

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Francisco Mainardi Martins

**ARQUITETURAS DE AUTOASSOCIAÇÃO DERIVADAS DE
PIRIDOXAL E DIHIDRAZIDAS: SÍNTESE E AVALIAÇÕES
ESPECTROSCÓPICAS E TEÓRICAS DE INTERAÇÃO COM DNA**

Santa Maria, RS
2019

Francisco Mainardi Martins

**ARQUITETURAS DE AUTOASSOCIAÇÃO DERIVADAS DE PIRIDOXAL E
DIHIDRAZIDAS: SÍNTESE E AVALIAÇÕES ESPECTROSCÓPICAS E TEÓRICAS
DE INTERAÇÃO COM DNA**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Química.**

Orientador: Professor Dr. Davi Fernando Back

Santa Maria, RS
2019

Martins, Francisco Mainardi

ARQUITETURAS DE AUTOASSOCIAÇÃO DERIVADAS DE PIRIDOXAL
E DIHIDRAZIDAS: SÍNTESE E AVALIAÇÕES ESPECTROSCÓPICAS E
TEÓRICAS DE INTERAÇÃO COM DNA / Francisco Mainardi
Martins.- 2019.

201 p.; 30 cm

Orientador: Davi Fernando Back

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2019


1. Piridoxal 2. Metais de transição 3. Arquiteturas de
autoassociação 4. Interação com DNA I. Back, Davi Fernando
II. Título.

Francisco Mainardi Martins

**ARQUITETURAS DE AUTOASSOCIAÇÃO DERIVADAS DE PIRIDOXAL E
DIHIDRAZIDAS: SÍNTESE E AVALIAÇÕES ESPECTROSCÓPICAS E
TEÓRICAS DE INTERAÇÃO COM DNA**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Química**.

Aprovado em 2 de agosto de 2019:



Davi Fernando Back, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)



Fatima Squizani, Dra. (UFSM)



Jaqueline Pinto Vargas, Dra. (Unipampa)

Santa Maria, RS
2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço enormemente:

- A Deus, a São Jorge e a São Bento;
- A meus pais Carlos e Marlei e meu irmão Lourenço, por todo amor, compreensão, ajuda e torcida. Não consigo estimar, muito menos escrever, a importância de vocês nesse processo;
- A meus familiares por todo carinho, companhia, conversas e apoio. Todos foram importantes das mais variadas formas;
- Ao meu orientador e meu amigo Professor Dr. Davi Back, por toda confiança, convívio, e aprendizagem sobre química e sobre a vida nesses vários anos de convivência que continuam no futuro;
- À Professora Dra. Bárbara Tirloni e demais professores por auxílio e conhecimento nas mais variadas áreas da química;
- Às professoras da banca, Dra. Fatima Squizani e Dra. Jaqueline Vargas, pelas inestimáveis contribuições para este trabalho e para o mestrado como um todo;
- Ao Professor Dr. Bernardo Almeida, Me. Thiago Acunha e ao Me. Otávio Augusto Chaves pela inquestionável colaboração nesse trabalho;
- Aos meus colegas e amigos Josiéli e Sidnei pela companhia, risadas, trocas de conhecimento e de ajuda nesses anos. Tenho certeza que relação que tenho com vocês será para a vida toda, dentro e fora do laboratório;
- A Carol, Letícia, Lucas, Luísa, Rene, Thiago e Vithória e, em especial, Jennyfer, por todas risadas, trocas de conhecimento e convívio. Vocês tornaram esses anos bem mais agradáveis e importantes;
- Ao pessoal do LMI, por toda ajuda e convivência;
- Aos meus amigos cuja amizade, começando no fundamental, no médio ou na universidade, continuarão fazendo parte da minha vida. Obrigado por todos momentos e pela amizade. Agradeço, especialmente, à minha amiga Edite por todo auxílio e ajuda nessa etapa;
- Aos funcionários Ademir e Valéria por toda ajuda e compreensão;
- À CAPES e a Universidade Federal de Santa Maria que possibilitaram financeiramente e pela infraestrutura a realização desse mestrado.

“Ela disse impassível que os sábios sabem de tudo, mas não tudo: [...] Por que não encomendou com mais tempo? A inspiração não avisa, respondi. Mas talvez espere, disse ela.

Gabriel García Márquez, Memórias de Minhas P. Tristes (2004)

“É engraçada a força que as coisas parecem ter quando elas precisam acontecer”

Caetano Veloso, Carcará (1978)

RESUMO

ARQUITETURAS DE AUTOASSOCIAÇÃO DERIVADAS DE PIRIDOXAL E DIHIDRAZIDAS: SÍNTESE E AVALIAÇÕES ESPECTROSCÓPICAS E TEÓRICAS DE INTERAÇÃO COM DNA

AUTOR: Francisco Mainardi Martins

ORIENTADOR: Davi Fernando Back

Este trabalho aborda a síntese de ligantes base de Schiff bis-azometina derivados de piridoxal e dihidrazidas alifáticas e a posterior síntese de complexos de diversos metais de transição contendo tais ligantes. As estruturas moleculares dos ligantes e complexos foram elucidadas por difração de raios X em monocristal e foram caracterizados por espectroscopias vibracionais no infravermelho e Raman e por espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV/Vis. Esses ligantes sintetizados apresentam estruturas opostas, com alguns apresentando flexibilidade e outro rigidez, propiciando a formação de processos de autoassociação. Os centros metálicos empregados apresentam diferentes afinidades químicas. Essas diferenças entre os ligantes e entre os centros metálicos levam à formação de arquiteturas de autoassociação com estruturas distintas. Foram obtidos oito complexos estruturalmente distintos a partir de sais de dioxidovanádio(V), de cobalto(III), de níquel(II) e de zinco(II). Os ligantes e complexos sintetizados tiveram suas interações com *ct-DNA* avaliadas por espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV/Vis e por espectroscopia de fotoluminescência. Os ligantes e complexos de níquel(II) tiveram suas interações com *DNA* avaliadas, também, por estudos teóricos de *docking* molecular.

Palavras-chave: Piridoxal. Metais de transição. Arquiteturas de autoassociação. Interação com DNA.

ABSTRACT

SELF-ASSEMBLIES DERIVED FROM PYRIDOXAL AND DIHYDRAZIDES: SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC AND THEORETICAL EVALUATIONS OF INTERACTION WITH DNA

AUTHOR: Francisco Mainardi Martins
ADVISOR: Davi Fernando Back

This work is about the synthesis of bis-azomethine ligands of Schiff type derived from pyridoxal and aliphatic dihydrazides and the subsequent synthesis of complexes of various transition metals containing such ligands. The ligands and synthesized complexes had their structures elucidated by single-crystal X-ray diffraction and were characterized by vibrational spectroscopies (Raman and infrared) and by ultraviolet-visible spectroscopy. These ligands have characteristics, such as flexibility or rigidity, which allow the formation of self-assembly processes. The metal centers employed have different chemical affinities. These differences between the ligands and between the metal centers lead to the formation of self-assembly architectures with distinct structures. Eight structurally different complexes were obtained from salts of dioxovanadium(V), cobalt(III), nickel(II) and zinc(II). The ligands and complexes synthesized had their interactions with ct-DNA evaluated by ultraviolet-visible Spectroscopy and by photoluminescence spectroscopy. The ligands and nickel(II) complexes had their interactions with DNA evaluated, also, by theoretical studies of molecular docking.

Keywords: Pyridoxal. Transition metals. Self-assembly architectures. Interaction with DNA.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Dihidrazidas alifáticas que serão utilizadas neste trabalho	24
Figura 2 - Mecanismo de reação de condensação entre aldeído ou cetona e amina primária, levando à formação de função imina (base de <i>Schiff</i>) e água ...	28
Figura 3- Projeção estrutural do complexo de cobalto(II) sintetizado por Martinez- Bult e colaboradores. Os átomos de hidrogênio e os solvatos de cristalização foram omitidos para melhor visualização	29
Figura 4 - Projeção estrutural do complexo de níquel(II) sintetizado por Fontana e colaboradores. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização.....	30
Figura 5 - Projeção estrutural do complexo de dioxidovanádio(V) sintetizado por Dragancea e colaboradores. Os contraíons e água de cristalização foram omitidos para melhor visualização.....	32
Figura 6 - Projeção estrutural do complexo de dioxidovanádio(V) sintetizado por Kurbah e colaboradores. Os contraíons e água de cristalização foram omitidos para melhor visualização.....	33
Figura 7 - Projeção estrutural do complexo de oxidovanádio(V) sintetizado por Noei-Hootkani e colaboradores. Os solvatos de cristalização foram omitidos para melhor visualização	34
Figura 8 - Estruturas do piridoxal e dos demais compostos do grupo vitamina B6 ...	35
Figura 9 - Projeção estrutural do complexo de dioxidovanádio(V) sintetizado por Siqueira e colaboradores. Os contraíons foram omitidos para melhor visualização.....	36
Figura 10 – Projeção estrutural de complexo de rutênio(III) helicoidal de tripla hélice. Os átomos de hidrogênio, contraíons e solvatos de cristalização foram omitidos para melhor visualização	37
Figura 11 – Projeção estrutural de complexo de cobalto(III) mesocoidal. Os átomos de hidrogênio, contraíons e solvatos de cristalização foram omitidos para melhor visualização.....	38
Figura 12 - Representação esquemática de arquiteturas de autoassociação tipo prateleira (à esquerda), tipo escada (ao centro) e tipo grade (à direita). Retângulos brancos e pretos representam moléculas de ligante enquanto esferas representam centros metálicos.....	39
Figura 13 – Projeção estrutural de complexo cilíndrico derivado de ligante tripodal contendo três centros metálicos de prata(I). Os átomos de hidrogênio e contraíons foram omitidos para melhor visualização.....	40
Figura 14– Projeção estrutural de complexo de cobre(II) tipo prateleira antiparalela. Os átomos de hidrogênio, contraíons e solvatos de cristalização foram omitidos para melhor visualização	41
Figura 15 – Projeção estrutural de complexo de cobre(II) tipo escada. Os átomos de hidrogênio, contraíons e água de cristalização foram omitidos para melhor visualização.....	42
Figura 16 – Projeção estrutural de complexo de cobalto(III) tipo grade [2 x 2]. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização	43
Figura 17 - Representação da estrutura helicoidal sintetizada por J.-M. Lehn e colaboradores.....	44

Figura 18 - Isômeros M e P de um complexo helicoidal de ferro(III) de dupla hélice com ligante base de <i>Schiff</i> derivado de dihidrazida succínica e aldeído salicílico.....	46
Figura 19 - Esquema da relação entre sentido da helicidade e isomeria.....	46
Figura 20 - Projeção estrutural do complexo helicoidal de cobalto(II) sintetizado por Cucos e colaboradores. Os átomos de hidrogênio e os solvatos de cristalização foram omitidos para melhor visualização	47
Figura 21 - Diferenças de como as hélices se coordenam com centros metálicos em complexos mesocoidais e helicoidais	48
Figura 22 - Conformações “Pseudo-C” e “Pseudo-S” de uma molécula de ligante .	49
Figura 23 - Relação entre o número de átomos de carbono no espaçador orgânico e a estrutura formada	50
Figura 24 - Relação entre o ânion utilizado e a estrutura formada em complexos com um ligante derivado de 5-(bromometil)-2,2-bipiridina e imidazol.....	51
Figura 25 - Projeção estrutural do complexo mesocoidal de zinco(II) sintetizado por Wu e colaboradores. Os contraíons e água de cristalização foram omitidos para melhor visualização	52
Figura 26 - Exemplo de um complexo tipo grade contendo 16 centros metálicos octaédricos de chumbo(II) coordenados a cavidades de unidades terpiridina	53
Figura 27- Ligante base de <i>Schiff</i> derivado de 3,6-Piridazinadicarbaldeído e 4-metoxianilina contendo duas cavidades bidentadas tipo N,N	54
Figura 28 - Ligante base de <i>Schiff</i> derivado de 4,6-dihidrazino-2-heptiltiopirimidina e 2-piridinacarboxaldeído contendo duas cavidades tridentadas tipo N,N,N	55
Figura 29 - Projeção estrutural do complexo de manganês(III) sintetizado por Konstantatos e colaboradores. Os átomos de hidrogênios e solvatos de cristalização foram omitidos para melhor visualização	56
Figura 30 - Estruturas da cisplatina, satraplatina e carboplatina	58
Figura 31 - Interação entre a espécie reativa de satraplatina e bases nitrogenadas do <i>DNA</i>	59
Figura 32 - Formas de interação não-covalente com <i>DNA</i>	60
Figura 33 - Projeção estrutural do complexo de zinco(II) sintetizado por Ghorai e colaboradores	61
Figura 34 - Projeção estrutural dos complexos de zinco(II) sintetizados por Wang, Yang e Chen. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização	63
Esquema 1 – Síntese do ligante L1	66
Esquema 2 – Síntese do ligante L2	67
Esquema 3 – Síntese do ligante L3	68
Esquema 4 – Síntese do complexo C1 . Água de cristalização foi omitida para melhor visualização	70
Esquema 5 – Síntese do complexo C2	71
Esquema 6 – Síntese do complexo C3 . Água de cristalização foi omitida para melhor visualização	73
Esquema 7 – Síntese do complexo C4 . Água de cristalização foi omitida para melhor visualização	74
Esquema 8 – Síntese do complexo C5 . Água de cristalização foi omitida para melhor visualização	76

Esquema 9 – Síntese do complexo C6 . Água de cristalização foi omitida para melhor visualização	77
Esquema 10 – Síntese do complexo C7 . Água de cristalização foi omitida para melhor visualização	79
Esquema 11 – Síntese do complexo C8 . Água de cristalização foi omitida para melhor visualização	80
Esquema 12 – Organograma dos resultados cristalográficos de ligantes e de complexos sintetizados	88
Figura 35 - Projeção estrutural <i>ORTEP-3</i> [®] do ligante L1 (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%)	90
Figura 36 - Projeção estrutural <i>ORTEP-3</i> [®] do complexo C1 (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%)	92
Figura 37- Projeção estrutural <i>Diamond 4.5.2</i> [®] do complexo C2 . Água de cristalização, átomos de hidrogênio e contraíons foram omitidos para melhor visualização.....	95
Figura 38 - Projeção estrutural <i>ORTEP-3</i> [®] do ligante L2.1 (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%)	99
Figura 39 - Projeção estrutural <i>ORTEP-3</i> [®] do ligante L2.2 (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%)	101
Figura 40 - Projeção estrutural <i>ORTEP-3</i> [®] do complexo C3 (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%). Água de cristalização e átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização	104
Figura 41 - Projeção estrutural <i>ORTEP-3</i> [®] do complexo C4 (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%). Água de cristalização, átomos de hidrogênio e contraíons foram omitidos para melhor visualização.....	105
Figura 42 - Projeção estrutural <i>ORTEP-3</i> [®] do complexo C5 (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%). Água de cristalização, átomos de hidrogênio e contraíons foram omitidos para melhor visualização.....	106
Figura 43 - Projeção estrutural <i>ORTEP-3</i> [®] do complexo C6 (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%). Água de cristalização, átomos de hidrogênio e contraíons foram omitidos para melhor visualização.....	111
Figura 44 - Projeção estrutural <i>ORTEP-3</i> [®] do complexo C7 (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%). Água de cristalização, átomos de hidrogênio e contraíons foram omitidos para melhor visualização.....	112
Figura 45 – Projeção estrutural <i>ORTEP-3</i> [®] do complexo C8 (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%). Água de cristalização foi omitida para melhor visualização.....	114
Esquema 13 - Estruturas do ligante L3 no tautômero cetônico e no tautômero enólico quando coordenado ao centro metálico no complexo C8	115
Figura 46 - Espectro de absorção eletrônica em solução aquosa do complexo C2 , tipo grade, com concentrações variando de $6,38 \times 10^{-7}$ M a $2,00 \times 10^{-5}$ M.	120
Figura 47- Espectro de absorção eletrônica em solução aquosa do complexo C4 , helicoidal, com concentrações variando de $2,28 \times 10^{-6}$ M a $2,86 \times 10^{-5}$ M	121
Figura 48 - Espectro de absorção eletrônica do complexo C8 em dimetilsulfóxido com concentrações variando de $2,47 \times 10^{-6}$ M a $4,43 \times 10^{-5}$ M.....	122
Figura 49 - Estruturas dos complexos de níquel(II) com ligantes base de <i>Schiff</i> de trabalhos publicados usados como comparação avaliação por espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV/Vis	132

Figura 50 - Representação da intercalação de brometo de etídio às bases nitrogenadas de <i>ct-DNA</i> . Os blocos escuros representam o brometo de etídio intercalado	133
Figura 51 - Estruturas dos complexos de níquel(II) com ligantes base de <i>Schiff</i> de trabalhos publicados usados como comparação para avaliação por espectroscopia de fotoluminescência	137
Figura 52 - Melhores posições de docking molecular para a interação entre <i>DNA</i> e os ligantes L2.1 e L2.2 e para a interação entre <i>DNA</i> e os complexos C1 , C4 e C7 . DA = adenina, DC = citosina, DG = guanina, DT= timina. L2.1 , L2.2 , C1 , C4 e C7 estão na cores marrom, cinza, rosa, amarelo e laranja, respectivamente	140

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Condições de reflexão para as classes integral, zonais e seriais para o sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/c$	89
Tabela 2 - Comprimentos de ligação entre carbono e sítios de coordenação e entre nitrogênios de função amida e de função imina do ligante L1	91
Tabela 3 - Condições de reflexão das classes integral e seriais do sistema ortorrômbico, grupo espacial $P2_12_12_1$	92
Tabela 4 - Condições de reflexão observadas para as classes integral, zonais e seriais do sistema monoclinico, grupo espacial $C2/c$	94
Quadro 1 - Informações estruturais do complexo C1 e C2	96
Quadro 2 - Comprimentos de ligação e ângulos de ligação dos complexos C1 e C2 (desvios padrão entre parêntesis)	97
Quadro 3 - Comprimentos de ligação e ângulos de ligação de complexos da literatura contendo mesmas ligações encontradas em C1 e C2 (desvios padrão entre parêntesis)	98
Tabela 5 - Condições de reflexão para as classes integral, zonal e seriais vinculadas ao grupo espacial $P2_12_12$ pertencente ao sistema ortorrômbico	100
Tabela 6 - Comprimentos de ligação entre carbono e sítios de coordenação e entre nitrogênios de função amida e de função imina dos ligantes L2.1 e L2.2	101
Quadro 4 - Informações estruturais dos complexos C3 , C4 e C5	107
Quadro 5 - Valores de comprimentos de ligação e ângulos de ligação dos complexo C3 , C4 e C5 (desvios padrão entre parêntesis)	108
Quadro 6 - Comprimentos de ligação e ângulos de ligação de complexos da literatura contendo esferas de coordenação semelhantes às esferas de coordenação de C3 , C4 e C5 (desvios padrão entre parêntesis)	109
Tabela 7 - Condições de reflexão para as classes integral, zonal e serial do sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/n$	113
Quadro 7 - Informações estruturais dos complexos C6 , C7 e C8	116
Quadro 8 - Valores de comprimentos de ligação e ângulos de ligação dos complexos C6 , C7 e C8 (desvios padrão entre parêntesis)	117
Quadro 9 - Comprimentos de ligação e ângulos de ligação de complexos da literatura contendo esferas de coordenação semelhantes às esferas de coordenação de C6 , C7 e C8 (desvios padrão entre parêntesis)	118
Tabela 8 - Valores de comprimento de onda relativos à absorvância máxima das bandas de ligantes e complexos	123
Tabela 9 - Números de onda (em cm^{-1}) das bandas dos estiramentos de ligantes e de complexos sintetizados utilizando <i>FT-IR</i>	125
Tabela 10 - Números de onda (em cm^{-1}) das bandas dos estiramentos dos ligantes e dos complexos sintetizados utilizando <i>FT-Raman</i>	127
Tabela 11 - Valores obtidos da interação de ligantes e complexos com <i>ct-DNA</i> por espectroscopia de absorção eletrônica na região do <i>UV/vis</i>	130
Quadro 10 - Dados de interação de complexos de níquel(II) com ligantes base de <i>Schiff</i> com <i>ct-DNA</i> por meio de espectroscopia de absorção eletrônica na região do <i>UV/Vis</i> de trabalhos publicados	131
Tabela 12 - Valores obtidos da interação de ligantes e complexos com <i>EB-DNA</i> por espectroscopia de fotoluminescência	135

Quadro 11 - Dados de interação de complexos de níquel(II) com ligantes base de Schiff com EB-DNA por meio de espectroscopia de fotoluminescência de trabalhos publicados.....	136
---	-----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

br -	<i>Broad</i> , em português: largo;
CCDC -	<i>Cambridge Crystallographic Data Centre</i> ;
CHEF -	<i>Chelation-Enhanced Fluorescence</i> , em português: fluorescência acrescida por quelação;
cm -	Centímetro;
ct-DNA -	<i>Calf-thymus deoxyribonucleic acid</i> , em português: ácido desoxirribonucleico de timo de bezerro;
DBU -	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;
DMF -	Dimetilformamida;
DMSO -	Dimetilsulfóxido;
DNA -	Deoxyribonucleic acid, em português: ácido desoxirribonucleico;
DFT -	<i>Density Functional Theory</i> ;
EB -	<i>Ethidium Bromide</i> , em português: brometo de etídio;
FT-IR -	<i>Fourier-transform infrared spectroscopy</i> , em português: espectroscopia no infravermelho com transformada de <i>Fourier</i> ;
FT-Raman -	<i>Fourier-transform Raman</i> , em português: <i>Raman</i> com transformada de <i>Fourier</i> ;
g -	Gramas;
HSAB -	<i>Hard and soft acid and base</i> , em português: ácidos e bases duros e macios;
ITC -	<i>International Tables of Crystallography</i> , em português: Tabelas Internacionais de Cristalografia;
m -	<i>Medium</i> , em português: médio;
M -	<i>Minus</i> , em português: negativo;
M -	Molaridade;
M. M. -	Massa molar;
mL -	Mililitro;
nm -	Nanometro;
ORTEP -	<i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot</i> ;
P -	<i>Plus</i> , em português: positivo;
P.F. -	Ponto de fusão;
PA -	Piridoxamina;
PAF -	Piridoxamina 5'-fosfato;
PDB -	<i>Protein Data Bank</i> ;
pH -	Potencial hidrogeniônico;
PL -	Piridoxal;
PLF -	Piridoxal 5'-fosfato;
PN -	Piridoxina;
PNF -	Piridoxina 5'-fosfato;
S -	<i>Strong</i> , em português: forte;
TCLM -	Transferência de carga do ligante para metal;
UV/Vis -	Ultravioleta/visível;
w -	<i>Weak</i> , em português: fraco;
µL -	Microlitro;
µM -	Micromolaridade;

