(1)	33(1)	30(1)	4(1)	0(1)	8(1)
Cl(2)	31(1)	33(1)	49(1)	6(1)	8(1)	2(1)
N(1)	26(1)	27(1)	27(1)	1(1)	1(1)	-2(1)
C(2)	33(1)	39(1)	31(1)	-2(1)	-8(1)	0(1)
C(3)	50(1)	42(1)	27(1)	-4(1)	-6(1)	4(1)
O(4)	42(1)	26(1)	33(1)	-3(1)	-6(1)	1(1)
C(10)	29(1)	31(1)	36(1)	0(1)	0(1)	7(1)
C(11)	24(1)	28(1)	32(1)	2(1)	7(1)	-2(1)
N(12)	26(1)	27(1)	26(1)	-1(1)	3(1)	-1(1)
C(13)	34(1)	37(1)	29(1)	0(1)	-1(1)	-2(1)
C(14)	42(1)	49(1)	28(1)	-8(1)	2(1)	-8(1)
C(15)	46(1)	40(1)	41(1)	-15(1)	15(1)	-6(1)
C(16)	37(1)	32(1)	43(1)	-5(1)	10(1)	4(1)

Tabela 59. Ligação de hidrogênio para [Cu(L₃)Cl₂] (C₃) (Å e °).

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(1N)...Cl(1)#1	0.94	2.45	3.2613(18)	145.5
N(1)-H(1N)...O(4)#1	0.94	2.56	3.231(2)	129.4
O(4)-H(4O)...Cl(2)#2	0.96	2.00	2.9569(16)	170.0

Tabela 60. Coordenadas atômicas (10^4) e parâmetros do deslocamento isotrópico (Å^2) para $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C₄). $U(\text{eq})$ é definido como $1/3$ do traço do tensor ortogonalizado U^{ij} .

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	0,2112(6)	0,5290(5)	-0,2190(6)	0,0707(17)
H(1A)	0,2484	0,5483	-0,2809	0,085
H(1B)	0,1305	0,5348	-0,2655	0,085
C(2)	0,1411(5)	0,3775(5)	-0,1703(6)	0,0650(17)
H(2A)	0,1524	0,3110	-0,1778	0,078
H(2B)	0,0745	0,3956	-0,2455	0,078
C(3)	0,1211(5)	0,3962(5)	-0,0396(6)	0,0616(16)
H(3)	0,1106	0,4635	-0,0316	0,074
C(4)	0,0190(5)	0,3447(5)	-0,0289(8)	0,080(2)
H(4A)	-0,0482	0,3674	-0,0994	0,096
H(4B)	0,0120	0,3597	0,0574	0,096
C(5)	0,2860(5)	0,3815(5)	-0,2745(6)	0,0684(17)
H(5A)	0,3385	0,4227	-0,2953	0,082
H(5B)	0,2253	0,3667	-0,3582	0,082
C(6)	0,3460(6)	0,2922(5)	-0,2092(6)	0,0720(18)
H(6A)	0,2918	0,2452	-0,2062	0,086
H(6B)	0,3906	0,2675	-0,2597	0,086
N(11)	0,3216(4)	0,5583(3)	0,0155(5)	0,0552(12)
C(16)	0,3589(5)	0,6124(5)	0,1238(7)	0,0657(16)
H(16)	0,4109	0,5880	0,2026	0,079
C(15)	0,3239(6)	0,7031(5)	0,1243(9)	0,081(2)
H(15)	0,3517	0,7398	0,2016	0,097
C(14)	0,2470(7)	0,7383(5)	0,0076(10)	0,090(2)
H(14)	0,2216	0,7995	0,0048	0,108
C(13)	0,2081(6)	0,6834(5)	-0,1036(9)	0,086(2)
H(13)	0,1558	0,7069	-0,1829	0,103
N(1)	0,2399(4)	0,4285(3)	-0,1797(4)	0,0529(12)
C(12)	0,2464(5)	0,5911(4)	-0,0998(7)	0,0610(16)
O(11)	0,2211(4)	0,3683(4)	0,0646(5)	0,0609(13)
O(12)	0,4168(4)	0,3176(3)	-0,0755(5)	0,0665(12)
O(31)	0,1705(12)	0,5298(11)	0,2459(11)	0,309(9)
O(32)	0,3003(10)	0,5275(10)	0,4540(13)	0,250(6)
O(33)	0,1256(6)	0,5095(6)	0,4305(7)	0,145(3)
O(34)	0,2306(9)	0,4041(6)	0,3630(10)	0,197(4)
Cl(1)	0,50926(13)	0,41565(11)	0,19816(15)	0,0683(5)
Cl(2)	0,02495(15)	0,22306(15)	-0,0429(2)	0,0972(7)
Cl(3)	0,19723(16)	0,49441(12)	0,36283(16)	0,0764(5)
Cu	0,36736(5)	0,42733(5)	0,00237(6)	0,0504(3)
H(1)	0,224(4)	0,380(4)	0,119(5)	0,018(17)
H(2)	0,441(5)	0,272(4)	-0,037(6)	0,048(19)