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
2	OBJETIVOS	25
2.1	OBJETIVO GERAL.....	25
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	27
3.1	Bases de Schiff e suas aplicações biológicas	27
3.2	Bases de Schiff derivadas de dihidrazidas	31
3.3	Piridoxal.....	34
3.4	Arquitetura de autoassociação: compostos helicoidais e tipo grade	37
3.5	Interação com <i>DNA</i>	57
4	MÉTODOS E TÉCNICAS	65
4.1	PROCEDIMENTOS DE SÍNTESE.....	65
4.1.1	Materiais e síntese dos ligantes	65
4.1.1.2	Ligante L1 - Cloridrato de <i>N",N'''-bis[(E)-(3-hidróxi-5-(hidroximetil)-2-metilisonicotinaldeído)]carbonohidrazida</i>	66
4.1.1.3	Ligante L2 - Cloridrato de <i>N",N'''-bis[(E)-(3-hidróxi-5-(hidroximetil)-2-metilisonicotinaldeído)]succinohidrazida</i>	67
4.1.1.4	Ligante L3 - Cloridrato de <i>N",N'''-bis[(E)-(3-hidróxi-5-(hidroximetil)-2-metilisonicotinaldeído)]hexanohidrazida</i>	68
4.1.2	Materiais e síntese dos complexos	69
3.1.2.1	Complexo C1 – $[(Ni)_2(L1)(OH_2)_5Cl](Cl)(ClO_4) \cdot 9H_2O$	69
4.1.2.2	Complexo C2 – $[Zn_4(L1)_4](ClO_4)_6 \cdot MeOH \cdot 8H_2O$	70
4.1.2.3	Complexo C3 – $[Co_2(L2)_2][Co(NCS)_4] \cdot 13H_2O$	72
4.1.2.4	Complexo C4 - $[(Ni)_2(L2)_2]Cl_2(ClO_4)_2 \cdot 10H_2O$	73
4.1.2.5	Complexo C5 – $[Zn_2(L2)_2](Cl)_3(ClO_4) \cdot 5H_2O$	75
4.1.2.6	Complexo C6 – $[Co_2(L3)_2](Cl)_2 \cdot 11H_2O$	76
4.1.2.7	Complexo C7 – $[Ni_2(L3)_2](Cl) \cdot 14H_2O$	78
4.1.2.8	Complexo C8 – $[(VO_2)_2L3] \cdot 2H_2O$	79
4.2	DIFRAÇÃO DE RAIOS X EM MONOCRISTAL	81
4.3	PONTO DE FUSÃO	81
4.4	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO ELETRÔNICA NA REGIÃO UV/VIS.....	82
4.5	ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE <i>FOURIER (FT-IR)</i>	82
4.6	ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL <i>RAMAN</i> COM TRANSFORMADA DE <i>FOURIER (FT-RAMAN)</i>	82
4.7	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN).....	83
4.8	AVALIAÇÃO DE INTERAÇÃO COM <i>ct-DNA</i>	83
4.9	ESTUDOS TEÓRICOS DE <i>DOCKING</i> MOLECULAR.....	85
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	87
5.1	RESULTADOS CRISTALOGRAFICOS.....	87
5.1.1	Ligante L1	89
5.1.1.1	Ligante.....	89
5.1.1.2	Complexos C1 e C2	91
5.1.2	Ligante L2	99
5.1.2.1	Ligante.....	99
5.1.2.2	Complexos C3, C4 e C5.....	102
5.1.3	Ligante L3	110
5.1.3.1	Complexos C6, C7 e C8.....	110

5.2	RESULTADOS DE ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO ELETRÔNICA NA REGIÃO UV/VIS	120
5.2.1	Arquiteturas de autoassociação tipo grade (<i>grid-type</i>).....	120
5.2.2	Arquiteturas de autoassociação helicoidais	121
5.2.3	Complexos monoméricos	122
5.3	RESULTADOS DE ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE <i>FOURIER (FT-IR)</i>	124
5.4	RESULTADOS DE ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL <i>RAMAN</i> COM TRANSFORMADA DE <i>FOURIER (FT-RAMAN)</i>	126
5.5	RESULTADOS DA AVALIAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DE INTERAÇÃO COM <i>CT-DNA</i>	128
5.6	RESULTADOS DE ESTUDOS TEÓRICOS DE <i>DOCKING</i> MOLECULAR.....	138
6	CONCLUSÕES	141
7	PERSPECTIVAS	143
	REFERÊNCIAS	145
	ANEXO 1 – PARÂMETROS CRISTALOGRAFÍCOS DOS LIGANTES E COMPLEXOS SINTETIZADOS	155
	ANEXO 2 – COMPRIMENTOS DE LIGAÇÃO E ÂNGULOS DE LIGAÇÃO DOS COMPLEXOS SINTETIZADOS. OS DESVIOS PADRÃO ESTÃO ENTRE PARÊNTESES	159
	ANEXO 3 – ESPECTROS DE ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO ELETRÔNICA NA REGIÃO UV/VIS EM SOLUÇÃO DOS LIGANTES E DOS COMPLEXOS	169
	ANEXO 4 - ESPECTROS DE ESTABILIDADE EM SOLUÇÃO NA REGIÃO DE ABSORÇÃO DOS LIGANTES E COMPLEXOS	173
	ANEXO 5 – ESPECTROS DE ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DOS LIGANTES E COMPLEXOS	179
	ANEXO 6 – ESPECTROS DE ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL <i>RAMAN</i> DOS LIGANTES E COMPLEXOS	185
	ANEXO 7 – ESPECTROS DE RESSÔNANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) DE ¹H e ¹³C DOS LIGANTES	190
	ANEXO 8 - ESPECTROS DE ABSORÇÃO ELETRÔNICA NA REGIÃO DO UV/VIS DE TITULAÇÃO DE <i>CT-DNA</i> EM SOLUÇÃO DE LIGANTE OU DE COMPLEXO DOS DIFERENTES COMPOSTOS AVALIADOS	193
	ANEXO 9 - ESPECTROS DE FOTOLUMISCÊNCIA DE TITULAÇÃO DE LIGANTE OU COMPLEXO EM SOLUÇÃO DE <i>EB-DNA</i> DOS DIFERENTES COMPOSTOS AVALIADOS	196
	ANEXO 10 – RESULTADOS DE <i>DOCKING</i> MOLECULAR PARA INTERAÇÃO ENTRE <i>DNA</i> E LIGANTES E COMPLEXOS	199

1 INTRODUÇÃO

Ácido desoxirribonucleico (*DNA*) é uma biomolécula responsável pela transcrição, replicação e regulação de genes. Além de sua grande importância biológica, o *DNA* possui bases nitrogenadas hábeis a serem ligadas covalentemente com centros metálicos de complexos. Além disso, *DNA* em certas conformações possui uma estrutura helicoidal de dupla hélice com diferentes ambientes para interações não-covalentes [1]. Devido à essas características, a interação entre *DNA* e compostos de coordenação por diferentes formas (covalentes ou não) tem sido objeto de intenso estudo por parte de pesquisadores de diferentes áreas, principalmente da química bioinorgânica [2]. Dentre esses compostos de coordenação, destacam-se complexos de metais de transição derivados de bases de *Schiff*.

Bases de *Schiff* são moléculas obtidas pela condensação de aminas primárias e compostos carbonílicos, como aldeídos e cetonas. Quando essas bases de *Schiff* são complexadas a centros metálicos, formam complexos que possuem características desejadas em compostos de coordenação. Dentre essas características, citam-se boa estabilidade térmica, solubilidade em solventes orgânicos comuns e em água e versatilidade tanto estrutural quanto em relação a possíveis aplicações práticas [3,4]. Essas características propiciam a utilização de complexos de bases de *Schiff* como compostos capazes de interagir com cadeias de *DNA* e apresentar efeitos quimioterapêuticos com menor toxicidade [3-5]. Para isso, prioriza-se a utilização de metais com pouca toxicidade, característica dos elementos do primeiro período de transição.

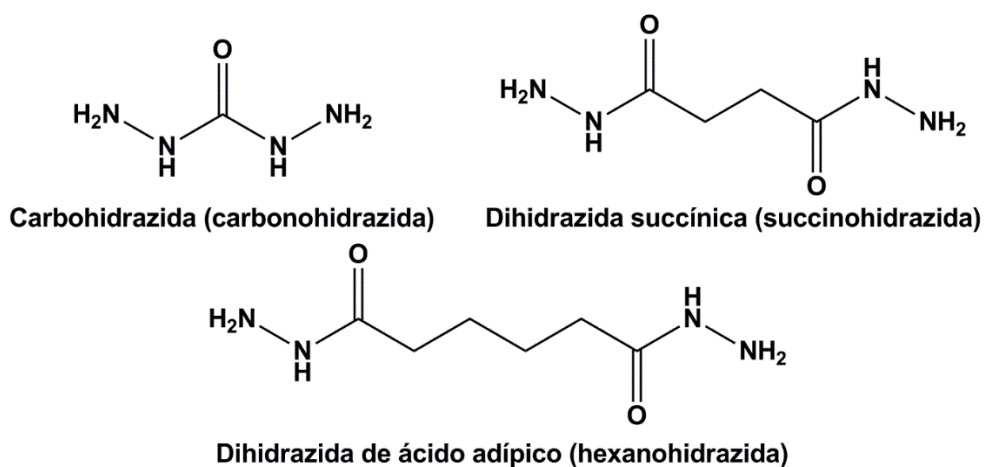
Além disso, diferentes formas estruturais podem ser obtidas pela condensação de moléculas com diferentes sítios de coordenação, permitindo a formação de complexos com diversas estruturas, supramoleculares ou não, que interagem de diferentes modos e intensidades com *DNA*.

Assim, o seguinte trabalho explora a síntese de ligantes base de *Schiff* bis-azometina contendo duas cavidades distintas multidentadas obtidos pela condensação de cloridrato de piridoxal (cloridrato de 3-hidróxi-5-(hidroximetil)-2-metilisonicotinaldeído) e três diferentes dihidrazidas alifáticas.

Serão utilizadas carbohidrazida (carbonohidrazida), contendo um grupo carbonila e dihidrazidas succínica (succinohidrazida) e de ácido adípico

(hexanohidrazida), que apresentam na cadeia alifática dois e quatro metilenos (CH₂), respectivamente, entre dois grupos carbonila. Posteriormente, os ligantes sintetizados serão complexados com tiocianatos, cloretos, nitratos, percloratos e acetilacetonatos de diferentes metais de transição. As dihidrazidas que serão utilizadas neste trabalho estão mostradas na Figura 1.

Figura 1 - Dihidrazidas alifáticas que serão utilizadas neste trabalho



Fonte: Elaboração do autor.

Dessa forma, neste trabalho, será estudada a formação de arquiteturas de autoassociação, importante campo de pesquisa da química supramolecular. Serão estudados diferentes fatores como flexibilidade/rigidez estrutural e afinidades eletrônicas dos metais que fazem com que, dependendo do ligante e metal utilizados na síntese, haja a formação de complexos contendo diferentes estruturas: monoméricas, helicoidais ou tipo grade (*grid type*). Ainda, serão avaliadas as interações dos ligantes e complexos obtidos com ácido desoxirribonucleico de timo de carneiro (*ct-DNA*), assim como os diferentes fatores que originam e influenciam em tais atividades. Serão realizados, também, estudos teóricos de *docking* molecular para avaliar essas interações.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar e caracterizar arquiteturas de autoassociação formadas a partir da complexação de centros metálicos de vanádio, cobalto, níquel e zinco a ligantes base de *Schiff* bis-azometina quelantes multidentados. Esses ligantes são derivados de dihidrazidas alifáticas e de cloridrato de piridoxal. Posteriormente, avaliar a interação dos complexos sintetizados com *ct-DNA* por métodos espectroscópicos, bem como avaliar tais interações por meio de estudos teóricos de *docking* molecular.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Sintetizar ligantes base de *Schiff* bis-azometina com duas cavidades quelantes multidentadas pela condensação de cloridrato de piridoxal com carbohidrazida, dihidrazida succínica ou dihidrazida de ácido adípico;

b) Complexar os ligantes sintetizados com tiocianatos, cloretos, nitratos, percloratos e acetilacetatos de oxidovanádio(IV), cobalto(II), níquel(II) e zinco(II);

c) Elucidar as estruturas de ligantes e complexos sintetizados por difração de raios X em monocristal e avaliar a formação de arquiteturas de autoassociação, bem como avaliar as características dos ligantes e dos centros metálicos empregados;

d) Caracterizar os ligantes e complexos sintetizados por técnicas complementares, como espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV/Vis, espectroscopia vibracional no infravermelho com transformada de *Fourier* (*FT-IR*) e espectroscopia vibracional *Raman* com transformada de *Fourier* (*FT-Raman*);

e) Avaliar a interação dos ligantes e complexos sintetizados com *ct-DNA* por meio de espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV/Vis e de espectroscopia de fotoluminescência, assim como estudos teóricos de *docking* molecular.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 BASES DE SCHIFF E SUAS APLICAÇÕES BIOLÓGICAS

Bases de *Schiff* são moléculas orgânicas contendo um ou mais grupos funcionais imina, também denominado azometina (ligação C=N). Possuem tal nome em reconhecimento ao químico alemão *Hugo Schiff* (1834-1915), primeiro a sintetizar e publicar tais compostos no século XIX (1864) [3]. Bases de *Schiff* são compostos já estabelecidos na química de coordenação como ligantes, geralmente quelatos, sendo objeto de intenso estudo devido às condições de síntese brandas, formação de complexos estáveis com grande variedade de metais, solubilidade em solventes comuns e grande versatilidade, sobretudo na química bioinorgânica [3,4].

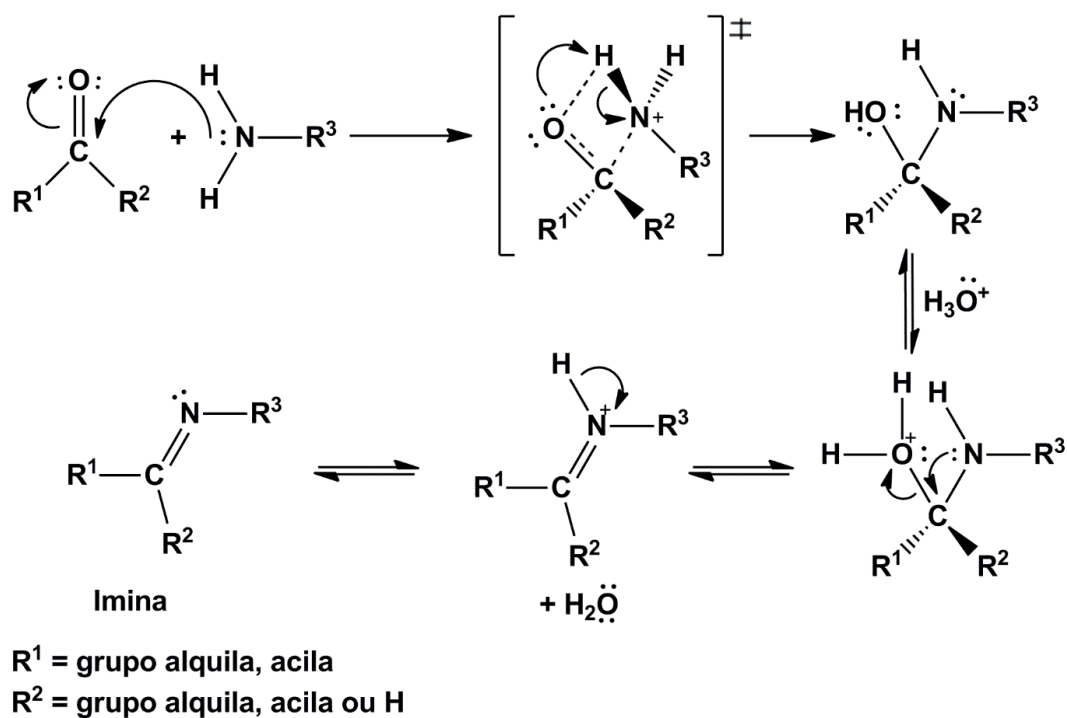
Complexos derivados de ligantes com função imina apresentam capacidade catalítica e estereosseletividade em reações com substratos orgânicos [6]. Além disso, complexos derivados de bases de *Schiff* apresentam propriedades antibacteriana [7], antifúngica [8], antiviral, citotóxica [9, 10], antioxidante [11], anti-inflamatória [12], antimalárica [13], clivagem do *DNA* e interação com *DNA* [14] e como modelo mimético de sítios-ativos enzimáticos [15]. O nitrogênio azometínico, devido à sua hibridização sp^2 , possui densidade eletrônica disponível para interagir com o centro metálico, tornando-se um efetivo sítio de coordenação (base de Lewis).

Nitrogênio imínico é um sítio de coordenação intermediário segundo a teoria *HSAB* (*Hard and Soft Acids and Bases*, em português: Ácidos e Bases Duros e Macios). Essa teoria, desenvolvida por Ralph Gottfrid Pearson em 1963, classifica ácidos de *Lewis* (centros metálicos) e bases de *Lewis* (ligantes e sítios de coordenação) em macios, polarizáveis, duros, pouco polarizáveis e intermediários (de fronteira). Os intermediários, como nitrogênio, apresentam polarizabilidade intermediária entre a dos macios, como enxofre, e a dos duros, como oxigênio.

Dentre as metodologias de síntese utilizadas, a mais usual e amplamente difundida é a reação de condensação em refluxo entre aminas primárias e aldeídos ou cetonas na presença ou não de catalisadores [4]. Basicamente, a reação consiste no ataque do grupo amina, que atua como nucleófilo, ao carbono carbonílico do aldeído/cetona, que atua como eletrófilo, levando à formação de um intermediário com nitrogênio tetraédrico. O oxigênio carbonílico, ao ser duplamente protonado, funciona

como *leaving group*, gerando água como produto juntamente com a formação da ligação C=N. A Figura 2 mostra o mecanismo da reação de condensação.

Figura 2 - Mecanismo de reação de condensação entre aldeído ou cetona e amina primária, levando à formação de função imina (base de Schiff) e água

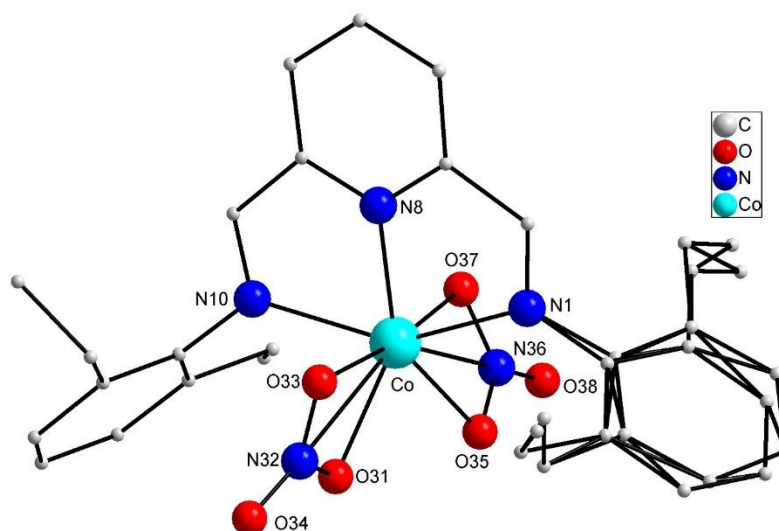


Fonte: Elaboração do autor.

Martinez-Bulit e colaboradores [12], em 2015, relataram a síntese de base de *Schiff* bis-azometina tridentada tipo N,N,N derivada de 2,6-piridinadicarbaldeído e 2,6-dietilanilina. O ligante foi complexado a cobalto(II), formando complexo mononuclear cujo centro metálico possui estado de oxidação 2+, geometria bipirâmide pentagonal distorcida e está complexado a dois nitrogênios imínicos, um nitrogênio piridínico e quatro oxigênios de duas moléculas de nitrato coordenadas. Assim, a esfera de coordenação é N₃O₄. No empacotamento cristalino, há uma molécula de acetonitrila como solvato. Dessa forma, os comprimentos de ligação são 2,0607(14) Å para Co-N(piridina), 2,2504(16), 2,0607(14), 2,2802(15) e 2,0607(14) Å para Co-N(imina) e, para Co-O(nitrato), os comprimentos são 2,1912(15) Å, 2,1669(15) Å, 2,1172(14) Å e 2,3122(15) Å.

O complexo de Co(II) teve sua citotoxicidade *in vitro* avaliada, possuindo atividade moderada contra células das linhagens avaliadas. A projeção estrutural do complexo de cobalto(II) sintetizado por Martinez-Bulit e colaboradores está apresentada na Figura 3

Figura 3 - Projeção estrutural do complexo de cobalto(II) sintetizado por Martinez-Bulit e colaboradores. Os átomos de hidrogênio e os solvatos de cristalização foram omitidos para melhor visualização



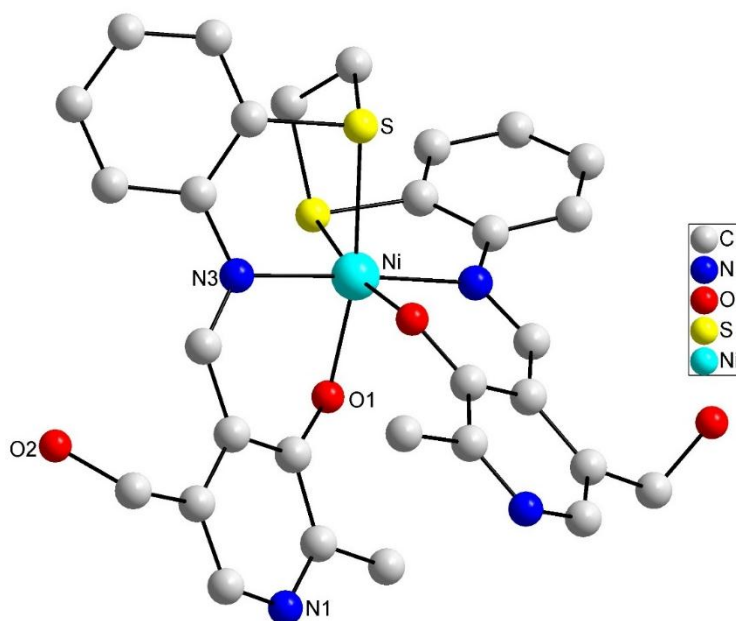
Fonte: Adaptação de Martinez-Bulit e colaboradores (2015) [12].

Fontana e colaboradores [16] relataram, em 2015, a síntese de um complexo mononuclear de níquel(II). Inicialmente, sintetizou-se uma diamina contendo grupo tioéter derivado de 2-aminotiofenol, em que dois átomos de enxofre estão separados por cadeia carbônica alifática de dois carbonos metilênicos ($-\text{CH}_2-$)₂. Sintetizou-se base de *Schiff* tridentada pela condensação do precursor diamina com dois equivalentes de cloridrato de piridoxal. A base de *Schiff* é tridentada tipo N,O,S, ou seja, nitrogênio imínico, oxigênio fenól e enxofre tiol. Assim, o centro metálico com estado de oxidação 2+ e está coordenado a duas moléculas de ligante por dois sítios nitrogênio imínico, dois sítios enxofre tiolato e dois sítios oxigênios fenol, de forma a fechar a esfera de coordenação com geometria octaédrica distorcida e tipo N₂O₂S₂. Como o operador de simetria no complexo demonstra, as ligações metal-sítio semelhantes possuem mesmo comprimento de ligação. Por conseguinte, as ligações

e correspondentes comprimentos de ligação pra o complexo são: Ni-O(fenolato), 2,002(3) Å; Ni-N(imina), 2,053(3) Å e Ni-S(tioéter), 2,4404(14) Å

A atividade catalítica mimética ao sítio ativo de enzimas peroxidase do complexo foi mostrada pela oxidação de fenol por peróxido de hidrogênio na presença de 4-aminoantipirina. A atividade desse complexo, contendo dois carbonos metilênicos, é 60% maior do que complexo de níquel(II) similar também sintetizado por Fontana e colaboradores, mas contendo cadeia carbônica alifática de quatro carbonos metilênicos (-CH₂-)₂ entre átomos de enxofre. A Figura 4 mostra a projeção estrutural do complexo de níquel(II) sintetizado por Fontana e colaboradores.

Figura 4 - Projeção estrutural do complexo de níquel(II) sintetizado por Fontana e colaboradores. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização



Fonte: Adaptação de Fontana e colaboradores (2015) [16].

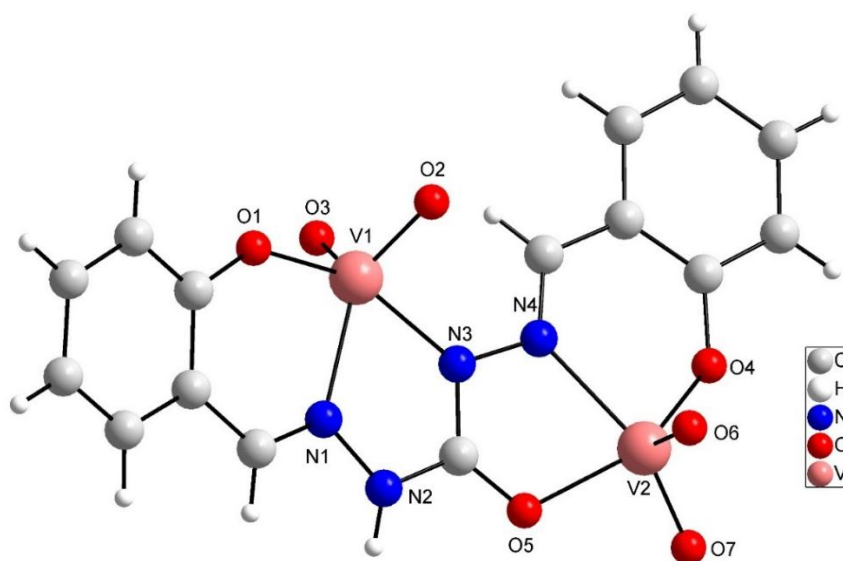
3.2 BASES DE SCHIFF DERIVADAS DE DIHIDRAZIDAS

Dihidrazidas são moléculas orgânicas contendo dois grupos funcionais hidrazida (-CO)NHNH₂). Tais moléculas são obtidas, geralmente, a partir de ésteres de ácidos carboxílicos ao reagir com hidrazida em refluxo [17,18].

Complexos com bases de *Schiff* derivadas de dihidrazida são estudadas na química bioinorgânica devido às diversas atividades biológicas já relatadas, a saber: atividades antimicrobiana [19], citotóxica [20], antioxidante [21] e anti-inflamatória [22].

Dragancea e colaboradores [23], em 2016, relataram a síntese de complexo dimérico de dioxidovanádio(V). Os centros metálicos pentacoordenados de vanádio, com estado de oxidação 5+, estão coordenados a um ligante base de *Schiff* bis-azometina quelante derivado de carbohidrazida e 2-hidroxibenzaldeído. Cada centro metálico está coordenado a uma cavidade quelante e possui esfera de coordenação distinta. O centro metálico V(1) está coordenado a nitrogênio imínico, a oxigênio fenolato, a nitrogênio de amida desprotonado e a dois ligantes do tipo óxido por ligações duplas. O centro metálico V(2), por sua vez, está coordenado a nitrogênio imínico, a oxigênio fenolato, a oxigênio carbonílico e a dois ligantes do tipo óxido por ligações duplas. As cargas negativas provenientes de funções amidas são neutralizadas por dois íons amônio. Os comprimentos de ligação são 2,167(3) Å para V(1)-N(imina), 2,046(3) Å para V(1)-N(amida), 1,909(3) Å para V(1)-O(fenolato) Å e 1,626(3) Å para ambas ligações V(1)=O. No que diz respeito a V(2), os comprimentos de ligação são 2,172(3) Å para V(2)-N(imina), 2,011(2) Å para V(2)-O(carbonila), 1,877(3) Å para V(2)-O(fenolato) e 1,616(3) Å/1,646(2) Å para ligações V(2)=O. Na Figura 5, está representada a projeção estrutural do complexo de dioxidovanádio(V) sintetizado por Dragancea e colaboradores.

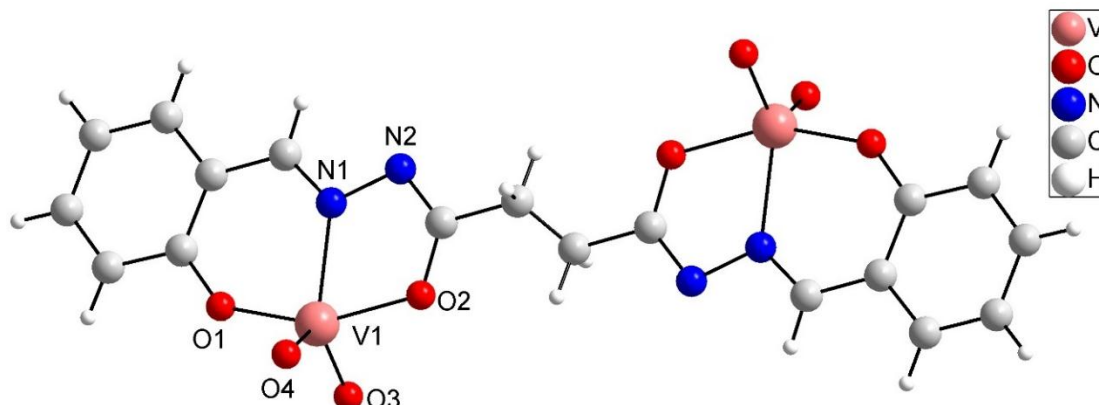
Figura 5 - Projeção estrutural do complexo de dioxovanádio(V) sintetizado por Dragancea e colaboradores. Os contraíons e água de cristalização foram omitidos para melhor visualização



Fonte: Adaptação de Dragancea e colaboradores (2016) [23].

Kurbah e colaboradores [24] reportaram em 2018 um complexo dinuclear de dioxovanádio (VO_2), cujos centros metálicos estão coordenados a base de *Schiff* bis-azometina quelante tridentada tipo O,N,O derivada de dihidrazida succínica e 2-hidroxibenzaldeído. Ambos centros metálicos apresentam esferas de coordenação idênticas. O centro metálico é uma espécie dioxovanádio(V), com estado de oxidação 5+, geometria piramidal quadrática distorcida e esfera de coordenação NO_4 , ou seja, está coordenado a nitrogênio imínico, a oxigênio fenolato, a oxigênio carbonílico e a dois ligantes do tipo óxido por ligação dupla. Devido à desprotonação dos dois grupos hidrazida, as cargas negativas são estabilizadas pela presença de íons trietilamônio. As distâncias entre vanádio e oxigênio fenólico, nitrogênio imínico, oxigênio enolato e ligantes do tipo óxido são, respectivamente, 1,878(2) Å, 2,126(2) Å, 1,968(2) Å, 1,613(2) Å/1,594(3) Å. Nesse trabalho, estudos empregando espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV/Vis do complexo mostraram que tal complexo possui atividade catalítica mimética ao sítio ativo da enzima catecol oxidase em ensaio de oxidação de 3,5-di-tert-butilcatecol a 3,5-di-tert-butil-o-benzoquinona. A Figura 6 mostra a projeção estrutural do complexo de dioxovanádio(V) sintetizado por Kurbah e colaboradores.

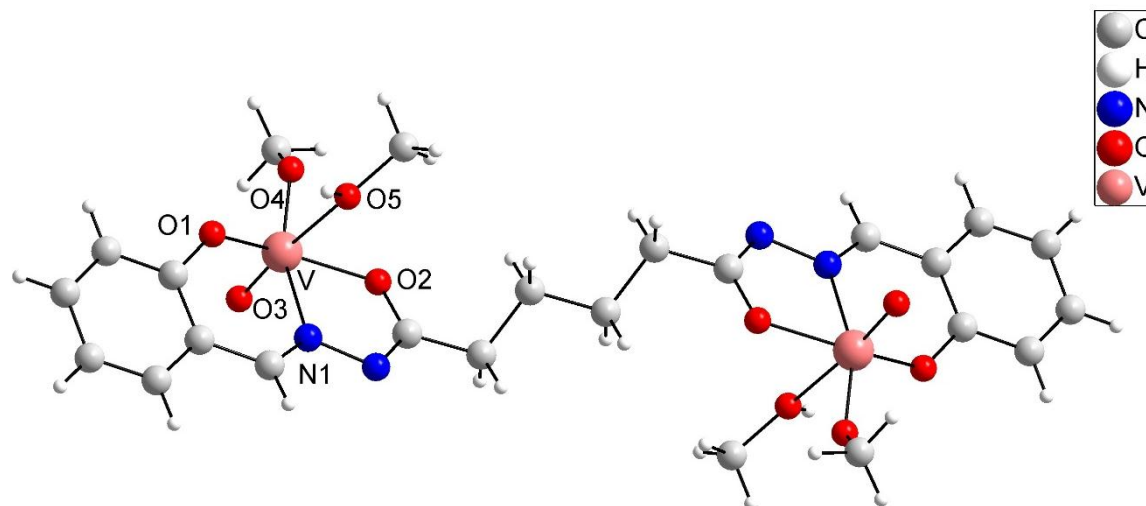
Figura 6 - Projeção estrutural do complexo de dioxidovanádio(V) sintetizado por Kurbah e colaboradores. Os contraíons e água de cristalização foram omitidos para melhor visualização



Fonte: Adaptação de Kurbah e colaboradores (2018) [24].

Noei-Hootkani e colaboradores [25], em 2017, sintetizaram uma base de *Schiff* bis-azometina quelante tridentada derivada de dihidrazida adípica e 2-hidroxi-benzaldeído. Pelo fato do ligante possuir duas cavidades quelantes tipo O,N,O, os autores complexaram dois centros metálicos de oxidovanádio(V), gerando um complexo dinuclear. Os dois centros metálicos, idênticos, apresentam estado de oxidação 5+ e apresentam geometria octaédrica distorcida. Possuem esfera de coordenação tipo NO5, estando coordenados a um nitrogênio imínico, um oxigênio carbonílico, um oxigênio fenolato, a um ligante do tipo óxido por ligação dupla e a dois oxigênios, um de ligante metóxido e outro de ligante metanol. Os nitrogênios das funções amida estão desprotonados, indicando que o centro metálico apresenta estado de oxidação 5+. Os comprimentos de ligação são V-N(imina), 2,1281(13) Å; V-O(fenolato), 1,8498(11) Å; V-O(carbonila), 1,9584(11) Å; V=O, 1,5858(12) Å; V-O(metanol desprotonado), 1,7704(11) Å e V-O(metanol protonado), 2,3047(11) Å. A estrutura do complexo foi otimizada por meio de *DFT*. A projeção estrutural do complexo de oxidovanádio(V) sintetizado por Noei-Hootkani e colaboradores está na Figura 7.

Figura 7 - Projeção estrutural do complexo de oxidovanádio(V) sintetizado por Noei-Hootkani e colaboradores. Os solvatos de cristalização foram omitidos para melhor visualização

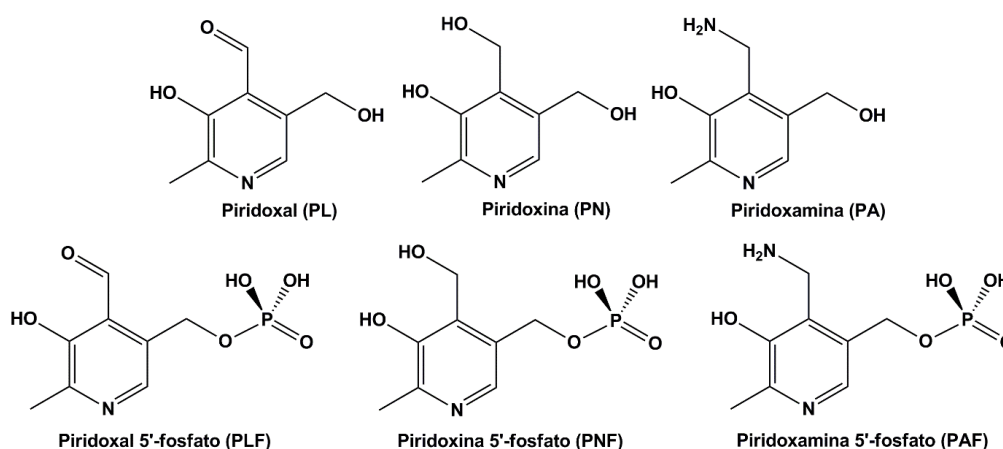


Fonte: Adaptação de Noei-Hootkani e colaboradores (2017) [25].

3.3 PIRIDOXAL

3-Hidróxi-5-(hidroximetil)-2-metilisonicotinaldeído, denominado piridoxal (PL), é um dos seis compostos estruturalmente semelhantes, com atividade vitamínica, que compõem o grupo denominado vitamina B6. Os demais são: piridoxina (PN), piridoxamina (PM), piridoxal 5'-fosfato (PLF), piridoxina 5'-fosfato (PNF) e piridoxamina 5'-fosfato (PMF) [26]. As estruturas do piridoxal e dos demais compostos do grupo vitamina B6 estão demonstradas na Figura 8. Dos compostos citados, a mais importante biologicamente é o piridoxal 5'-fosfato, cujos mecanismos reacionais foram estudados no início dos anos cinquenta por Metzler e colaboradores [27-29] e também por Braunstein [30]. O piridoxal 5'-fosfato é encontrado em diversas reações de metabolismo de aminoácidos e em catálise de reações biologicamente importantes, como transaminação, descarboxilação, racemização, condensação aldólica, α,β -eliminação e β,γ -eliminação de aminoácidos [31].

Figura 8 - Estruturas do piridoxal e dos demais compostos do grupo vitamina B6



Fonte: Elaboração do autor.

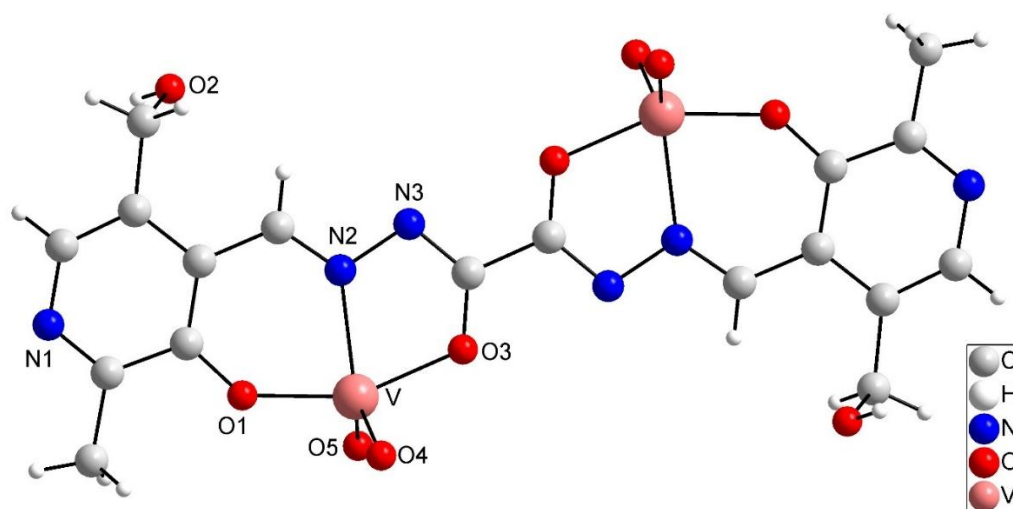
Na síntese e estudo de compostos de coordenação, o piridoxal apresenta grande versatilidade estrutural e reacional, reagindo facilmente com aminas primárias levando à formação de mono e bis-azometinas, objetos de relevantes estudos [32]. Piridoxal apresenta sítios de coordenação com diferentes classificações segundo teoria *HSAB* de Pearson [33]: oxigênio fenólico e oxigênio carbonílico, sítios duros, e nitrogênio piridínico, um sítio intermediário/duro. Esses heteroátomos, em grande número, funcionam como aceptores e doadores de elétrons para ligações de hidrogênio, permitindo maior número de interações com substratos e outras moléculas por esse tipo de ligação. Para reações de condensação ou como ligante, o piridoxal é utilizado frequentemente na forma de cloridrato, pois, como base livre, é instável e reage de forma rápida e irreversível [32].

Em 2017, Siqueira e colaboradores [34] sintetizaram uma base de *Schiff* quelante bis-azometina derivada de cloridrato de piridoxal e dihidrazida oxálica contendo duas cavidades quelantes tridentadas, cada uma possuindo como sítios de coordenação: oxigênio fenólico, nitrogênio imínico e oxigênio carbonílico. Devido à habilidade da molécula de ligante em coordenar-se a dois centros metálicos de vanádio, foi sintetizado um complexo dinuclear de dioxidovanádio(V). O centro metálico possui esfera de coordenação com geometria bipirâmide trigonal distorcida tipo NO_4 e estado de oxidação 5+.

O ligante possui as funções amida desprotonadas, indicando que trata-se de um ânion complexo divalente, nesse caso, estabilizado por dois íons originados da protonação de duas moléculas de 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU). Os nitrogênios dos anéis encontram-se desprotonados. Os comprimentos de ligação são 2,146(3) Å para V-N(imina), 1,923(3) para V-O(fenolato), 1,979(3) Å para V-O(enolato) e 1,618(3) Å/1,638(3) Å para as duas ligações V=O.

O complexo dinuclear em questão teve sua capacidade de inibir enzimas proteína tirosina fosfatase (*PTP*, do inglês *protein tyrosine phosphatases*) avaliada, apresentando inibição de menos do que 40% da inibição enzimática, caracterizando uma baixa inibição da atividade dessas enzimas. A Figura 9 mostra a projeção estrutural do complexo de dioxidovanádio(V) sintetizado por Siqueira e colaboradores.

Figura 9 - Projeção estrutural do complexo de dioxidovanádio(V) sintetizado por Siqueira e colaboradores. Os contraíons foram omitidos para melhor visualização



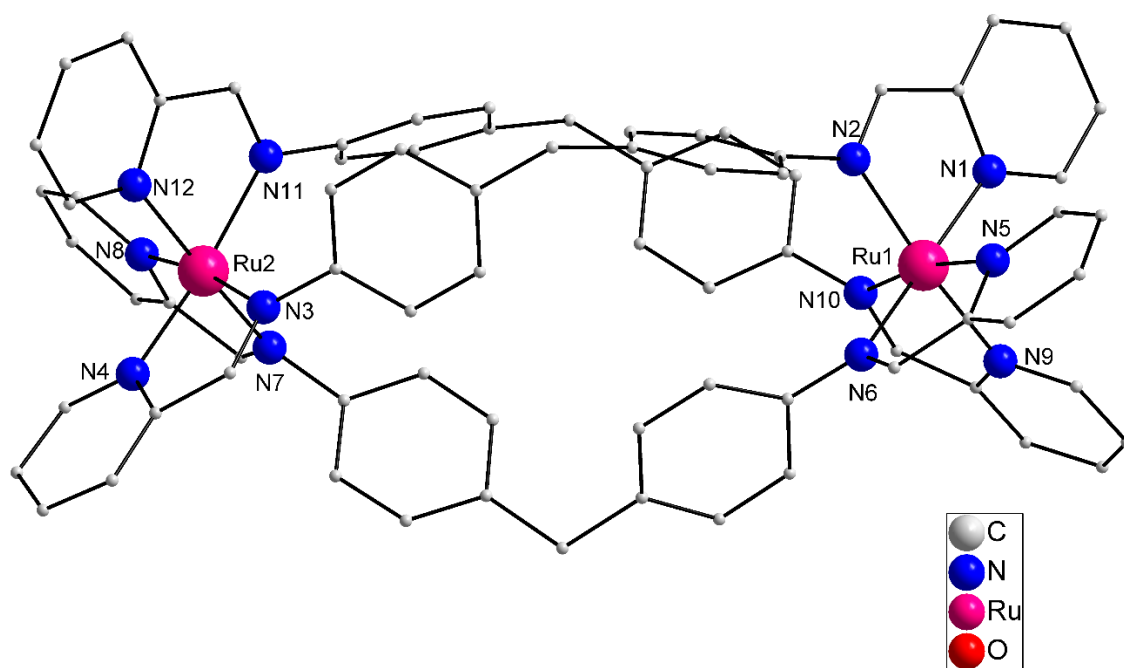
Fonte: Adaptação de Siqueira e colaboradores (2017) [34].

3.4 ARQUITETURA DE AUTOASSOCIAÇÃO: COMPOSTOS HELICOIDAIS E TIPO GRADE

Processos sintéticos envolvendo arquitetura de autoassociação são um dos principais objetos de estudo da química supramolecular. Esses processos levam à formação de moléculas e materiais que apresentam capacidades sensoriais [35], magnéticas [36], ópticas [37] e catalíticas [38] incomuns. Processos de autoassociação levam à formação de compostos com arquiteturas bem-definidas e estáveis de maneira direta e espontânea [39]. Dentre as estruturas formadas por processos de autoassociação, podem-se citar as helicoidais [40], as mesocoidais [41], as cilíndricas [42], tipo prateleira (*rack-type*) [43], tipo escada (*ladder-type*) [44] e tipo grade (*grid-type*) [45].

A Figura 10 mostra a projeção estrutural de um complexo de rutênio(III) helicoidal de tripla hélice. As hélices, ligante base de *Schiff* com duas cavidades bidentadas derivado de 4,4'-metilenodianilina e 2-piridinacarboxaldeído, formam uma estrutura helicoidal ao se coordenarem com centros metálicos de rutênio(III) [40].

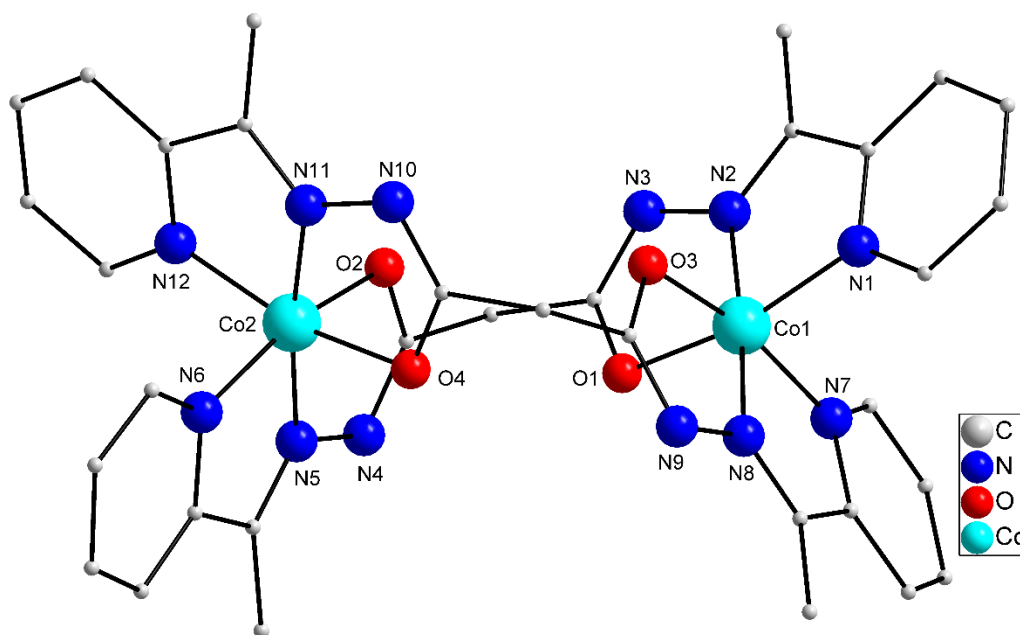
Figura 10 – Projeção estrutural de complexo de rutênio(III) helicoidal de tripla hélice. Os átomos de hidrogênio, contraíons e solvatos de cristalização foram omitidos para melhor visualização



Fonte: Adaptação de Pascu e colaboradores [40].