Tabela 61. Parâmetros de deslocamento anisotrópico (\AA^2) para $[\text{Cu}(\text{L}_4)\text{Cl}]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C_4).

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	0,071(4)	0,073(4)	0,060(4)	0,017(3)	0,013(3)	0,005(3)
C(2)	0,051(3)	0,083(5)	0,052(3)	0,001(3)	0,007(3)	-0,012(3)
C(3)	0,051(4)	0,065(4)	0,069(4)	0,007(3)	0,020(3)	0,002(3)
C(4)	0,060(4)	0,081(5)	0,102(5)	0,017(4)	0,031(4)	0,005(3)
C(5)	0,073(4)	0,081(5)	0,052(3)	-0,012(3)	0,022(3)	-0,015(4)
C(6)	0,076(4)	0,077(5)	0,065(4)	-0,025(4)	0,027(3)	-0,0017(4)
N(11)	0,058(3)	0,046(3)	0,063(3)	0,000(2)	0,023(2)	-0,004(2)
C(16)	0,062(4)	0,059(4)	0,080(4)	-0,017(3)	0,029(3)	-0,008(3)
C(15)	0,080(5)	0,055(4)	0,120(6)	-0,025(4)	0,052(5)	-0,013(4)
C(14)	0,101(6)	0,048(4)	0,138(7)	-0,004(5)	0,064(6)	-0,002(4)
C(13)	0,083(5)	0,072(5)	0,110(6)	0,028(5)	0,044(4)	-0,013(4)
N(1)	0,051(3)	0,060(3)	0,042(3)	0,000(2)	0,010(2)	-0,007(2)
C(12)	0,058(4)	0,053(4)	0,077(4)	0,016(3)	0,030(3)	0,002(3)
O(11)	0,058(3)	0,074(3)	0,046(3)	-0,002(3)	0,013(2)	-0,002(2)
O(12)	0,069(3)	0,059(3)	0,065(3)	-0,015(2)	0,015(2)	0,005(2)
O(31)	0,320(15)	0,48(2)	0,159(9)	0,196(12)	0,128(10)	0,236(15)
O(32)	0,193(10)	0,313(15)	0,220(11)	-0,102(11)	0,045(9)	-0,103(10)
O(33)	0,143(6)	0,186(8)	0,131(5)	0,003(5)	0,080(5)	0,054(5)
O(34)	0,264(12)	0,118(6)	0,255(11)	0,002(6)	0,150(10)	0,073(7)
Cl(1)	0,0567(9)	0,0720(11)	0,0601(9)	-0,0069(7)	0,0003(7)	0,0009(7)
Cl(2)	0,0742(12)	0,0879(14)	0,1180(16)	0,0136(11)	0,0194(11)	-0,006(10)
Cl(3)	0,1047(14)	0,0700(11)	0,0575(10)	0,0035(8)	0,0323(9)	0,0162(10)
Cu	0,0465(5)	0,0494(5)	0,0484(5)	-0,0071(3)	0,0079(3)	-0,0012(3)

Tabela 62. Comprimentos de ligação (Å) para [Cu(L₄)Cl]ClO₄.H₂O (C₄).