A projeção estrutural de um exemplo de complexo mesocoidal de cobalto(III) está mostrado na Figura 11. Nesse complexo mesocoidal, duas moléculas de ligante base de *Schiff* derivado de 2-acetilpiridina e dihidrazida de ácido malônico se coordenam lateralmente a dois centros metálicos de cobalto(III) [41].

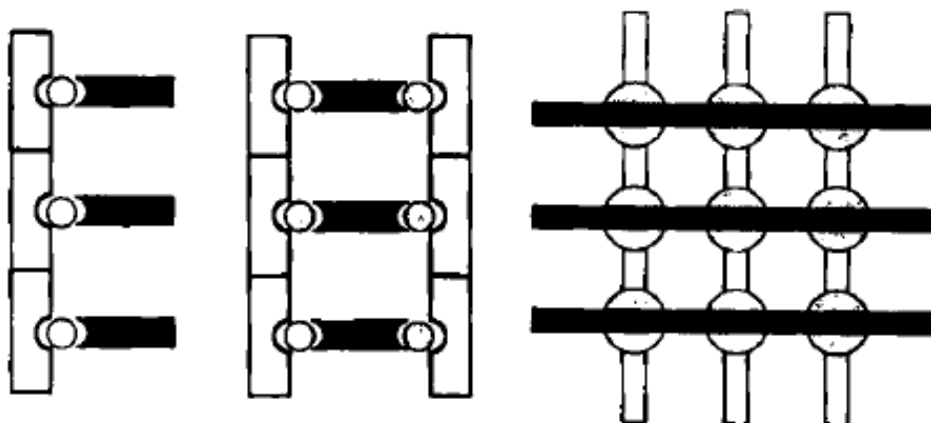
Figura 11 – Projeção estrutural de complexo de cobalto(III) mesocoidal. Os átomos de hidrogênio, contraíons e solvatos de cristalização foram omitidos para melhor visualização



Fonte: Adaptação de Eshkourfu e colaboradores [41].

A representação esquemática mostrando as diferenças entre complexos tipo prateleira, tipo escada e tipo grade está na Figura 12

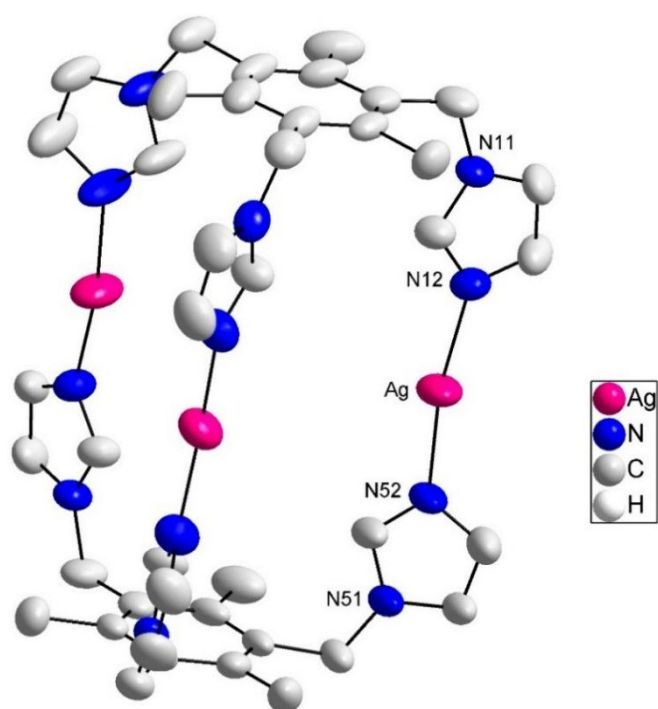
Figura 12 - Representação esquemática de arquiteturas de autoassociação tipo prateleira (à esquerda), tipo escada (ao centro) e tipo grade (à direita). Retângulos brancos e pretos representam moléculas de ligante enquanto esferas representam centros metálicos



Fonte: Adaptação de Hanan e colaboradores (1996) [46].

A projeção estrutural de um exemplo de complexo cilíndrico obtido de ligante tripodal derivado de 1,3,5-tris(bromometil)-2,4,6-trimetilbenzeno e imidazol contendo três centros metálicos de prata(I) [47] está mostrado na Figura 13. Nesse complexo, sítios de coordenação nas três extremidades de duas moléculas de ligante tripodal se coordenam a centros metálicos de prata(I), formando a estrutura cilíndrica.

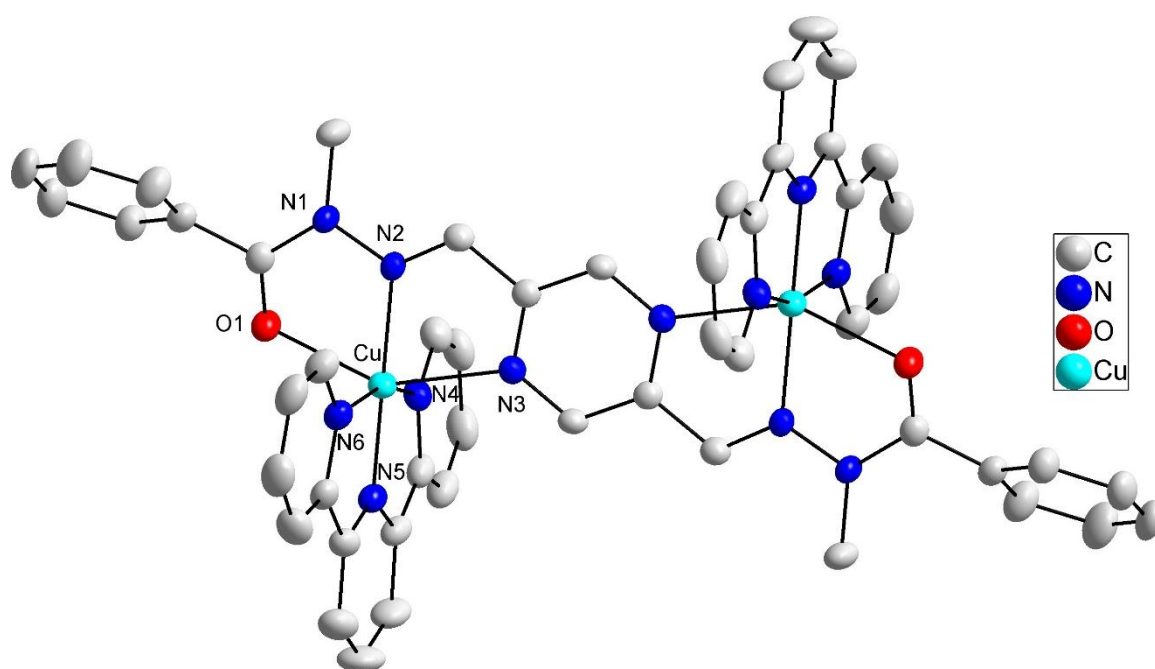
Figura 13 – Projeção estrutural de complexo cilíndrico derivado de ligante tripodal contendo três centros metálicos de prata(I). Os átomos de hidrogênio e contraíons foram omitidos para melhor visualização



Fonte: Adaptação de Sun e colaboradores (2001) [47].

A projeção estrutural de um exemplo de complexo de cobre(II) tipo prateleira está mostrado na Figura 14. Tal complexo é constituído por uma molécula de ligante derivado de pirazina-2,5-dicarboxaldeído e benzoil-N-metil-hidrazida contendo duas cavidades quelantes tridentadas. Dois centros metálicos de cobre(II) se coordenam a esse ligante. Cada centro metálico está coordenado ao ligante central e a uma molécula de terpiridina de forma a estabilizar a esfera de coordenação. As unidades terpiridina estão em posições opostas em relação ao ligante central (prateleira antiparalela) [48].

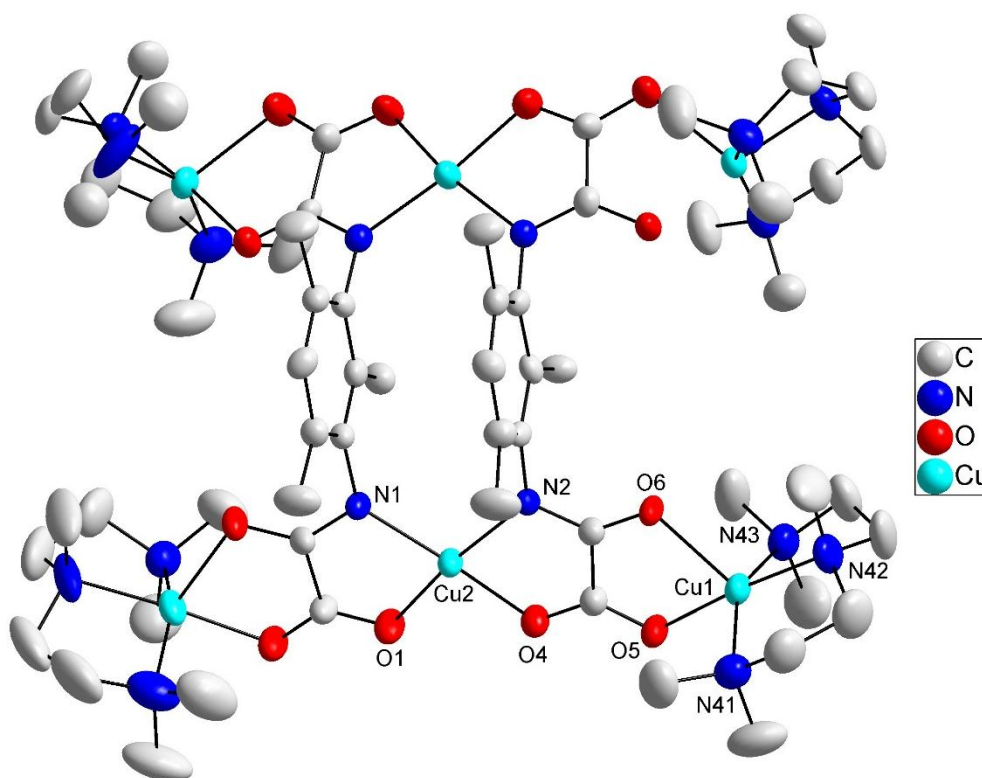
Figura 14 – Projeção estrutural de complexo de cobre(II) tipo prateleira antiparalela. Os átomos de hidrogênio, contraíons e solvatos de cristalização foram omitidos para melhor visualização



Fonte: Adaptação de Ramírez e colaboradores (2009) [48].

A projeção estrutural de um exemplo de complexo de cobre(II) tipo escada é mostrada na Figura 15. Tal complexo [2 x 2] contém duas unidades trinucleares de cobre(II) interligadas por dois espaçadores *m*-fenileno trissubstituídos com grupos metila [49].

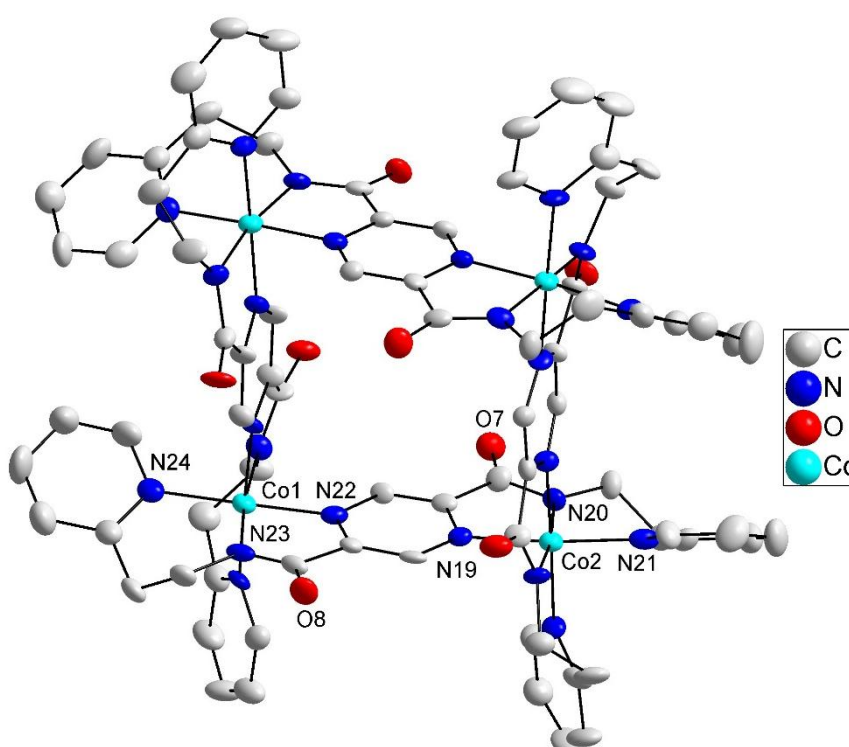
Figura 15 – Projeção estrutural de complexo de cobre(II) tipo escada. Os átomos de hidrogênio, contraíons e água de cristalização foram omitidos para melhor visualização



Fonte: Adaptação de Pardo e colaboradores (2007) [49].

A projeção estrutural de um complexo de cobalto(III) tipo grade [2 x 2] está mostrado na Figura 16. Nesse complexo, quatro moléculas de um ligante derivado de pirazina-2,5-dicarboxilato e 2-(2-aminoetil)piridina contendo duas funções amida se auto-organizam ao complexarem com centros metálicos de cobalto(III), formando um complexo tipo grade quadrado [2 x 2] [45].

Figura 16 – Projeção estrutural de complexo de cobalto(III) tipo grade [2 x 2]. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização

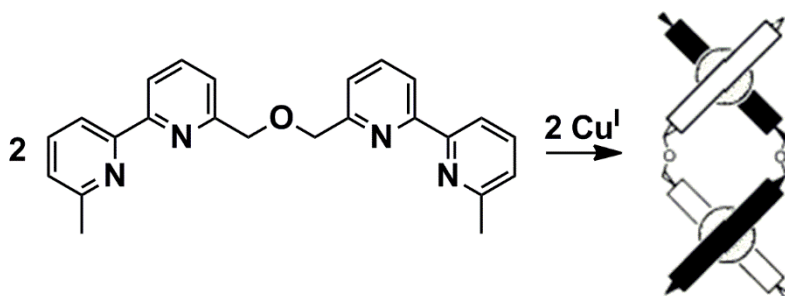


Fonte: Hausman e colaboradores (2004) [45].

Dentre as arquiteturas de autoassociação, destacam-se pelo número de estudos as estruturas helicoidais artificiais, ou helicoides, compostos metalosupramoleculares baseados em estruturas com arranjos helicoidais naturais, como α -amilose e o ácido desoxirribonucleico (*DNA*) [50, 51]. Essa arquitetura de autoassociação envolve hélices que se cruzam entre si, formando os helicoides. Compostos helicoidais são importantes como modelos para compreensão de processos de autoassociação na química supramolecular e são sintetizados para avaliação como diferentes biomiméticos. [50, 52]

O termo “helicoidal” teve seu primeiro relato na química de autoassociação em 1987, em um trabalho publicado por J.-M. Lehn e colaboradores [53]. Em tal trabalho, foi reportado que ligantes orgânicos tipo poli(2,2-bipiridina) apresentaram uma forma helicoidal de dupla hélice ao serem complexados com centros metálicos de Cobre(I). A representação da estrutura helicoidal sintetizada por J.-M. Lehn e colaboradores está mostrada na Figura 17.

Figura 17 - Representação da estrutura helicoidal sintetizada por J.-M. Lehn e colaboradores



Fonte: Adaptação de Lehn e colaboradores (1987) [53].

Na química supramolecular, a helicidade pode ser gerada por restrições conformacionais em macromoléculas, ligações de hidrogênio intra/intermoleculares, interação entre anéis aromáticos ou por coordenação a centros metálicos, sendo essa última a mais estudada. [51,54]. Quando bases de *Schiff* bidentadas ou tridentadas com espaçamento orgânico etileno são utilizados, as moléculas de hélice sobre um mesmo centro metálico possuem ângulo ideal de 90° entre si [55].

Na síntese de complexos helicoidais, as estruturas formadas dependem do ligante empregado, dos centros metálicos, da ocorrência de interações não-covalentes e, em alguns casos, de utilização de *templates* ou de condições de síntese mais específicas [51]. No que diz respeito aos centros metálicos, esses possuem características úteis para esse processo, tais como: diferenças de número de coordenação, geometria e estequiometria preferenciais para cada metal; formação de ligações com diferentes labilidades e forças, bem como diferentes afinidades com sítios de coordenação dependendo da natureza do metal. Por sua vez, os ligantes necessitam características que propiciem esse processo de autoassociação. Ligantes

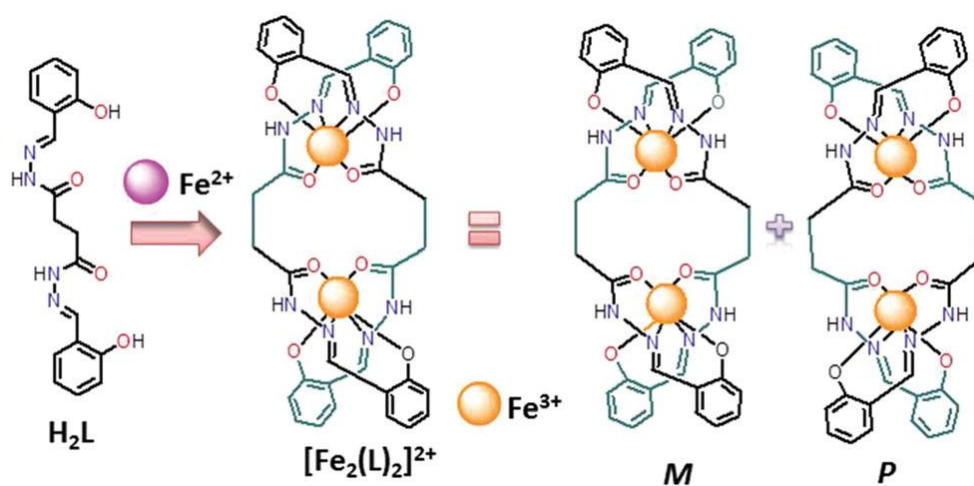
devem possuir diversos sítios de coordenação ao longo da molécula, ou seja, ligantes multidentados que permitam o reconhecimento e coordenação de centros metálicos. Devem possuir espaçadores orgânicos que impeçam a coordenação de diversos sítios da mesma hélice a um único centro metálico e devem possuir flexibilidade, ou seja, que permitam a rotação da hélice sobre os centros metálicos de maneira a formar a estrutura helicoidal final [52].

De uma forma geral, ligantes bidentados formam sistemas helicoidais de dupla hélice com centros metálicos tetraédricos e de tripla hélice com centros octaédricos. Já no caso de ligantes tridentados, há a formação de sistema de dupla hélice com centros octaédricos e de tripla hélice com centros hábeis a ter maior número de coordenação, como lantanídeos. As estruturas helicoidais de dupla hélice e as de tripla hélice são as mais reportadas [51].

Diversos mecanismos favorecem esses processos de autoassociação e posterior cristalização, tais como interações não-covalentes tipo π - π entre anéis aromáticos da mesma estrutura autoassociada, sendo, portanto, intra-helicoidal; processo de cooperatividade, similar aos encontrados em processos biológicos, em que a coordenação do primeiro cátion favorece as coordenações subsequentes; processo de autorreconhecimento, em que há a preferência, em uma mistura de ligantes, pela formação de estruturas helicoidais com hélices iguais, preferencialmente não-poliméricas [39,56]. Estruturas helicoidais apresentam isomeria. Tais estruturas são diferentes isômeros de acordo com o sentido da helicidade formada. Caso o sentido da helicidade seja horário (*right-handed*), a isomeria é denominada *P (plus)* e, caso o sentido da helicidade seja anti-horário (*left-handed*), a isomeria é denominada *M (minus)* [56].

A Figura 18 mostra os isômeros *M* e *P* de um complexo helicoidal de ferro(III) de dupla hélice conetendo um ligante base de *Schiff* derivado de dihidrazida succínica e aldeído salicílico sintetizado por Adhikary, Jena e Konar [57]

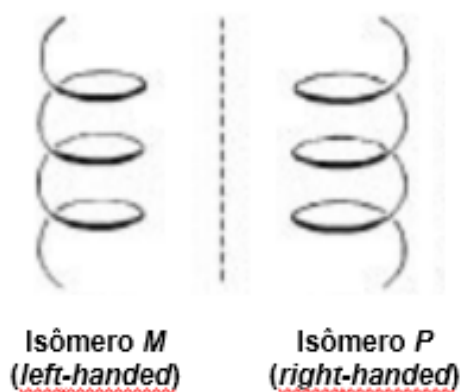
Figura 18 - Isômeros *M* e *P* de um complexo helicoidal de ferro(III) de dupla hélice com ligante base de *Schiff* derivado de dihidrazida succínica e aldeído salicílico



Fonte: Adhikary, Jena e Konar (2015) [57].

O esquema mostrando relação entre o sentido da helicidade e a isomeria está mostrado na Figura 19.

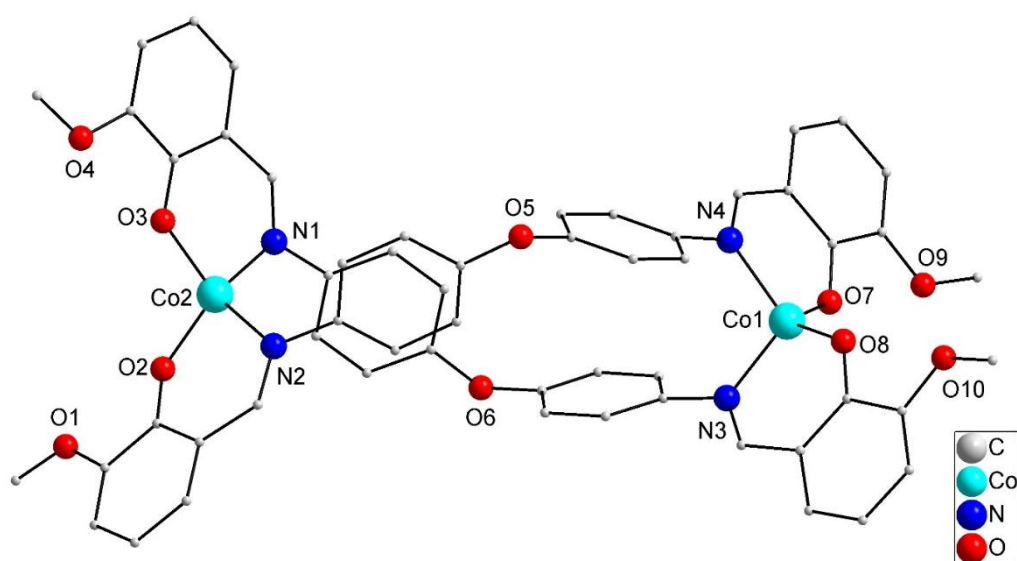
Figura 19 - Esquema da relação entre sentido da helicidade e isomeria



Fonte: Machado e colaboradores (2001) [56].

Cucos e colaboradores [58] publicaram trabalho em 2014 relatando um complexo dinuclear helicoidal de dupla hélice de cobalto. Há dois centros metálicos coordenados a uma base de *Schiff* quelante bis-azometina derivada de bis(4-aminofenil)eter e *o*-vanilina tipo NO, com sítios de coordenação nitrogênio imínico e oxigênio fenolato. Os centros metálicos possuem estado de oxidação 2+, geometria tetraédrica distorcida e esfera de coordenação N₂O₂. Além disso, o complexo possui isomeria *M* (*left-handed*). Para Co(1), os comprimentos de ligação são 1,891(3) Å e 1,890(2) Å para ligações com sítios oxigênio fenolato e, para ligações com sítios nitrogênio imínico, são 1,985(3) Å e 1,996(3) Å. Já no caso de Co(2), o comprimento é 1,898(2) Å para ambas ligações com sítios oxigênio fenolato e, para ligações com sítios nitrogênio imínico, são 1,989(3) Å e 1,990(3) Å. A distância intramolecular entre os centros metálicos de cobalto(II) é 11,59 Å. As propriedades magnéticas desse composto foram estudadas. Medidas de susceptibilidade magnética mostram que a magnetização tem relaxação lenta em aplicação de campo fraco. Figura 20 mostra a projeção estrutural do complexo helicoidal de cobalto(II) sintetizado por Cucos e colaboradores.

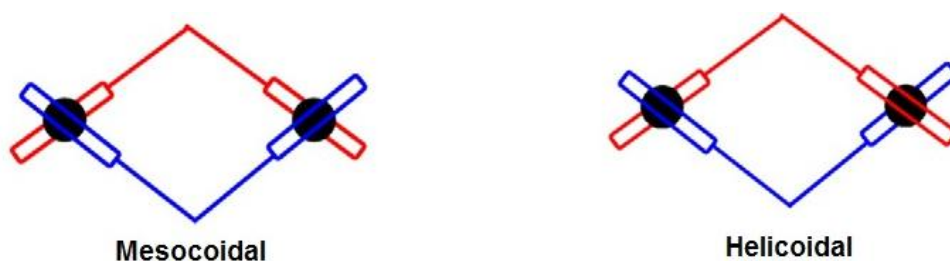
Figura 20 - Projeção estrutural do complexo helicoidal de cobalto(II) sintetizado por Cucos e colaboradores. Os átomos de hidrogênio e os solvatos de cristalização foram omitidos para melhor visualização



Fonte: Adaptação de Cucos e colaboradores (2014) [58].

Outra possibilidade em processos de autoassociação na síntese de complexos é a formação de estruturas meso-helicoidais, também denominadas mesocoidais [59,60]. Nesse tipo de estrutura, não há entrelaçamento entre as hélices, as quais estão coordenadas lateralmente ao centro metálico. A Figura 21 mostra as diferenças de como as hélices se coordenam com centros metálicos em complexos mesocoidais e em helicoidais.

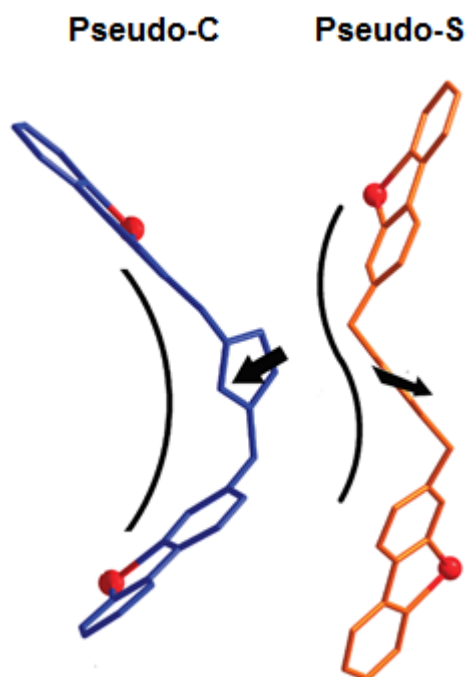
Figura 21 - Diferenças de como as hélices se coordenam com centros metálicos em complexos mesocoidais e helicoidais



Fonte: Adaptação de Wu e colaboradores (2014) [59].

Outra diferença está no modo como os ligantes se organizam no espaço. Em complexos helicoidais, o ligante adota uma conformação de “Pseudo-S”, enquanto que, em complexos mesocoidais, o ligante adota uma conformação de “Pseudo-C” [61]. As conformações “Pseudo-S” e “Pseudo-C” de uma molécula de ligante estão mostradas na Figura 22.

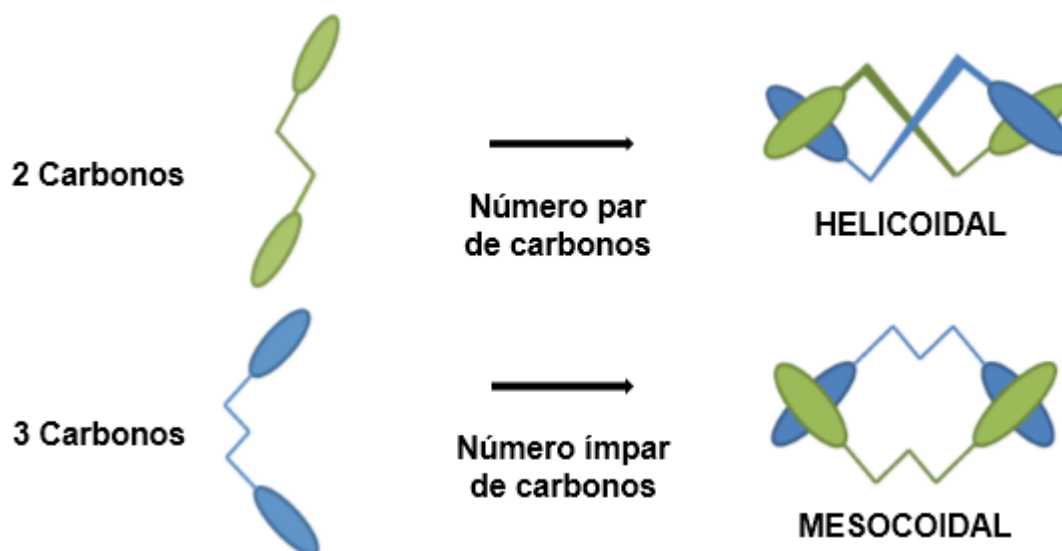
Figura 22 - Conformações “Pseudo-C” e “Pseudo-S” de uma molécula de ligante



Fonte: Adaptação de Cui e colaboradores (2012) [61].

A preferência espontânea por uma delas é difícil de prever [62]. Para tanto, M. Albrecht criou uma regra empírica, a regra “par-ímpar”, a partir de estudo com ligantes contendo dois grupos catecol. Em ligantes contendo espaçamentos com números pares de carbono, a estrutura tem uma preferência termodinâmica a ser helicoidal. Já no caso de espaçamentos orgânicos com números ímpares de átomos de carbono, a preferência termodinâmica é por uma estrutura mesocoidal [59,62]. O espaçamento orgânico influencia diretamente na estrutura formada pela quiralidade e flexibilidade desse. Há uma tendência de haver estruturas helicoidais com ligantes flexíveis hábeis de rotacionar e, com ligantes com espaçamentos menos flexíveis, há uma tendência de haver estruturas mesocoidais [55]. A Figura 23 esquematiza a relação entre o número de átomos de carbono no espaçador orgânico e a estrutura formada.

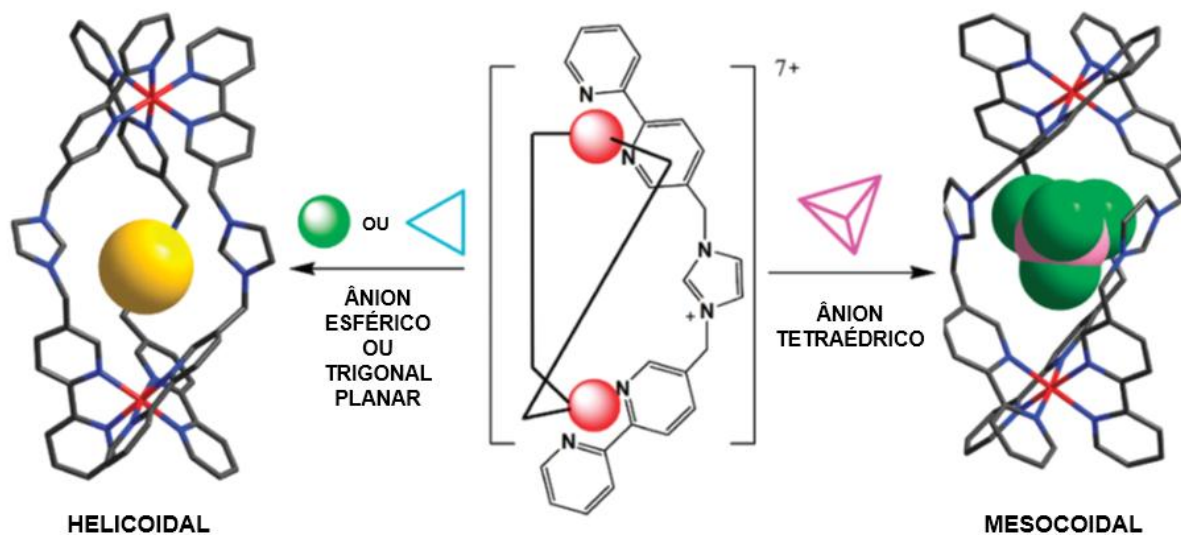
Figura 23 - Relação entre o número de átomos de carbono no espaçador orgânico e a estrutura formada



Fonte: Lemus e colaboradores (2018) [63].

Outras variáveis desse processo são o impedimento estérico das unidades aromáticas empregadas [55] e o ânion utilizado nos processos de complexação e cristalização. Ânions menores com geometrias esféricas ou trigonal planares, como halogênios e nitrato, favorecem a formação de complexos helicoidais, enquanto ânions maiores e tetraédricos, como perclorato, favorecem complexos mesocoidais [61]. A relação entre o ânion utilizado e a estrutura formada em complexos com um ligante derivado de 5-(bromometil)-2,2-bipiridina e imidazol está esquematizada na Figura 24.

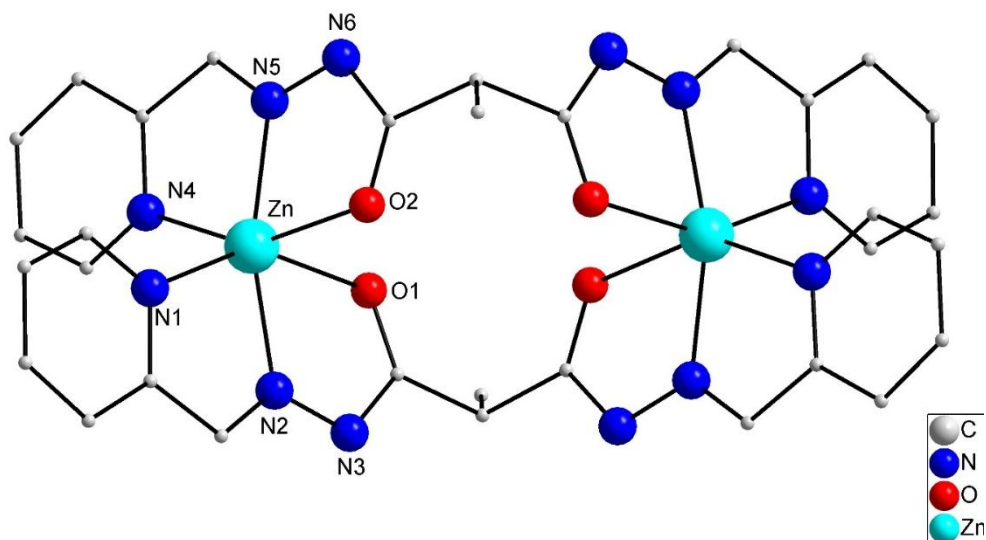
Figura 24 - Relação entre o ânion utilizado e a estrutura formada em complexos com um ligante derivado de 5-(bromometil)-2,2-bipiridina e imidazol



Fonte: Adaptação de Cui e colaboradores (2012) [61].

Wu e colaboradores [59], em 2013, reportaram a síntese de um complexo dinuclear mesocoidal de dupla hélice de zinco com ligante base de *Schiff* quelante bis-azometina tipo N,N,O derivada de dihidrazida malônica substituída e 2-piridinacarboxaldeído. Os centros metálicos são semelhantes: possuem geometria octaédrica, estado de oxidação 2+ e esfera de coordenação N₄O₂, estando coordenados a dois sítios nitrogênio piridinico, dois sítios nitrogênio imínico e a dois sítios oxigênio fenolato. Os comprimentos de ligação entre centro metálico e sítios de coordenação são idênticos para ambos centros metálicos. O comprimento de ligação Zn-O1 é 2,293(4) Å e Zn-O2, 2,170(4) Å. Os comprimentos entre Zn e os sítios de nitrogênio variam de 2,068(4) a 2,151(5) Å. A distância intramolecular entre os centros metálicos é de 6,374 Å. Foram investigadas as propriedades de fluorescência do complexo, o qual apresentou fluorescência devido à banda $\pi^* \rightarrow \pi$ em 530 nm ao ser excitado em 400 nm. A fluorescência decaiu com a adição de titulação de ácido acético ou ácido p-toluenosulfônico em solução do complexo. A projeção estrutural do complexo mesocoidal de zinco(II) sintetizado por Wu e colaboradores está mostrada na Figura 25.

Figura 25 - Projeção estrutural do complexo mesocoidal de zinco(II) sintetizado por Wu e colaboradores. Os contraíons e água de cristalização foram omitidos para melhor visualização

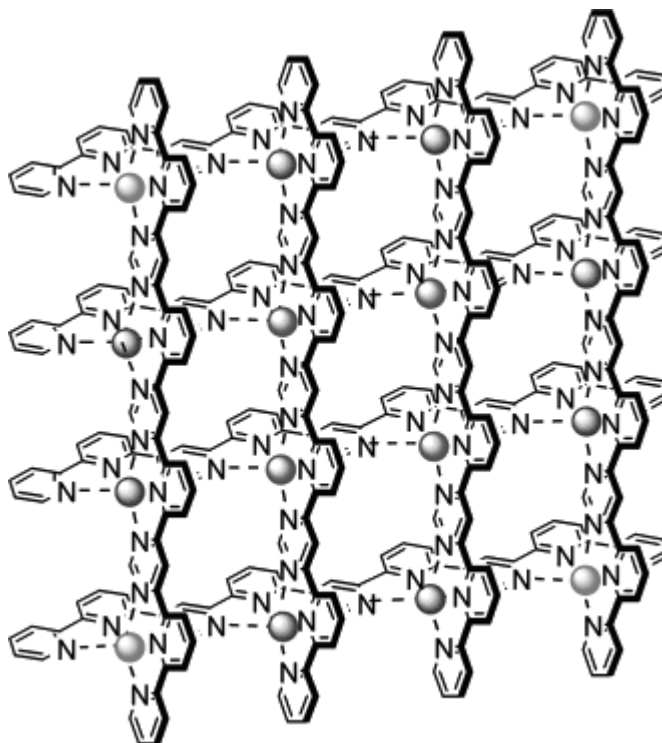


Fonte: Adaptação de Wu e colaboradores (2014) [59].

Em trabalho publicado em 2009, Zhang e Dolphin reportaram a síntese e comprovação da coexistência de complexos helicoidais e mesocoidais de tripla hélice da mesma combinação ligante/complexo, sendo obtidos e isolados da mesma reação [62, 64].

Outra arquitetura formada por processos de autoassociação são os complexos tipo grade (*grid-type*). A Figura 26 mostra um exemplo de complexo tipo grade contendo dezesseis centros metálicos octaédricos de chumbo(II) coordenados às cavidades de unidades terpiridina.

Figura 26 - Exemplo de um complexo tipo grade contendo 16 centros metálicos octaédricos de chumbo(II) coordenados a cavidades de unidades terpiridina



Fonte: Barboiu e colaboradores (2003) [65].

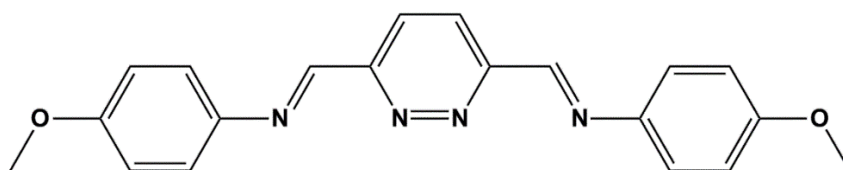
Em estruturas tipo grade (*grid-type*), os íons metálicos e moléculas de ligante se combinam em arranjos tetraméricos ou com maior número de centros metálicos, possuindo arranjos que apresentam formas quadradas [$n \times n$] ou retangulares [$n \times m$], em que n é o número de moléculas de ligante dispostas horizontalmente e m é o número de moléculas de ligantes dispostas verticalmente.

Essas estruturas moleculares são importantes na química supramolecular pela presença de poros ou espaços vacantes, propriedades magnéticas distintas e inclusão de moléculas e de átomos ou íons hospedeiros. Estruturas com valência mista e poliméricas são bibliograficamente escassas devido à maior dificuldade sintética e maior complexidade estrutural. Assim como as estruturas helicoidais, a formação desse tipo de estrutura depende dos metais, que devem ser hábeis a interagirem com os ligantes escolhidos para a síntese e seus sítios disponíveis, que ditam a dimensionalidade da estrutura. Ao contrário das hélices em sistemas helicoidais e

mesocoidais, os ligantes devem ter alta rigidez estrutural como principal característica [46, 66 - 68]. Além disso, os ligantes devem ser planos e com duas ou mais cavidades bidentadas ou tridentadas, levando a centros metálicos tetraédricos ou octaédricos, respectivamente [69]. Arquiteturas tipo grade com centros metálicos octaédricos apresentam uma maior gama de características químicas e físicas do que arquiteturas do mesmo tipo com centros metálicos tetraédricos [46, 70].

Um ligante base de *Schiff* derivado de 3,6-piridazinadicarbaldeído e 4-metoxianilina contendo duas cavidades bidentadas tipo N,N está mostrado na Figura 27. Esse ligante, rígido, é hábil a formar complexos tipo grade [2 x 2] [71] ao se coordenar com centros metálicos com geometria tetraédrica.

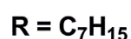
Figura 27 - Ligante base de *Schiff* derivado de 3,6-Piridazinadicarbaldeído e 4-metoxianilina contendo duas cavidades bidentadas tipo N,N



Fonte: Elaboração do autor [71]

Ligante base de *Schiff* derivado de 4,6-dihidrazino-2-heptilpiroimidina e 2-piridinacarboxaldeído contendo duas cavidades tridentadas tipo N,N,N está mostrado na Figura 28. Esse ligante é rígido e forma complexos tipo grade [2 x 2] quando coordenado a centros metálicos com geometria octaédrica [72].

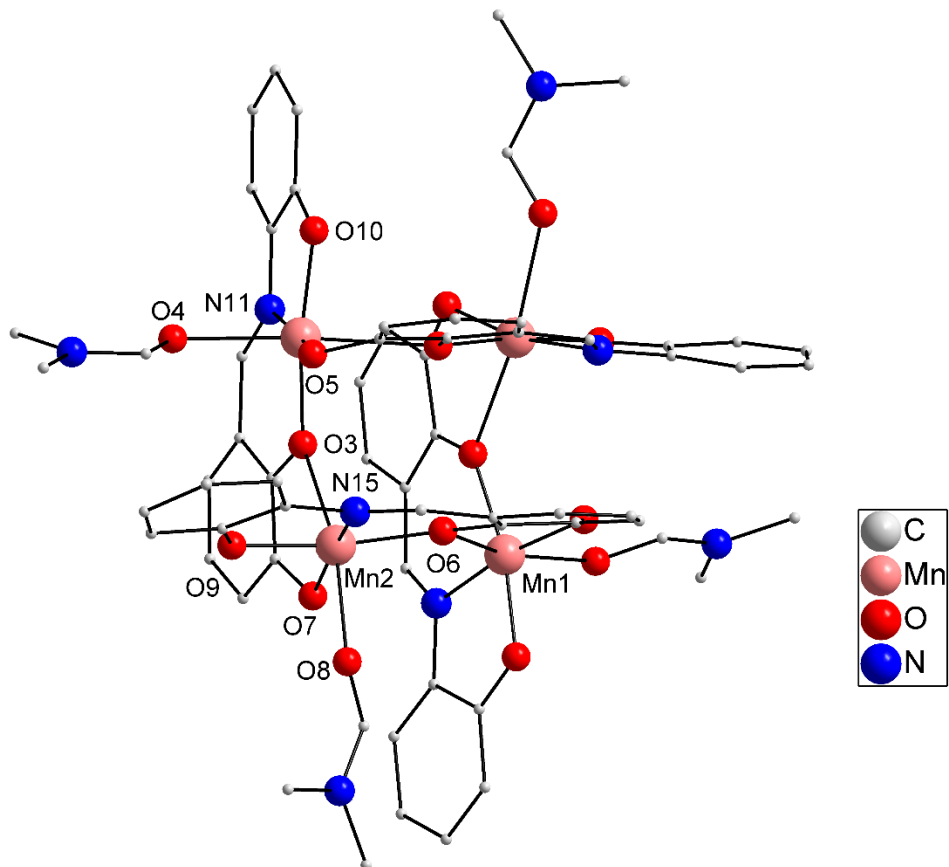
Figura 28 - Ligante base de Schiff derivado de 4,6-dihidrazino-2-heptiltiopirimidina e 2-piridinacarboxaldeído contendo duas cavidades tridentadas tipo N,N,N



Fonte: Elaboração do autor [72].

Em 2016, Konstantatos e colaboradores [73] reportaram a síntese de um complexo de manganês tipo grade quadrado [2 x 2]. Ao reagir o ligante base de *Schiff* tetradentado rígido O,N,N,O derivado de 2,3-dihidroxibenzaldeído e 2-aminofenol com quantidades equimolares de perclorato de manganês(II) hexaidratado, metal e ligante sofreram processo de autoassociação levando à formação do complexo tetranuclear *grid-type*. Os quatro centros metálicos de manganês possuem estado de oxidação 3+ e geometria octaédrica distorcida. A esfera de coordenação NO₅ é proveniente de dois sítios oxigênio fenolato (um sendo em ponte, μ -fenolato), um sítio nitrogênio imina de uma molécula de ligante, um oxigênio de uma molécula de DMF coordenada e de dois grupos oxigênio fenolato de uma segunda molécula de ligante coordenada ao mesmo centro metálico. Há dois centros metálicos cristalograficamente diferentes, Mn(1) e Mn(2). Os comprimentos de ligação para Mn(1) são 1,9145(17) Å, 1,8730(17) Å e 1,8900(18) Å para Mn(1)-O(fenolato); 2,4206(17) Å para Mn(1)-O(μ -fenolato); 2,2713(19) Å para Mn(1)-O(DMF) e 1,996(2) Å para Mn(1)-N(imina). Em Mn(2), os comprimentos de ligação são 1,8985(18) Å, 1,8847(17) Å e 1,9278(17) Å para Mn(2)-O(fenolato); 2,3669(17) para Mn(2)-O(μ -fenolato); 2,2400(18) Å para Mn(2)-O(DMF) e 2,013(2) Å para Mn(2)-N(imina). Pelos maiores comprimentos de ligações apresentados, nota-se efeito *Jahn-Teller* nos adutos Mn-O(μ -fenolato) e Mn-O(DMF) dos íons Mn(III). A Figura 29 mostra a projeção estrutural do complexo de manganês(III) sintetizado por Konstantatos e colaboradores.