C(1)-C(12)	1,477(9)	C(2)-H(2B)	0,9700
C(1)-N(1)	1,506(7)	C(3)-O(11)	1,414(7)
C(1)-H(1A)	0,9700	C(3)-C(4)	1,528(9)
C(1)-H(1B)	0,9700	C(3)-H(3)	0,9800
C(2)-N(1)	1,482(7)	C(4)-Cl(2)	1,752(7)
C(2)-C(3)	1,512(8)	C(4)-H(4A)	0,9700
C(2)-H(2A)	0,9700	C(4)-H(4B)	0,9700
C(5)-N(1)	1,485(8)	C(5)-C(6)	1,523(9)
C(5)-H(5A)	0,9700	C(5)-H(5B)	0,9700
C(6)-O(12)	1,430(7)	C(6)-H(6A)	0,9700
C(6)-H(6B)	0,9700	N(11)-C(16)	1,324(7)
N(11)-C(12)	1,342(8)	N(11)-Cu	1,982(5)
C(16)-C(15)	1,374(9)	C(16)-H(16)	0,9300
C(15)-C(14)	1,371(11)	C(15)-H(15)	0,9300
C(14)-C(13)	1,355(11)	C(14)-H(14)	0,9300
C(13)-C(12)	1,402(9)	C(13)-H(13)	0,9300
N(1)-Cu	2,033(4)	O(11)-Cu	2,331(5)
O(11)-H(1)	0,59(4)	O(12)-Cu	1,974(4)
O(12)-H(2)	0,77(6)	O(32)-Cl(3)	1,406(10)
O(31)-Cl(3)	1,267(8)	O(33)-Cl(3)	1,354(6)
O(34)-Cl(3)	1,360(7)	Cl(1)-Cu	2,2211(15)

Tabela 63. Ângulos (°) para [Cu(L₄)Cl]ClO₄.H₂O (C₄).

(continua)

C(12)-C(1)-N(1)	111,6(5)	N(1)-C(1)-H(1B)	109,3
C(12)-C(1)-H(1A)	109,3	H(1A)-C(1)-H(1B)	108,0
N(1)-C(1)-H(1A)	109,3	N(1)-C(2)-C(3)	112,9(5)
C(12)-C(1)-H(1B)	109,3	N(1)-C(2)-H(2A)	109,0
C(3)-C(2)-H(2A)	109,0	N(1)-C(2)-H(2B)	109,0
C(3)-C(2)-H(2B)	109,0	H(2A)-C(2)-H(2B)	107,8
O(11)-C(3)-C(2)	105,6(5)	O(11)-C(3)-C(4)	110,9(5)
C(2)-C(3)-C(4)	113,5(5)	O(11)-C(3)-H(3)	108,9
C(2)-C(3)-H(3)	108,9	C(4)-C(3)-H(3)	108,9
C(3)-C(4)-Cl(2)	114,3(5)	C(3)-C(4)-H(4A)	108,7
Cl(2)-C(4)-H(4A)	108,7	C(3)-C(4)-H(4B)	108,7
Cl(2)-C(4)-H(4B)	108,7	H(4A)-C(4)-H(4B)	107,6
N(1)-C(5)-C(6)	109,1(5)	N(1)-C(5)-H(5A)	109,9
C(6)-C(5)-H(5A)	109,9	N(1)-C(5)-H(5B)	109,9
C(6)-C(5)-H(5B)	109,9	H(5A)-C(5)-H(5B)	108,3
O(12)-C(6)-C(5)	106,0(5)	O(12)-C(6)-H(6A)	110,5
C(5)-C(6)-H(6A)	110,5	O(12)-C(6)-H(6B)	110,5
C(5)-C(6)-H(6B)	110,5	H(6A)-C(6)-H(6B)	108,7
C(16)-N(11)-C(12)	120,3(6)	C(16)-N(11)-Cu	126,1(5)
C(12)-N(11)-Cu	113,6(4)	N(11)-C(16)-C(15)	122,6(7)
N(11)-C(16)-H(16)	118,7	C(15)-C(16)-H(16)	118,7
C(14)-C(15)-C(16)	118,2(7)	C(14)-C(15)-H(15)	120,9
C(16)-C(15)-H(15)	120,9	C(13)-C(14)-C(15)	119,6(7)
C(13)-C(14)-H(14)	120,2	C(15)-C(14)-H(14)	120,2
C(14)-C(13)-C(12)	120,3(7)	C(14)-C(13)-H(13)	119,8
C(12)-C(13)-H(13)	119,8	C(2)-N(1)-C(5)	111,2(5)
C(2)-N(1)-C(1)	111,2(5)	C(5)-N(1)-C(1)	111,2(5)
C(2)-N(1)-Cu	110,0(3)	C(5)-N(1)-Cu	105,3(4)
C(1)-N(1)-Cu	107,7(3)	N(11)-C(12)-C(13)	119,0(7)
N(11)-C(12)-C(1)	118,0(5)	C(13)-C(12)-C(1)	123,0(6)
C(3)-O(11)-Cu	105,2(4)	C(3)-O(11)-H(1)	115(6)
Cu-O(11)-H(1)	113(6)	C(6)-O(12)-Cu	115,6(4)
C(6)-O(12)-H(2)	107(4)	Cu-O(12)-H(2)	126(4)
H(02)-O(W)-H(01)	92,4	O(3)-Cl(3)-O(33)	116,8(6)
O(31)-Cl(3)-O(34)	111,0(8)	O(33)-Cl(3)-O(34)	114,5(5)