Figura 29 – Projeção estrutural do complexo de manganês(III) sintetizado por Konstantatos e colaboradores. Os átomos de hidrogênios e solvatos de cristalização foram omitidos para melhor visualização



Fonte: Adaptação de Konstantatos e colaboradores (2016) [73].

3.5 INTERAÇÃO COM DNA

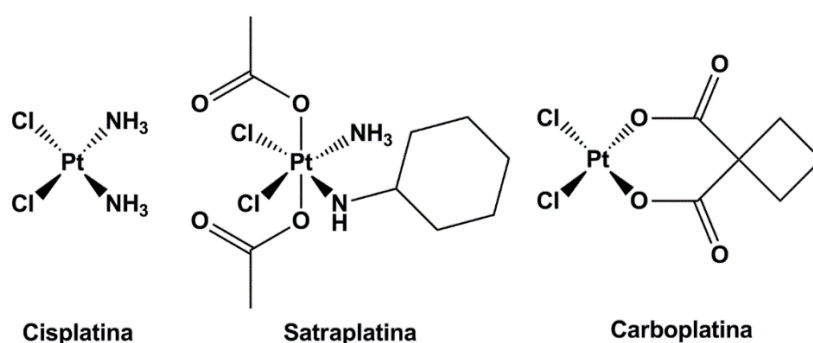
Ácido desoxirribonucleico, uma vez que é responsável pela transcrição, replicação e regulação de genes, é um alvo no estudo de drogas e pró-drogas capazes de tratar neoplasias e outras enfermidades causadas por organismos exógenos, como viroses e infecções causadas por bactérias e fungos. Cadeias de DNA apresentam bases nitrogenadas, as quais possuem diversos sítios de coordenação intermediários e duros [1,74]. Isso faz com que compostos contendo centros metálicos sejam plausíveis para formarem grandes interações DNA-molécula e, com isso, são estudados como possíveis agentes terapêuticos.

No que diz respeito às metalodrogas, a *cis*-diamindicloretoplatina(II), comumente denominada cisplatina, foi o primeiro composto derivado de platina utilizado como agente quimioterápico no tratamento de diferentes tipos de neoplasias. A cisplatina possui forte ação terapêutica contra neoplasias de testículos, ovário, cérebro e pescoço [75].

No entanto, na tentativa de diminuir os efeitos colaterais do uso da cisplatina, principalmente nefrotoxicidade, ototoxicidade e processos de reparação de célula neoplásicas, novas metalodrogas derivadas de platina tem sido desenvolvidas. Nesse contexto, metalodrogas derivadas de platina com estado de oxidação 4+ tem sido desenvolvidas mais recentemente. A mais recente e promissora, ainda em fase de estudos clínicos, é a bis(acetato)amindicloreto(ciclohexilamina)platina(IV), denominada satraplatina. Esses estudos dizem respeito ao tratamento de neoplasias de próstata, tumores sólidos em estágio avançado e células neoplásicas em processos de autoreparação após uso de cisplatina. Durante estudos clínicos, observaram-se atividade citotóxica similar a de compostos de platina(II), como carboplatina (*cis*-diamino-1,1-ciclobutanocarboxilatoplatina(II)) e menos efeitos tóxicos indesejáveis do que a cisplatina [76,77].

A satraplatina, droga de terceira geração, é administrada oralmente, uma vez que é relativamente estável em meio ácido. Trata-se de grande vantagem em relação á cisplatina, administrada de forma intravenosa. Por isso, trata-se de uma pró-droga. O centro metálico de platina tem seu estado de oxidação reduzido de 4+ para 2+ por biomoléculas, liberando os ligantes acetato coordenados axialmente e formando complexo quadrático com propriedades reativas para interação com DNA [76,77]. As estruturas da cisplatina, satraplatina e carboplatina estão mostradas na Figura 30.

Figura 30 - Estruturas da cisplatina, satraplatina e carboplatina

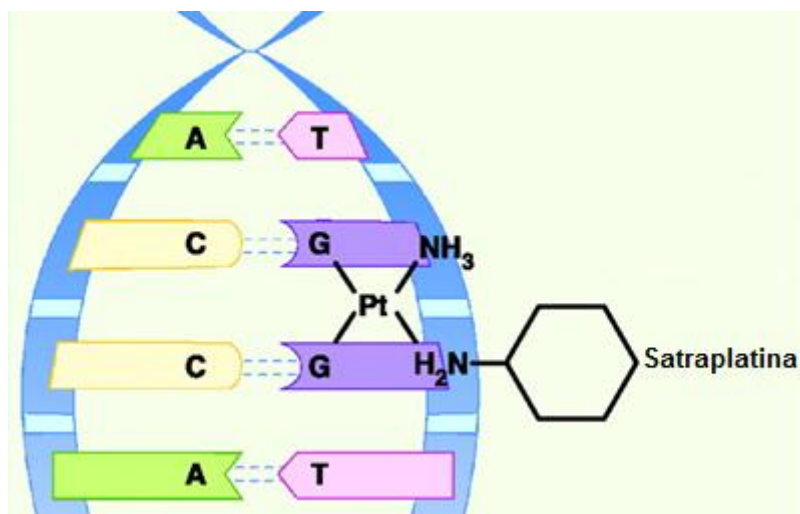


Fonte: Elaboração do autor.

Ao ser reduzida e liberar seus ligantes axiais, a satraplatina possui mecanismo similar ao da cisplatina. O complexo de platina é hidrolisado, ocorrendo a cisão de uma ou duas ligações $Pt^{II}-Cl$, levando à formação de espécies monocatiônicas ou dicatiônicas devido à solvatação e posterior hidrólise ocasionada pelo meio aquoso biológico [78]. Devido à alta labilidade dos ligantes aqua, a possibilidade de formar uma quelação com a cadeia de *DNA* e a geometria quadrática requerida para Pt^{II} , a platina interage covalentemente com dois sítios presentes nas bases nitrogenadas na cadeia do *DNA* das células tumorais. A cisplatina ligada ao *DNA* altera a conformação da cadeia devido ao impedimento estérico ocasionado pelos ligantes amin e ciclohexilamina coordenados de forma estável ao metal. Dessa forma, a satraplatina impede a transcrição e replicação do *DNA*, levando à morte celular [75].

Pelo fato da satraplatina ter diferentes ligantes estáveis, conferindo uma assimetria ao complexo, o reconhecimento por mecanismos reparadores é menor do que a da cisplatina. Essa diferença é um dos motivos pelos quais o tratamento com satraplatina ocasione menor reparação celular do que a cisplatina [76]. A Figura 31 mostra a interação entre a espécie reativa de satraplatina e bases nitrogenadas do *DNA*.

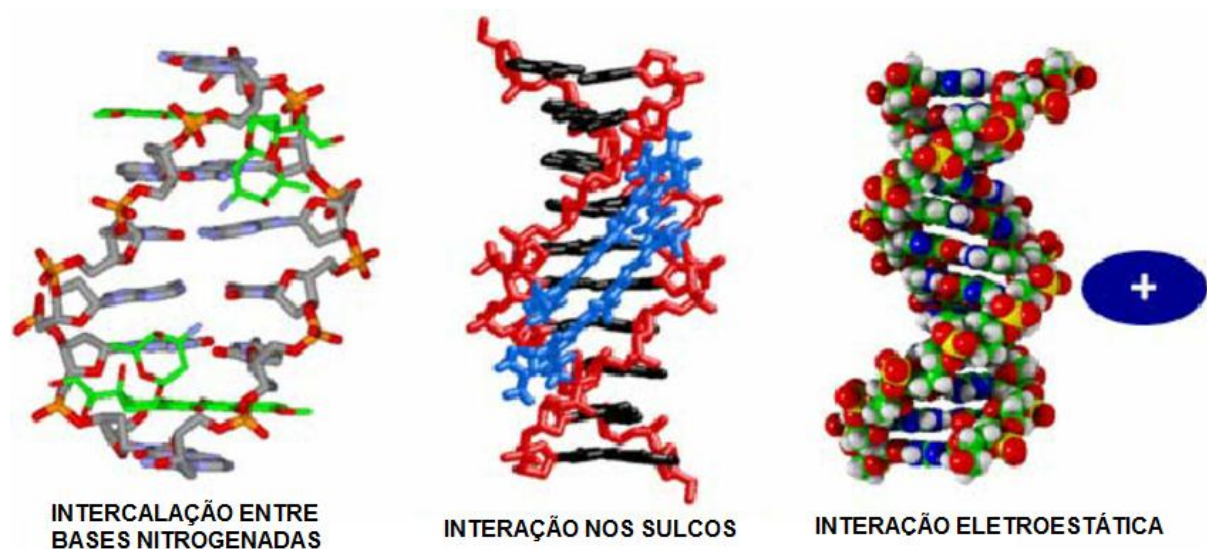
Figura 31 - Interação entre a espécie reativa de satraplatina e bases nitrogenadas do *DNA*



Fonte: Adaptação de Teicher e colaboradores (2010) [79].

Devido aos efeitos colaterais ocasionados pela cisplatina e outros compostos derivados de platina, ainda é necessário o desenvolvimento de novos compostos com atividades terapêuticas contra neoplasias, virose e infecções causadas por fungos e bactérias. Profissionais de diferentes áreas têm pesquisado novas moléculas e íons que interajam com *DNA* e, com isso, apresentem efeitos quimioterápicos contra neoplasias e outras doenças que possam ser utilizadas como drogas terapêuticas.

Além de interações por ligação covalente irreversível, como no caso da cisplatina e satraplatina, compostos podem interagir com o *DNA* por formas não-covalentes e reversíveis, por meio de intercalação entre pares de bases nitrogenadas [80], interação nos sulcos maiores (*major grooves*) e menores (*minor grooves*) [81, 82] ligações com grupamentos fosfodiésteres externos [83], estaqueamento com parte externa do *DNA* [84] e interações somente eletrostáticas [85,86]. Como exemplos, antibióticos derivados de antraciclinas (doxorrubicina, por exemplo), utilizados para tratamento de neoplasias, interagem com o *DNA* por intercalação e o composto diminazeno, utilizado para tratamento de tripanossomíase em animais, interage com os sulcos menores do *DNA*. A Figura 32 mostra algumas formas de interação não-covalente com *DNA*.

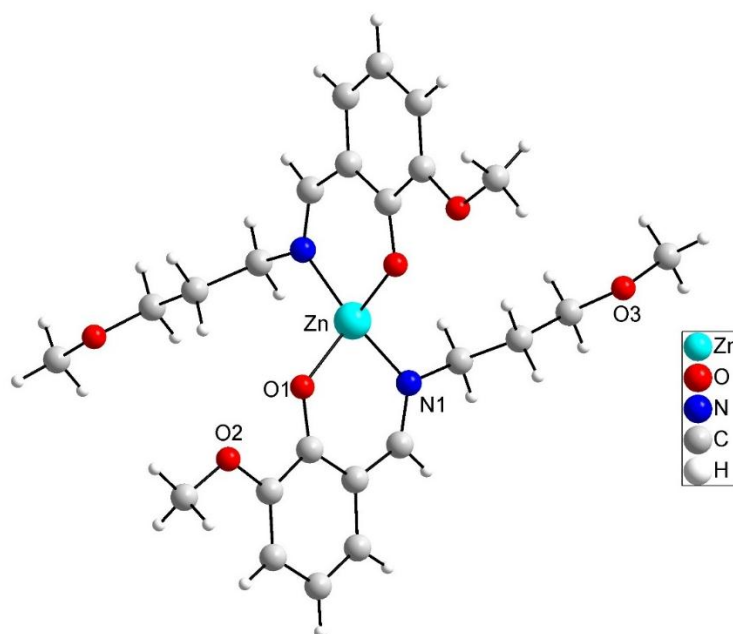
Figura 32 - Formas de interação não-covalente com *DNA*

Fonte: González-Ruiz e colaboradores (2011) [87].

Compostos de coordenação são mais plausíveis de apresentarem interação com *DNA* do que moléculas pequenas devido as suas características espectrais, eletroquímicas, cinéticas, termodinâmicas, suas estruturas tridimensionais, suas características catiônicas, sua química redox acessível e possíveis solubilidades e estabilidades em água [88-91]. As interações entre complexos metálicos derivados de bases de *Schiff* e *DNA* têm sido estudadas [91]. Dentre os complexos reportados capazes de interagir com *DNA* e, possivelmente, tratarem neoplasias, exemplificam-se compostos de titânio, rutênio, cobre, zinco e ouro [81]. Os complexos derivados de metais do primeiro período de transição capazes de interagir com *DNA* são mais desejados, devido ao menor custo e maior tolerância dos organismos em relação a esses metais [92]. Na literatura, existem alguns trabalhos reportando a interação de complexos helicoidais com o *DNA* por interações não covalentes [93-95]. No entanto, a literatura sobre complexos helicoidais hábeis a interagirem com *DNA* ainda é escassa em número de trabalhos, principalmente sobre complexos helicoidais contendo metais do primeiro período de transição.

Ghorai e colaboradores [81], em 2017, reportaram a síntese de um complexo mononuclear de zinco cujo ligante, uma base de *Schiff* quelante tipo N,O, é derivado de *o*-vanilina e 3-metoxi-1-propanamida. Devido à natureza bidentada do ligante, duas moléculas de ligante se coordenam aos orbitais equatoriais do centro metálico. O centro metálico de zinco possui estado de oxidação 2+ e geometria tetraédrica distorcida, com esfera N2O2 (dois sítios nitrogênio imínico e dois sítios oxigênio fenolato). Os comprimentos de ligação são 1,937(3) Å e 2,001(5) Å para Zn-O(fenolato) e Zn-(N)imina, respectivamente. O complexo de zinco(II) interage com *DNA* nos sulcos por meio de interações hidrofóbicas e interações tipo *Van der Waals*. Foram realizados estudos teóricos de *docking* molecular para avaliar a interação desse complexo com *DNA*. A projeção estrutural do complexo de zinco(II) sintetizado por Ghorai e colaboradores está mostrada na Figura 33.

Figura 33 - Projeção estrutural do complexo de zinco(II) sintetizado por Ghorai e colaboradores



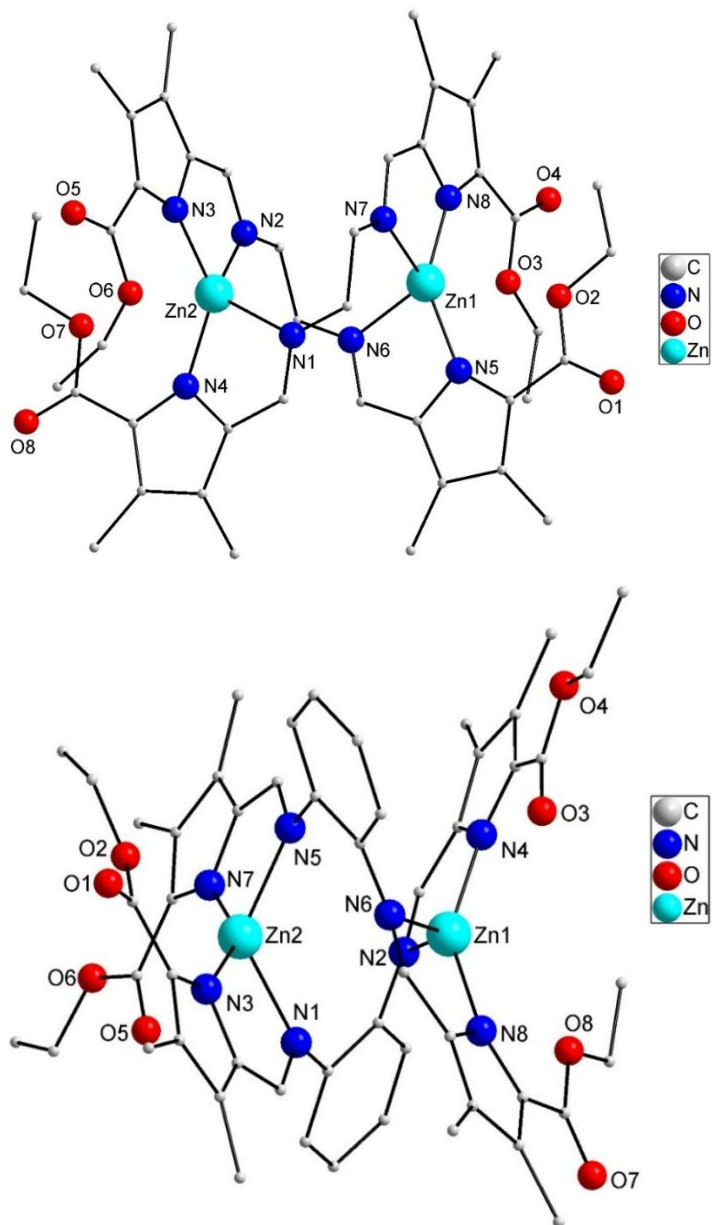
Fonte: Adaptação de Ghorai e colaboradores (2017) [81].

Wang, Yang e Chen [2], em 2007, reportaram a síntese de dois complexos helicoidais de dupla hélice de zinco cujas hélices são bases de *Schiff* bis-azometina contendo duas cavidades bidentadas. Foram sintetizados dois ligantes que possuem como diferença os espaçadores orgânicos: no complexo 1, há cadeia carbônica alifática com dois átomos de carbono, enquanto que, no complexo 2, há um anel aromático. Os ligantes, ao interagirem com orbitais dos centros metálicos, coordenam-se em um processo de autoassociação levando à formação de dois complexos dinucleares com estruturas similares, ambos com duas moléculas de ligante organizadas de forma helicoidal por dois centros metálicos.

Em ambos complexos, os dois centros metálicos possuem estado de oxidação 2+, geometria tetraédrica distorcida e esfera de coordenação N4 (centro metálico coordenado a quatro nitrogênios imínicos). No complexo 1, os comprimentos de ligação Zn-N(pirrol) são 1,954(2) Å e 1,955(2) Å para Zn(1) e, para Zn(2), são 1,944(3) Å e 1,964(3) Å. Os comprimentos de ligação Zn-N(imina) são 2,099(2) Å e 2,110(2) Å para Zn(1) e, para Zn(2), são 2,102(2) Å e 2,112(3) Å. No complexo 2, os comprimentos de ligação Zn-N(pirrol) são 1,964(3) Å e 1,967(3) Å para Zn(1) e, para Zn(2), são 1,964(2) Å e 1,965(3) Å. Os comprimentos de ligação Zn-N(imina) são 2,082(3) Å e 2,101(2) Å para Zn(1) e, para Zn(2), são 1,964(2) Å e 1,965(3) Å. A distância entre os centros metálicos é de 3,588 Å.

Os complexos dinucleares helicoidais de Zn(II) tiveram suas capacidades de interação com *ct-DNA* (do inglês *calf thymus DNA*, *DNA* de timo de bezerro) estudadas por análises de viscosidade, espectroscopia de fluorescência e espectroscopia de absorção eletrônica na região UV/Vis. Os estudos indicam intercalação, embora não-clássica, para o complexo 1 e intercalação parcial e interação nos sulcos para o complexo 2. Dessa maneira, os autores identificaram a diferença causada pelos espaçadores orgânicos na interação complexo-*DNA*. A Figura 34 mostra as projeções estruturais dos complexos de zinco(II) 1 e 2 sintetizados por Wang, Yang e Chen.

Figura 34 - Projeção estrutural dos complexos de zinco(II) sintetizados por Wang, Yang e Chen. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização



Fonte: Adaptação de Wang, Yang e Chen (2007) [2].

4 MÉTODOS E TÉCNICAS

4.1 PROCEDIMENTOS DE SÍNTESE

4.1.1 Materiais e síntese dos ligantes

Os ligantes apresentam estruturas parecidas, uma vez que foram sintetizados a partir do mesmo aldeído. Dessa forma, utilizou-se o mesmo procedimento de síntese para os três ligantes. Utilizaram-se reagentes comerciais sem tratamento prévio. Utilizou-se, como solvente, metanol P.A. sem tratamento prévio.

4.1.1.1. Procedimento experimental

A um balão de fundo redondo de 50 mL, adicionou-se uma dihidrazida (carbohidrazida (0,225 g) ou dihidrazida succínica (0,365 g) ou dihidrazida de ácido adípico (0,436 g) (2,5 mmol)), dependendo do ligante a ser sintetizado, e 25 mL de metanol. Agitou-se por quinze minutos. Posteriormente, adicionou-se, em temperatura ambiente, cloridrato de piridoxal (1,020g; 5 mmol) e agitou-se a mistura resultante com agitação magnética constante e em temperatura de refluxo por seis horas em sistema aberto. O produto puro precipitou durante a correspondente reação, apresentando diferentes tons de amarelo como coloração. Filtrou-se o produto sólido por filtração simples e lavou-se quatro vezes os produtos sólidos com metanol (20 mL) em temperatura ambiente.

4.1.1.2 Ligante L1 - Cloridrato de *N,N''-bis[(E)-(3-hidróxi-5-(hidroximetil)-2-metilisonicotinaldeído)]carbonohidrazida*

Coloração amarela. Rendimento de síntese: 75 %. P.F.: 189 °C (decomposição). $C_{17}H_{22}N_6O_5Cl_2$ (M. M. = 461,30 g mol⁻¹).

Infravermelho (pastilhas de KBr, em cm⁻¹): 3411 [w, $\nu(O-H)$], 3004 [w, $\nu(C-H)$ aromático], 2672 [w, $\nu(C-H)$ alifático], 1715 [s, $\nu(C=O)$], 1690 [w, $\nu(C=N)$] e 1546 [s, $\nu(N-H)$ piridínico].

Raman (em cm⁻¹): 1717 [$\nu(C=O)$], 1708 [$\nu(C=N)$] e 1548 [$\nu(N-H)$ piridínico].

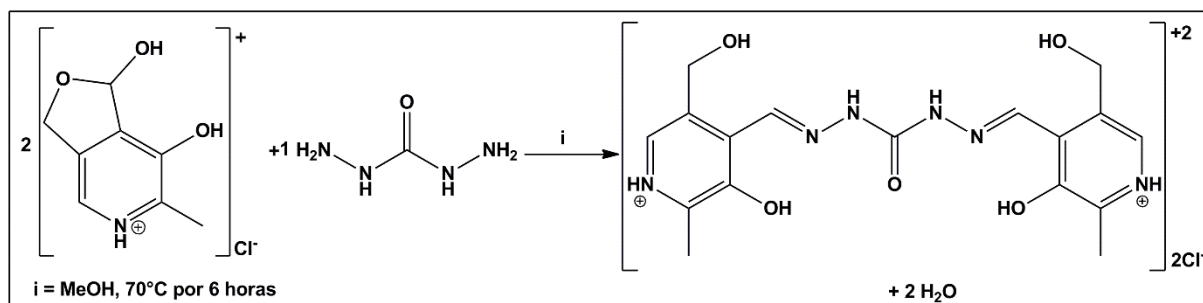
UV/Vis (água, ϵ em M⁻¹ cm⁻¹): 312 nm ($\epsilon = 20191$) e 343 nm ($\epsilon = 19317$).

¹H RMN (D₂O), 400 MHz (δ em ppm): 3,00 (s, 6H, CH₃), 5,21 (s, 4H, CH₂), 8,46 (s, 2H, CH), 8,84 (s, 1H, HC=N), 8,89 (s, 1H, HC=N).

¹³C RMN (D₂O), 100 MHz (δ em ppm): 14,61, 14,72, 58,73, 58,87, 128,51, 128,86, 130,02, 130,13, 136,12, 136,15, 141,72, 141,77, 144,74, 144,78, 153,20, 153,30, 161,78.

A síntese está mostrada no Esquema 1.

Esquema 1 – Síntese do ligante L1



Fonte: Elaboração do autor.

4.1.1.3 Ligante L2 - Cloridrato de N'',N'''-bis[(E)-(3-hidróxi-5-(hidroximetil)-2-metilisonicotinaldeído)]succinohidrazida

Coloração amarela clara. Rendimento de síntese: 90 %. P.F.: 220 °C (decomposição). C₂₀H₂₆N₆O₆Cl₂ (M. M. = 517,36 g mol⁻¹).

Infravermelho (pastilhas de KBr, em cm⁻¹): 3561 [s, ν(N-H)], 3363 [m, ν(O-H)], 3105 [m, ν(C-H)_{aromático}], 2932 [m, ν(C-H)_{alifático}], 1694 [s, ν(C=O)], 1623 [w, ν(C=N)] e 1544 [s, δ(N-H)_{piridínico}].

Raman (em cm⁻¹): 1700 [ν(C=O)], 1622 [ν(C=N)] e 1543 [ν(N-H)_{piridínico}].

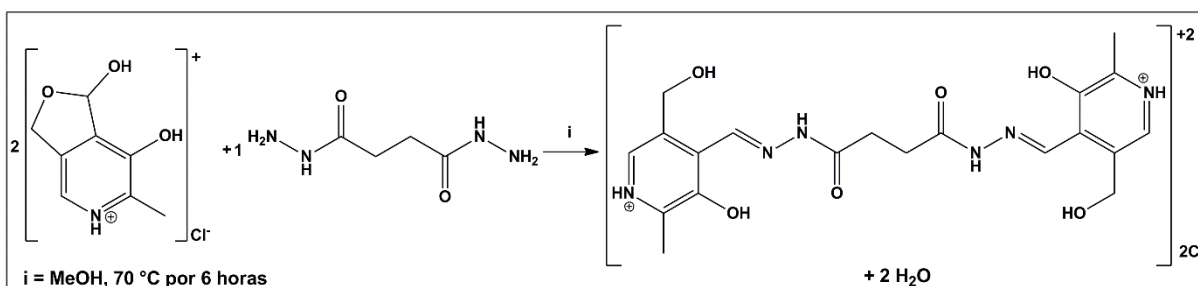
UV/Vis (água, ε em M⁻¹ cm⁻¹): 306 nm (ε = 17595) e 331 nm (ε = 11892).

¹H RMN (D₂O), 400 MHz (δ em ppm): 3,06 (t, 4H, CH₂), 3,29 (s, 6H, CH₃), 5,29 (s, 4H, CH₂), 8,54 (s, 2H, CH), 9,02 (s, 2H, HC=N).

¹³C RMN (D₂O), 100 MHz (δ em ppm): 14,62, 26,72, 58,79, 129,84, 130,30, 133,94, 136,75, 138,73.

A síntese está mostrada no Esquema 2.

Esquema 2 – Síntese do ligante L2



Fonte: Elaboração do autor.

4.1.1.4 Ligante L3 - Cloridrato de N'',N'''-bis[(E)-(3-hidróxi-5-(hidroximetil)-2-metilisonicotinaldeído)]hexanohidrazida

Coloração bege clara. Rendimento de síntese: 89 %. P.F.: 180 °C (decomposição). C₂₂H₃₀N₆O₆Cl₂ (M. M. = 545,42 g mol⁻¹).

Infravermelho (pastilhas de KBr, em cm⁻¹): 3439 [br, ν(O-H)], 1689 [s, ν(C=O)], 1623 [m, ν(C=N)] e 1555 [s, ν(N-H)_{piridínico}].

Raman (em cm⁻¹): 1687 [ν(C=O)], 1625 [ν(C=N)] e 1560 [ν(N-H)_{piridínico}].

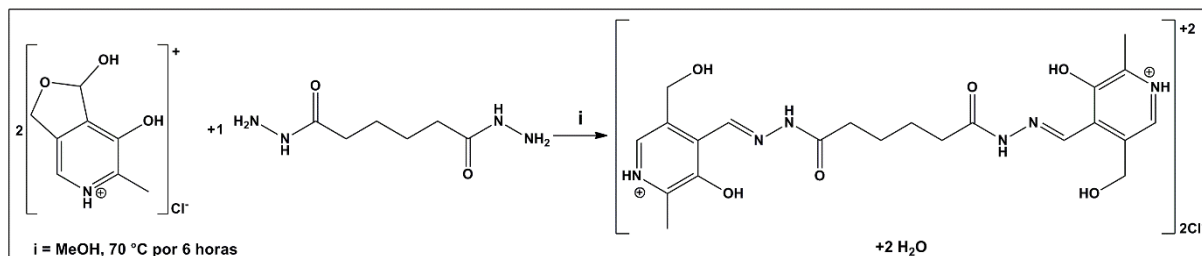
UV/Vis (água, ε em M⁻¹ cm⁻¹): 306 nm (ε = 20600) e 337 nm (ε = 13807).

¹H RMN (D₂O), 400 MHz (δ em ppm): 2,16 (s, 4H, CH₂), 2,90 (t, 4H, CH₂), 3,02 (s, 6H, CH₃), 5,24 (s, 4H, CH₂), 8,50 (s, 2H, CH), 8,98 (s, 2H, HC=N).

¹³C RMN (D₂O), 100 MHz (δ em ppm): 14,71, 24,51, 34,21, 58,78, 128,35, 130,06, 136,57, 143,75, 145,12, 153,93, 173,46.

A síntese está mostrada no Esquema 3.

Esquema 3 – Síntese do ligante L3



Fonte: Elaboração do autor.

4.1.2 Materiais e síntese dos complexos

Sintetizaram-se os complexos por reação *in situ* ou utilizando o ligante previamente sintetizado e diferentes sais de diferentes metais, empregando refluxo de metanol ou de mistura metanol:água (5:2). Utilizaram-se reagentes comerciais sem tratamento prévio. Como solvente, utilizaram-se metanol P.A. sem tratamento prévio e água tipo 1 (ultrapura) obtida por sistema *Milli-Q®*. Obtiveram-se monocristais adequados para difração de raios X dos complexos sintetizados por meio de evaporação lenta do solvente.

3.1.2.1 Complexo C1 – $[(Ni)_2(L1)(OH_2)_5Cl](Cl)(ClO_4) \cdot 9H_2O$

O complexo **C1** foi sintetizado a partir do ligante **L1** sintetizado previamente. Adicionaram-se o ligante **L1** (0,092 g; 0,20 mmol) e metanol (9 mL) em um balão de fundo redondo de 50 mL e agitou-se por quinze minutos. À suspensão do ligante em metanol, adicionou-se perclorato de níquel hexaidratado ($(Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O)$; 0,146 g; 0,40 mmol) dissolvido em metanol (3 mL). Posteriormente, adicionou-se 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU; 60 μ L; 0,40 mmol) dissolvido em metanol (3 mL) como agente desprotonante. Agitou-se a mistura com agitação magnética constante e em temperatura de refluxo do metanol por duas horas e quinze minutos em sistema aberto. Filtrou-se a mistura de coloração oliva resultante por filtração simples de forma a remover o precipitado residual. Após sete dias de evaporação lenta do solvente, obtiveram-se monocristais de coloração verde adequados para difração de raios X.

Rendimento cristalino: 50,1%. P.F.: 113 °C (decomposição).
 $C_{17}H_{29}Cl_3N_6Ni_2O_{14} \cdot 4H_2O$ (M. M. = 837,25 g mol⁻¹).

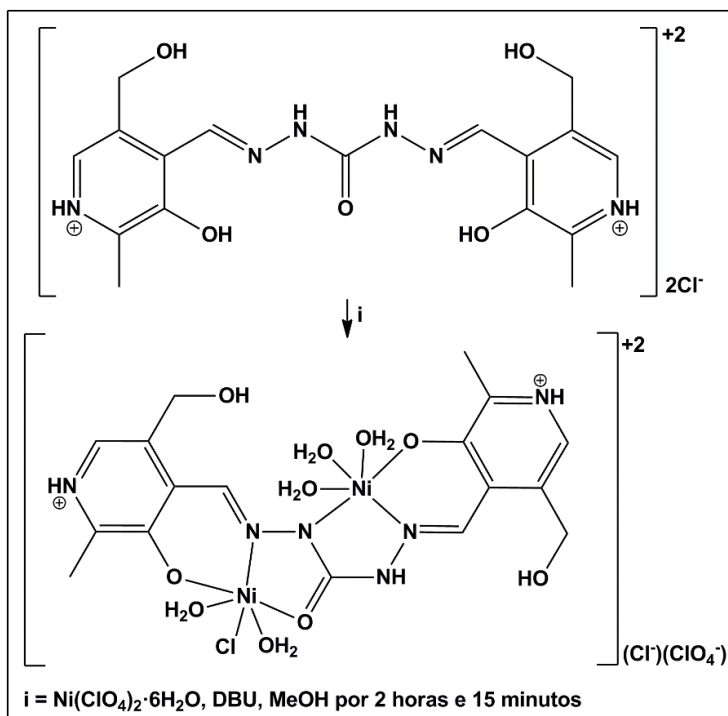
Infravermelho (em cm⁻¹): 3327 [br, $\nu(O-H)_{álcool}$], 3118 [w, $\nu(C-H)_{aromático}$], 2837 [w, $\nu(C-H)_{alifático}$], 1634 [w, $\nu(C=O)$], 1616 [w, $\nu(C=N)$], 1568 [m, $\nu(N-H)_{piridínico}$] e 1068 [s, $\nu(Cl-O)_{perclorato}$].

Raman (em cm⁻¹): 1609 [$\nu(C=O)$], 1569 [$\nu(C=N)$] e 1080-1067 [$\nu, Cl-O$].

UV/Vis, λ_{max} (água, ϵ em M⁻¹ cm⁻¹): 342 nm ($\epsilon = 16635$) e 426 nm ($\epsilon = 27486$).

A síntese está mostrada no Esquema 4.

Esquema 4 – Síntese do complexo **C1**. Água de cristalização foi omitida para melhor visualização



Fonte: Elaboração do autor.

4.1.2.2 Complexo C2 – $[\text{Zn}_4(\text{L}1)_4](\text{ClO}_4)_6 \cdot \text{MeOH} \cdot 8\text{H}_2\text{O}$

O complexo **C2** foi sintetizado a partir do ligante **L1** sintetizado previamente. Adicionaram-se o ligante **L1** (0,058 g; 0,15 mmol) e metanol (9 mL) em um balão de fundo redondo de 50 mL e agitou-se por quinze minutos. À suspensão do ligante em metanol, adicionou-se perclorato de zinco hexaidratado ($\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; 0,111 g; 0,30 mmol) dissolvido em metanol (3 mL). Posteriormente, adicionou-se trietilamina (Et_3N ; 42 μL ; 0,30 mmol) dissolvido em metanol (3 mL) como agente desprotonante. Agitou-se a mistura com agitação magnética constante e em temperatura de refluxo do metanol por duas horas em sistema aberto. Filtrou-se a mistura de coloração laranja resultante por filtração simples de forma a remover o precipitado residual. Após sete dias de evaporação lenta do solvente, obtiveram-se monocristais de coloração laranja adequados para difração de raios X.

Rendimento cristalino: 12,3%. P.F.: 218 °C (decomposição).
 $C_{68}H_{76}Cl_6N_{24}O_{44}Zn_4 \cdot 9H_2O \cdot CH_3OH$ (M. M. = 2601,88 g mol⁻¹).

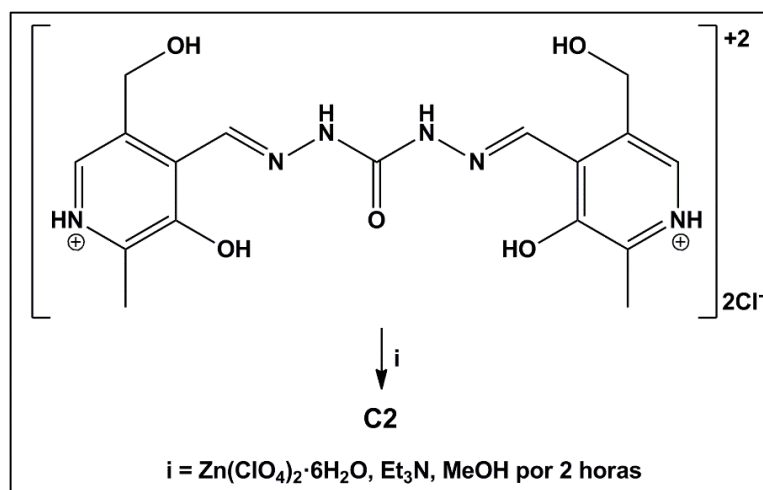
Infravermelho (pastilhas de KBr, em cm⁻¹): 3509 [br, $\nu(O-H)_{\text{álcool}}$], 2962 [w, $\nu(C-H)_{\text{aromático}}$], 2851 [m, $\nu(C-H)_{\text{alifático}}$], 1602 [s, $\nu(C=O)$], 1578 [s, $\nu(C=N)$], 1521 [s, $\nu(N-H)_{\text{piridínico}}$] e 1095 [m, $\nu(Cl-O)_{\text{perclorato}}$].

Raman (em cm⁻¹): 1616 [$\nu(C=O)$], 1583 [$\nu(C=N)$], 1572 [$\nu(N-H)_{\text{piridínico}}$] e 1082 [$\nu, Cl-O$].

UV/Vis, λ_{max} (água, ϵ em M⁻¹ cm⁻¹): 348 nm ($\epsilon = 36835$) e 420 nm ($\epsilon = 57762$).

A síntese está mostrada no Esquema 5.

Esquema 5 – Síntese do complexo **C2**



Fonte: Elaboração do autor.

4.1.2.3 Complexo C3 – $[Co_2(L2)_2][Co(NCS)_4] \cdot 13H_2O$

O complexo **C3** foi sintetizado em reação *in situ*. A um balão de fundo redondo de 50 mL, adicionaram-se tiocianato de cobalto(II) ($Co(SCN)_2$; 0,035g; 0,20 mmol) dissolvido em metanol (15 mL) e dihidrazida succínica (0,029g; 0,20 mmol). Agitou-se a mistura com agitação magnética constante e em temperatura de refluxo do metanol por trinta minutos. Posteriormente, adicionaram-se, na seguinte ordem, cloridrato de piridoxal (0,082g; 0,40 mmol) e hidróxido de lítio (LiOH; 0,010g; 0,40 mmol) como agente desprotonante. Agitou-se a mistura sob as mesmas condições de agitação e aquecimento por mais três horas e trinta minutos em sistema aberto. Filtrou-se por filtração simples a mistura de coloração violácea resultante de forma a remover o precipitado residual. Após sete dias de evaporação lenta do solvente, obtiveram-se monocristais de coloração verde adequados para difração de raios X.

Rendimento cristalino: 56,6%. P.F.: 179 °C (decomposição).
 $C_{44}H_{44}Co_3N_{16}O_{12}S_4 \cdot 13H_2O$ (M. M. = 1528,18 g mol⁻¹).

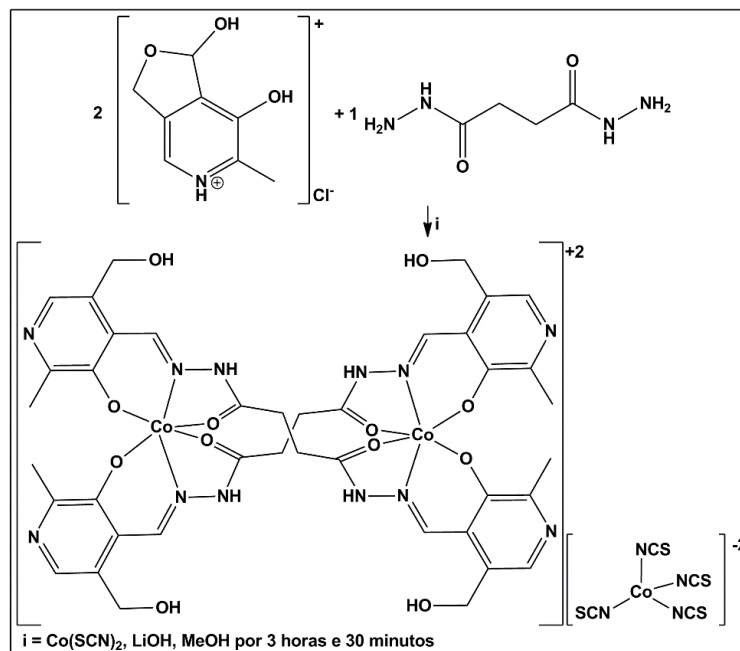
Infravermelho (pastilhas de KBr, em cm⁻¹): 3374 [br, $\nu(O-H)_{álcool}$], 2901 [w, $\nu(C-H)_{aromático}$], 2851 [w, $\nu(C-H)_{alifático}$], 2064 [s, $\nu(C\equiv N)_{tiocianato}$], 1627 [m, $\nu(C=O)$] e 1583 [m, $\nu(C=N)$].

Raman (em cm⁻¹): 2086 [$\nu(C\equiv N)_{tiocianato}$], 1608 [$\nu(C=O)$] e 1576 [$\nu(C=N)$].

UV/Vis, λ_{max} (água, ϵ em M⁻¹ cm⁻¹): 306 nm ($\epsilon = 23576$) e 342 nm ($\epsilon = 24352$).

A síntese está mostrada no Esquema 6.

Esquema 6 – Síntese do complexo **C3**. Água de cristalização foi omitida para melhor visualização



Fonte: Elaboração do autor.

4.1.2.4 Complexo C4 - [(Ni)₂(L2)₂]Cl₂(ClO₄)₂·10H₂O

O complexo **C4** foi sintetizado em reação *in situ*. A um balão de fundo redondo de 50 mL, adicionaram-se perclorato de níquel(II) hexaidratado (Ni(ClO₄)₂·6H₂O; 0,073g; 0,20 mmol) dissolvido em mistura de metanol:água (5:2) (15 mL) e dihidrazida succínica (0,029g; 0,20 mmol). Agitou-se a mistura com agitação magnética constante e em temperatura de 85 °C por trinta minutos. Posteriormente, adicionaram-se, na seguinte ordem, cloridrato de piridoxal (0,082g; 0,40 mmol) e trietilamina (Et₃N; 55 µL; 0,40 mmol) dissolvido em mistura de metanol:água (5:2) (3 mL) como agente desprotonante. Agitou-se a mistura sob as mesmas condições de agitação e aquecimento por mais duas horas em sistema aberto. Filtrou-se por filtração simples a mistura de coloração oliva resultante de forma a remover o precipitado residual. Após catorze dias de evaporação lenta do solvente, obtiveram-se monocristais de coloração verde adequados para difração de raios X.

Rendimento cristalino: 56,9%. P.F.: 228 °C (decomposição).
 $C_{40}H_{46}Cl_4N_{12}Ni_2O_{20} \cdot 10H_2O$ (M. M. = 1454,21 g mol⁻¹).

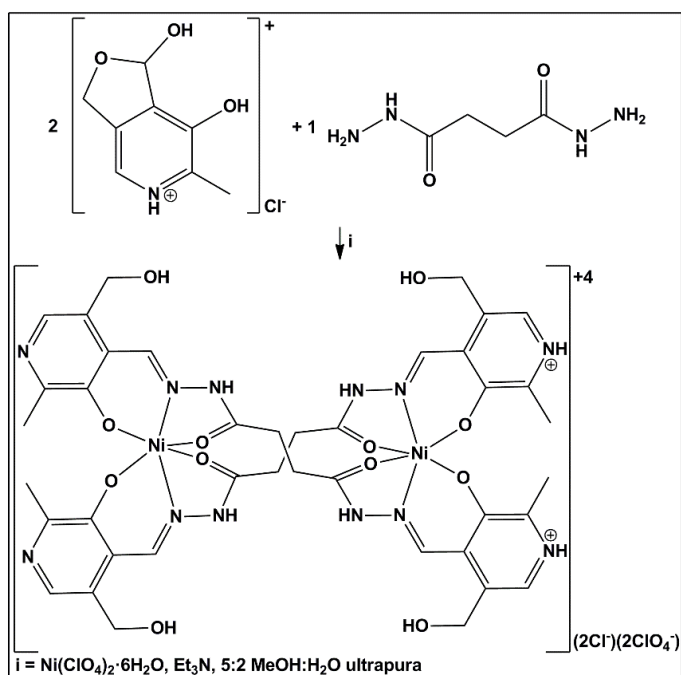
Infravermelho (em cm⁻¹): 3485 [w, $\nu(N-H)$], 3272 [s, $\nu(O-H)_{\text{álcool}}$], 2853 [br, $\nu(C-H)_{\text{alifático}}$], 1620 [s, $\nu(C=O)$], 1590 [w, $\nu(C=N)$], 1550 [s, $\nu(N-H)_{\text{piridínico}}$] e 1109 [s, $\nu(Cl-O)_{\text{perclorato}}$].

Raman (em cm⁻¹): 1612 [$\nu(C=O)$], 1580 [$\nu(C=N)$], 1557 [$\nu(N-H)_{\text{piridínico}}$] e 1133 [$\nu, Cl-O$].

UV/Vis, λ_{max} (água, ϵ em M⁻¹ cm⁻¹): 306 nm ($\epsilon = 34310$) e 398 nm ($\epsilon = 30166$).

A síntese está mostrada no Esquema 7.

Esquema 7 – Síntese do complexo **C4**. Água de cristalização foi omitida para melhor visualização



Fonte: Elaboração do autor.

4.1.2.5 Complexo C5 – $[Zn_2(L2)_2](Cl)_3(ClO_4) \cdot 5H_2O$

O complexo **C5** foi sintetizado em reação *in situ*. A um balão de fundo redondo de 50 mL, adicionaram-se perclorato de zinco hexaidratado ($Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$; 0,074g; 0,20 mmol) dissolvido em metanol (15 mL) e dihidrazida succínica (0,029g; 0,20 mmol). Agitou-se a mistura com agitação magnética constante e em temperatura de refluxo do metanol por, aproximadamente, trinta minutos. Posteriormente, adicionaram-se, na seguinte ordem, cloridrato de piridoxal (0,082g; 0,40 mmol) e hidróxido de lítio (LiOH; 0,010g; 0,40 mmol) como agente desprotonante. Agitou-se a mistura sob as mesmas condições de agitação e aquecimento por mais duas horas em sistema aberto. Filtrou-se por filtração simples a mistura de coloração amarela resultante de forma a remover o precipitado residual. Após sete dias de evaporação lenta do solvente, obtiveram-se monocristais de coloração laranja adequados para difração de raios X.