Tabela 63. Ângulos (°) para [Cu(L₄)Cl]ClO₄.H₂O (C₄).

(continuação)			
O(31)-Cl(3)-O(32)	113,6(10)	O(33)-Cl(3)-O(32)	102,6(6)
O(34)-Cl(3)-O(32)	96,1(7)	O(12)-Cu-N(11)	157,7(2)
O(12)-Cu-N(1)	82,84(19)	N(11)-Cu-N(1)	84,44(19)
O(12)-Cu-Cl(1)	93,25(14)	N(11)-Cu-Cl(1)	99,64(15)
N(1)-Cu-Cl(1)	175,92(14)	O(12)-Cu-O(11)	103,2(2)
N(11)-Cu-O(11)	92,44(19)	N(1)-Cu-O(11)	79,83(17)
Cl(1)-Cu-O(11)	100,04(13)	-	-

Tabela 64. Coordenadas atômicas (10⁴) e parâmetros do deslocamento isotrópico (10³ Å²) para [Cu(L₈)Cl]Cl.H₂O (C₈). U(eq) é definido como 1/3 do traço do tensor ortogonalizado U^{ij}.

	x	y	z	U(eq)
Cu(1)	4643(1)	1815(1)	9465(1)	40(1)
Cl(1)	3072(1)	1329(1)	8717(1)	66(1)
O(1)	3428(3)	1709(2)	10391(1)	54(1)
O(10)	3602(3)	3759(2)	9305(2)	55(1)
N(1)	6095(3)	2130(2)	10216(2)	37(1)
C(2)	5654(4)	1775(3)	10992(2)	45(1)
C(3)	3966(4)	2149(4)	11032(2)	48(1)
C(4)	3420(5)	1610(5)	11764(2)	69(1)
C(10)	6118(4)	3343(3)	10174(2)	42(1)
C(11)	6016(4)	3931(3)	9378(2)	37(1)
C(12)	4692(4)	4158(3)	8961(2)	41(1)
C(13)	4535(5)	4713(3)	8236(2)	55(1)
C(14)	5695(6)	5057(3)	7922(2)	64(1)
C(15)	7022(5)	4847(4)	8327(3)	62(1)
C(16)	7173(4)	4288(3)	9048(2)	50(1)
C(20)	7570(4)	1397(3)	10019(2)	54(1)
C(21)	7668(5)	1453(3)	9162(2)	53(1)
N(22)	6383(4)	1585(3)	8787(2)	49(1)
C(23)	6341(6)	1681(4)	8021(2)	68(1)
C(24)	7627(8)	1629(5)	7612(3)	88(2)
C(25)	8940(7)	1482(4)	8002(3)	88(2)
C(26)	8986(5)	1387(4)	8783(3)	70(1)

Tabela 65. Comprimentos de ligação (Å) para [Cu(L₈)Cl]Cl.H₂O (C₈).

Cu(1)-N(22)	1,983(3)	C(11)-C(16)	1,381(5)
Cu(1)-O(1)	1,992(3)	C(11)-C(12)	1,383(5)
Cu(1)-N(1)	2,029(3)	C(12)-C(13)	1,375(5)
Cu(1)-Cl(1)	2,2079(13)	C(13)-C(14)	1,365(6)
Cu(1)-O(10)	2,314(3)	C(14)-C(15)	1,378(6)
O(1)-C(3)	1,440(4)	C(15)-C(16)	1,369(6)
O(10)-C(12)	1,364(4)	C(20)-C(21)	1,501(6)
N(1)-C(2)	1,482(4)	C(21)-N(22)	1,332(5)
N(1)-C(20)	1,483(4)	C(21)-C(26)	1,384(6)
N(1)-C(10)	1,498(4)	N(22)-C(23)	1,336(5)
C(2)-C(3)	1,519(5)	C(23)-C(24)	1,387(7)
C(3)-C(4)	1,541(5)	C(24)-C(25)	1,364(8)
C(4)-Cl(5)	1,767(4)	C(25)-C(26)	1,364(7)
C(10)-C(11)	1,502(5)	-	-

Tabela 66. Ângulos ($^{\circ}$) para $[\text{Cu}(\text{L}_8)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C_8).

N(22)-Cu(1)-O(1)	160,43(13)	O(1)-Cu(1)-O(10)	90,29(11)
N(22)-Cu(1)-N(1)	82,55(13)	N(1)-Cu(1)-O(10)	86,13(11)
O(1)-Cu(1)-N(1)	84,04(11)	Cl(1)-Cu(1)-O(10)	98,20(8)
N(22)-Cu(1)-Cl(1)	99,31(11)	C(3)-O(1)-Cu(1)	111,7(2)
O(1)-Cu(1)-Cl(1)	92,89(9)	C(12)-O(10)-Cu(1)	103,9(2)
N(1)-Cu(1)-Cl(1)	174,72(9)	C(2)-N(1)-C(20)	111,4(3)
N(22)-Cu(1)-O(10)	102,93(12)	C(2)-N(1)-C(10)	109,6(3)
C(20)-N(1)-C(10)	110,4(3)	C(16)-C(11)-C(12)	118,2(3)
C(2)-N(1)-Cu(1)	106,4(2)	C(16)-C(11)-C(10)	122,9(3)
C(20)-N(1)-Cu(1)	104,4(2)	C(12)-C(11)-C(10)	118,9(3)
C(10)-N(1)-Cu(1)	114,4(2)	O(10)-C(12)-C(13)	123,3(3)
N(1)-C(2)-C(3)	109,0(3)	O(10)-C(12)-C(11)	115,7(3)
O(1)-C(3)-C(2)	105,6(3)	C(13)-C(12)-C(11)	121,0(4)
O(1)-C(3)-C(4)	107,1(3)	C(14)-C(13)-C(12)	119,7(4)
C(2)-C(3)-C(4)	111,5(3)	C(13)-C(14)-C(15)	120,4(4)
C(3)-C(4)-Cl(5)	109,1(3)	C(16)-C(15)-C(14)	119,6(4)
N(1)-C(10)-C(11)	115,0(3)	C(15)-C(16)-C(11)	121,2(4)
N(1)-C(20)-C(21)	108,5(3)	C(23)-N(22)-Cu(1)	126,4(3)
N(22)-C(21)-C(26)	122,0(4)	N(22)-C(23)-C(24)	120,7(5)
N(22)-C(21)-C(20)	115,1(3)	C(25)-C(24)-C(23)	119,1(5)
C(26)-C(21)-C(20)	122,9(4)	C(24)-C(25)-C(26)	120,4(5)
C(21)-N(22)-C(23)	119,8(4)	C(25)-C(26)-C(21)	118,1(5)
C(21)-N(22)-Cu(1)	113,4(2)	C(23)-N(22)-Cu(1)	126,4(3)