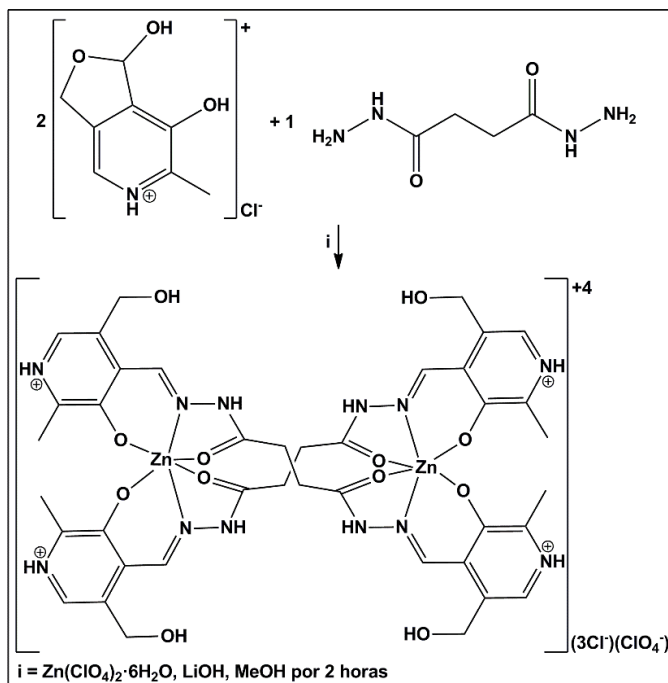
Rendimento cristalino: 67,6%. P.F.: 184 °C (decomposição). $C_{40}H_{48}Cl_4N_{12}O_{16}Zn_2 \cdot 5H_2O$ (M. M. = 1315,52 g mol⁻¹).

Infravermelho (pastilhas de KBr, em cm⁻¹): 3417 [br, $\nu(O-H)_{álcool}$], 2925 [w, $\nu(C-H)_{aromático}$], 1648 [m, $\nu(C=O)$], 1583 [w, $\nu(C=N)$], 1552 [m, $\nu(N-H)_{piridínico}$] e 1087 [m, $\nu(Cl-O)_{perclorato}$].

UV/Vis, λ_{max} (água, ϵ em M⁻¹ cm⁻¹): 296 nm ($\epsilon = 38885$) e 384 nm ($\epsilon = 23762$).

A síntese está mostrada no Esquema 8.

Esquema 8 – Síntese do complexo **C5**. Água de cristalização foi omitida para melhor visualização



Fonte: Elaboração do autor.

4.1.2.6 Complexo C6 – [Co₂(L3)₂](Cl)₂·11H₂O

O complexo **C6** foi sintetizado a partir do ligante **L3** sintetizado previamente. Adicionaram-se o ligante **L3** (0,082 g; 0,15 mmol) e metanol (9 mL) em um balão de fundo redondo de 50 mL e agitou-se por quinze minutos. À suspensão do ligante em metanol, adicionou-se cloreto de cobalto(II) hexaidratado (CoCl₂·6H₂O; 0,020g; 0,15 mmol) dissolvido em metanol (3 mL). Posteriormente, adicionou-se trietilamina (Et₃N; 42 μL; 0,30 mmol) dissolvido em metanol (3 mL) como agente desprotonante. Agitou-se a mistura com agitação magnética constante e em temperatura de refluxo do metanol por duas horas em sistema aberto. Filtrou-se a mistura de coloração marrom resultante por filtração simples de forma a remover o precipitado residual. Após sete dias de evaporação lenta do solvente, obtiveram-se monocristais de coloração verde adequados para difração de raios X.

Rendimento cristalino: 44,1%. P.F.: 229 °C (decomposição).
 $C_{44}H_{52}Cl_2Co_2N_{12}O_{12} \cdot 11H_2O$ (M. M. = 1327,90 g mol⁻¹).

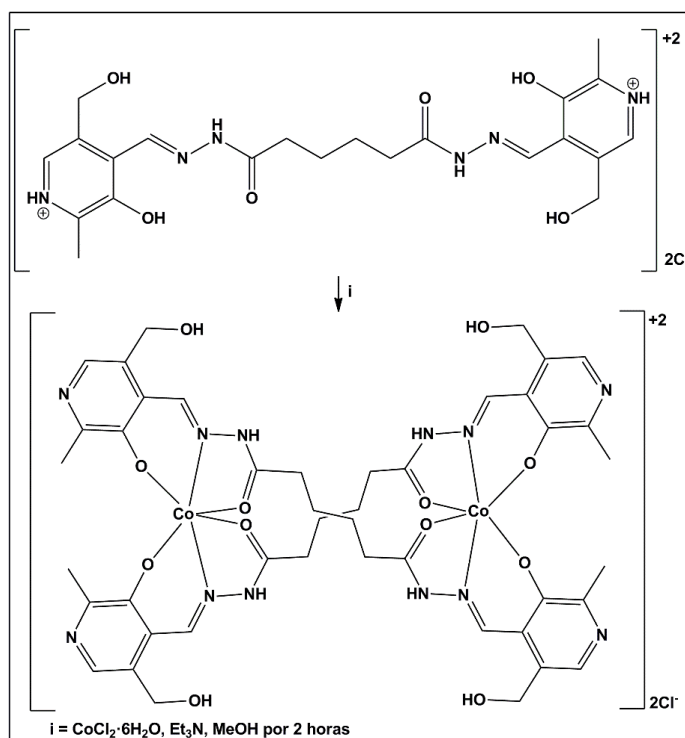
Infravermelho (pastilhas de KBr, em cm⁻¹): 3413 [br, $\nu(O-H)_{\text{álcool}}$], 2955 [w, $\nu(C-H)_{\text{aromático}}$], 1623 [s, $\nu(C=O)$] e 1584 [w, $\nu(C=N)$].

Raman (em cm⁻¹): 1609 [$\nu(C=O)$] e 1575 [$\nu(C=N)$].

UV/Vis, λ_{max} (água, ϵ em M⁻¹ cm⁻¹): 306 nm ($\epsilon = 29797$) e 378 nm ($\epsilon = 24446$).

A síntese está mostrada no Esquema 9.

Esquema 9 – Síntese do complexo **C6**. Água de cristalização foi omitida para melhor visualização



Fonte: Elaboração do autor.

4.1.2.7 Complexo C7 – $[Ni_2(L3)_2](Cl) \cdot 14H_2O$

O complexo **C7** foi sintetizado em reação *in situ*. Adicionaram-se o ligante **L3** (0,082 g; 0,15 mmol) e metanol (9 mL) em um balão de fundo redondo de 50 mL e agitou-se por quinze minutos. À suspensão do ligante em metanol, adicionou-se perclorato de níquel hexaidratado ($(Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O)$; 0,055g; 0,15 mmol) dissolvido em metanol (3 mL). Posteriormente, adicionou-se 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU; 45 μ L; 0,30 mmol) dissolvido em metanol (3 mL) como agente desprotonante. Agitou-se a mistura com agitação magnética constante e em temperatura de refluxo do metanol por duas horas e quinze minutos em sistema aberto. Evaporou-se o solvente com aquecimento e solubilizou-se o sólido formado com dimetilformamida (DMF) (500 μ L). Após cinco dias de evaporação lenta do solvente, obtiveram-se monocristais de coloração verde adequados para difração de raios X.

Rendimento cristalino: 37,5%. P.F.: 215 °C (decomposição).
 $C_{44}H_{53}ClNi_{12}O_{12} \cdot 14H_2O$ (M. M. = 1347,02 g mol⁻¹).

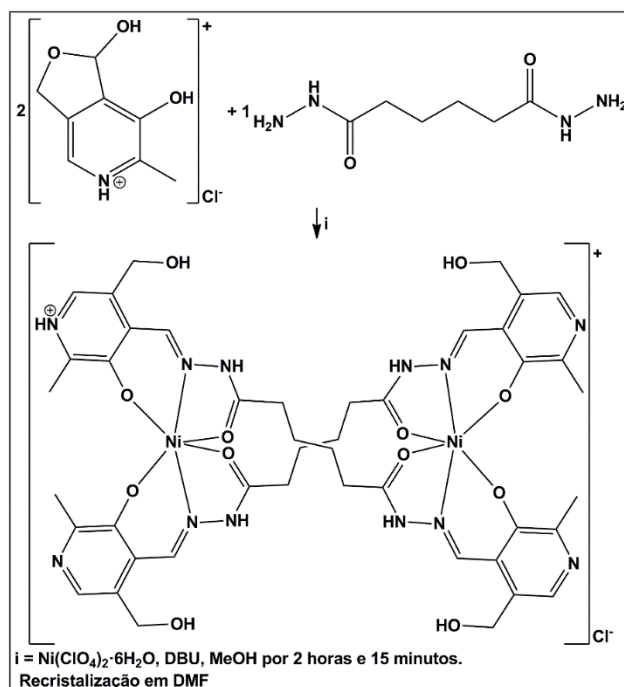
Infravermelho (em cm⁻¹): 3327 [br, $\nu(O-H)_{\text{álcool}}$], 2941 [w, $\nu(C-H)_{\text{aromático}}$], 2775 [br, $\nu(C-H)_{\text{alifático}}$], 1616 [s, $\nu(C=O)$], 1581 [w, $\nu(C=N)$] e 1549 [s, $\nu(N-H)_{\text{piridínico}}$].

Raman (em cm⁻¹): 1611 [$\nu(C=O)$] e 1572 [$\nu(C=N)$].

UV/Vis, λ_{max} (água, ϵ em M⁻¹ cm⁻¹): 306 nm ($\epsilon = 35186$) e 399 nm ($\epsilon = 32327$).

A síntese está mostrada no Esquema 10.

Esquema 10 – Síntese do complexo **C7**. Água de cristalização foi omitida para melhor visualização



Fonte: Elaboração do autor.

4.1.2.8 Complexo C8 – [(VO₂)₂L3]·2H₂O

O complexo **C8** foi sintetizado a partir do ligante **L3** sintetizado previamente. Adicionaram-se o ligante **L3** (0,164 g; 0,30 mmol) e mistura 5:2 de metanol:água (9 mL) em um balão de fundo redondo de 50 mL e agitou-se por quinze minutos. À suspensão do ligante, adicionou-se acetilacetonato de oxidovanádio (VO(C₅H₇O₂); 0,159g; 0,60 mmol) dissolvido em mistura 5:2 de metanol:água (6 mL). Posteriormente, adicionou-se 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU; 90 µL; 0,60 mmol) dissolvido em mistura 5:2 de metanol:água (3 mL) como agente desprotonante. Agitou-se a mistura com agitação magnética constante e em temperatura de 105 °C por duas horas em sistema aberto. Filtrou-se a mistura de coloração verde resultante por filtração simples de forma a remover o precipitado residual. Após dois dias de evaporação lenta do solvente, obtiveram-se monocristais de coloração verde adequados para difração de raios X.

Rendimento cristalino: 12,3 %. P.F.: 171 °C (decomposição).
 $C_{22}H_{26}N_6O_{10}V_2 \cdot 2H_2O$ (M. M. = 672,39 g mol⁻¹).

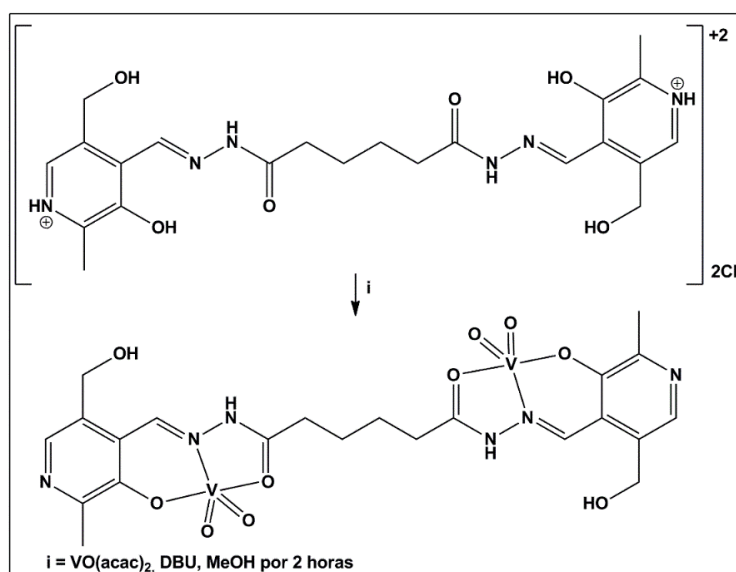
Infravermelho (pastilhas de KBr, em cm⁻¹): 3206 [br, $\nu(O-H)_{\text{álcool}}$], 2927 [w, $\nu(C-H)_{\text{aromático}}$], 1621 [w, $\nu(C=O)$], 1591 [s, $\nu(C=O)$], 909 [m, $\nu(VO_2)_{\text{assimétrico}}$] e 854 [m, $\nu(VO_2)_{\text{simétrico}}$].

Raman (em cm⁻¹): 1619 [$\nu(C=O)$], 1591 [$\nu(C=N)$] e 910-854 [$\nu(\text{metal}=\text{O})$]

UV/Vis, λ_{max} (dimetilsulfóxido, ϵ em M⁻¹ cm⁻¹): 342 nm ($\epsilon = 22304$) e 426 nm ($\epsilon = 18727$).

A síntese está mostrada no Esquema 11.

Esquema 11 – Síntese do complexo **C8**. Água de cristalização foi omitida para melhor visualização



Fonte: Elaboração do autor.

4.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS X EM MONOCRISTAL

Realizou-se a coleta de dados nos difratômetros *Bruker® D8 VENTURE Photon* 100 pertencente ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria. Para tanto, utilizou-se no *VENTURE* radiação de molibdênio ou radiação de prata monocromatizadas por monocromador de grafite e geradas por tubo de alto brilho *Incoatec® IμS* ($K\alpha$ Mo = 0,71073 Å; $K\alpha$ Ag = 0,56086 Å). Utilizou-se detector *CPAD PHOTON II* e as medidas em baixa temperatura foram feitas pelo emprego de unidade *Oxford Cryosystems® Cryostream* 800.

A partir dos dados coletados, elucidaram-se as estruturas dos ligantes e complexos sintetizados por método direto empregando programa *SHELXS-2008®* [96]. Realizaram-se todos refinamentos por meio de método de matriz completa/mínimos quadrados dos fatores estruturais (F^2), com os parâmetros de deslocamento térmico anisotrópico para todos os átomos diferentes de hidrogênio utilizando pacote *SHELXS-2008®* [96]. Obteve-se a posição dos átomos diferentes de hidrogênio por meio de sucessivas diferenças de *Fourier* e refinamentos com parâmetros anisotrópicos. Refinaram-se os átomos de hidrogênio na forma de grupos vinculados geometricamente aos respectivos átomos diferentes de hidrogênio. Obtiveram-se as projeções estruturais por meio dos programas *ORTEP-3®* [97] e *DIAMOND 4.5.2®* [98] para *Windows®*. Utilizou-se o programa *Mercury 4.1.0®* [99] para *Windows®* para a observação das estruturas cristalográficas.

4.3 PONTO DE FUSÃO

Realizaram-se os experimentos para obtenção dos pontos de fusão de ligantes e complexos utilizando aparelho digital Micro Química® modelo MQAPEF-301, pertencente ao Laboratório de Materiais Inorgânicos (LMI) da Universidade Federal de Santa Maria.

4.4 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO ELETRÔNICA NA REGIÃO UV/VIS

Realizaram-se as avaliações de estabilidade em solução e obtenção dos espectros de absorção eletrônica na região do UV/Vis e valores de *épsilon* (ϵ) de ligantes e complexos sintetizados utilizando aparelho *Shimadzu*[®] UV-Vis 1650-PC, pertencente ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria. Realizaram-se os experimentos sem controle de temperatura na região compreendida entre 200-900 nm e utilizando cubetas de vidro de quatro faces com caminho óptico de 1 cm. Empregaram-se água tipo 1 (ultrapura) e dimetilsulfóxido (DMSO) como solventes.

4.5 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE *FOURIER* (FT-IR)

Obtiveram-se os espectros de espectroscopia vibracional na região do infravermelho com transformada de *Fourier* (FT-IR) dos ligantes e dos complexos sintetizados utilizando aparelho *Bruker*[®] *TENSOR-27 Sample Compartment RT-DLa-TGS*, com amostras em pastilha sólida de brometo de potássio (KBr) e em janela espectral de 4000-400 cm^{-1} e aparelho *Bruker*[®] *VERTEX 70* em janela espectral de 4000-30 cm^{-1} . Os espectros foram obtidos no modo transmitância. Utilizaram-se códigos em inglês para indicar a intensidade das bandas: *br* (*broad*), larga; *s* (*strong*), forte; *m* (*medium*), média e *w* (*weak*), fraca.

4.6 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL *RAMAN* COM TRANSFORMADA DE *FOURIER* (FT-RAMAN)

Obtiveram-se os espectros de espectroscopia vibracional *Raman* com transformada de *Fourier* (FT-Raman) dos ligantes e complexos sintetizados utilizando aparelho Microscópio *Raman Bruker*[®] *SENTERRA* com lente objetiva *Olympus*[®] BX-51 (20x) e utilizando fonte com laser de diodo de 785 nm. Nos ligantes **L1**, **L2** e **L3** e complexos **C2**, **C3**, **C6** e **C8**, realizaram-se experimentos utilizando energia do feixe de 10 mW e três condições de dez segundos cada. Nos complexos **C1**, **C4** e **C7**, realizaram-se experimentos utilizando energia do feixe de 1 mW e três condições de trinta segundos devido à carbonização do cristal.

4.7 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

Os estudos dos núcleos ^1H e ^{13}C em solução foram feitos empregando espectroscopia por ressonância magnética nuclear (RMN). Os espectros de RMN foram obtidos por instrumento *Bruker® DPX-400*, com frequência máxima de 400 MHz, pertencente ao Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear da Universidade Federal de Santa Maria. Empregou-se óxido de deutério (D_2O) como solvente. Os deslocamentos químicos (δ) estão calculados em parte por milhão (ppm). Utilizaram-se como referência TMS (tetrametilsilano) e os picos característicos do solvente empregado. Símbolos de multiplicidade: s = simpleto e t = tripleto.

4.8 AVALIAÇÃO DE INTERAÇÃO COM *CT-DNA*

Realizaram-se avaliações de interação dos ligantes e dos complexos com *ct-DNA* (*calf-thymus DNA*, em português *DNA* de timo de carneiro) contendo conformação B (*B-DNA*) por método empregando espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV/Vis em temperatura ambiente, com cubetas de quatro faces de quartzo com 1 cm de caminho óptico e utilizando, como solvente, tampão fosfato-salino (*PBS*, do inglês *Phosphate Buffered Saline*) com pH 7,4. Empregou-se solução de *ct-DNA* com concentração medida por espectroscopia de absorção eletrônica na região UV/Vis em 260 nm ($\epsilon = 6600 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$ por par de base). Conduziram-se os ensaios por meio de soluções dos ligantes e complexos puros enantiomericamente (*P* ou *M*, dependendo do complexo), uma vez que foram utilizados na forma cristalina. Às soluções de ligantes ou complexos (concentração na faixa de 10^{-5} M), foram feitas titulações com concentrações crescentes de *DNA* (de 0- $1,0 \times 10^{-4} \text{ M}$) e medido espectroscopicamente em janela espectral de 300-800 nm. Obtiveram-se as constantes intrínsecas de ligação K_b pelo decaimento das bandas de absorção dos compostos no gráfico $[DNA]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ vs $[DNA]$. A partir da Equação 1, obtém-se o valor de K_b pela razão entre o coeficiente angular (inclinação da reta) e coeficiente linear.

$$\frac{[DNA]}{(\epsilon_a - \epsilon_f)} = \frac{[DNA]}{(\epsilon_b - \epsilon_f)} + \frac{1}{K_b(\epsilon_b - \epsilon_f)} \quad (1)$$

$[DNA]$ é a concentração molar de pares de bases no *DNA*, ϵ_a é o coeficiente de absorvidade molar ($A_{obs}/[composto]$), ϵ_b é o coeficiente de absorvidade molar das formas ligadas e ϵ_f é o coeficiente de absorvidade molar da forma totalmente livre. Além disso, calcularam-se os valores das porcentagens de hipocromismo/hipercromismo (Q) $((Abs_{inic} - Abs_{final})/(Abs_{inic}) \times 100)$ e de deslocamentos de comprimento de onda ($\Delta\lambda$) ($\lambda_{final} - \lambda_{inicial}$).

Realizou-se, também, avaliação da interação dos ligantes e dos complexos com *ct-DNA* intercalado por brometo de etídio (brometo de 3,8-diamino-5-etil-6-fenilfenantridínio) (*EB*, do inglês *ethidium bromide*) por método empregando espectroscopia de fotoluminescência em temperatura ambiente e com cubetas de quatro faces de quartzo com 1 cm de caminho óptico. Utilizou-se aparelho *Agilent® Cary50 Eclipse Fluorescence Spectrophotometer* pertencente ao Laboratório de Análises Químicas (LACHEM) da Universidade Federal de Santa Maria. Fez-se a titulação de solução de ligante ou de complexo (com concentração na faixa de 10^{-5} M) em cubeta contendo solução de *ct-DNA* (concentração de $1,0 \times 10^{-5}$ M) intercalado com brometo de etídio (concentração de $2,0 \times 10^{-7}$ M). Todas soluções utilizam tampão fosfato-salino (*PBS*, do inglês *phosphate buffered saline*) (pH = 7,4) como solvente. A concentração do ligante ou complexo na cubeta variaram de 0 a $1,0 \times 10^{-4}$ M.

A cada adição de solução do composto a ser avaliado, as amostras na cubeta foram incubadas por cinco minutos e excitadas com $\lambda_{exc} = 510$ nm. Os espectros de emissão foram obtidos na janela espectral de 550-800 nm. As constantes de supressão de fluorescência de *Stern-Volmer* (K_{SV}) dos ligantes e complexos foram obtidas pelo decaimento das bandas de emissão *EB-DNA* no gráfico F_0/F vs $[Q]$. Na Equação 2, utilizada no método, o valor de K_{SV} é o coeficiente angular (inclinação da reta).

$$\frac{F_0}{F} = K_{SV} \cdot [Q] + 1 \quad (2)$$

F_0 é a emissão inicial, F é a emissão final e $[Q]$ é a concentração do ligante ou complexo em solução de tampão fosfato-salino (pH = 7,4). Além disso, calcularam-se os valores de porcentagem de supressão (Q) $((Em_{inic} - Em_{final})/(Em_{inic}) \times 100)$ e das constantes de velocidade de supressão de *Stern-Volmer* bimolecular do *EB-DNA* (k_q).

4.9 ESTUDOS TEÓRICOS DE *DOCKING* MOLECULAR

Realizaram-se os estudos teóricos de interação dos ligantes **L2.1 e L2.2** e dos complexos **C1, C4 e C7** com *DNA* a partir das estruturas elucidadas por difração de raios X em monocristal e utilizando programa *GOLD 5.5*[®] [100] (*CCDC, Cambridge Crystallographic Data Centre* [101]). Obtiveram-se as projeções estruturais de *DNA* acessando o *RCSB Protein Data Bank (PDB)* [102], com os códigos de acesso 1BNA [103]. Utilizaram-se as posições dos átomos de hidrogênio no *DNA* mostradas pelo programa para os estados tautoméricos e de ionização. Para a cadeia de dupla hélice do *DNA*, foi definida uma cavidade esférica com raio de 5,0 Å. Empregou-se “*ChemPLP*” como função de pontuação padrão. Essa é a função padrão do programa utilizado. A pontuação de cada interação identificada foi calculada como sendo o negativo da soma da série dos termos de energia envolvidos no processo de interação complexo/ligante-biomolécula. A interação é maior quanto maior for a pontuação relacionada. As figuras para maior pontuação de *docking* foram geradas por programa *PyMOL Delano Scientific LLC*[®].

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Serão mostrados e discutidos, inicialmente, os resultados cristalográficos. Posteriormente, os resultados das técnicas complementares de caracterização e, por último, os resultados das avaliações espectroscópicas e dos estudos teóricos de interação de ligantes e de complexos com *DNA*.

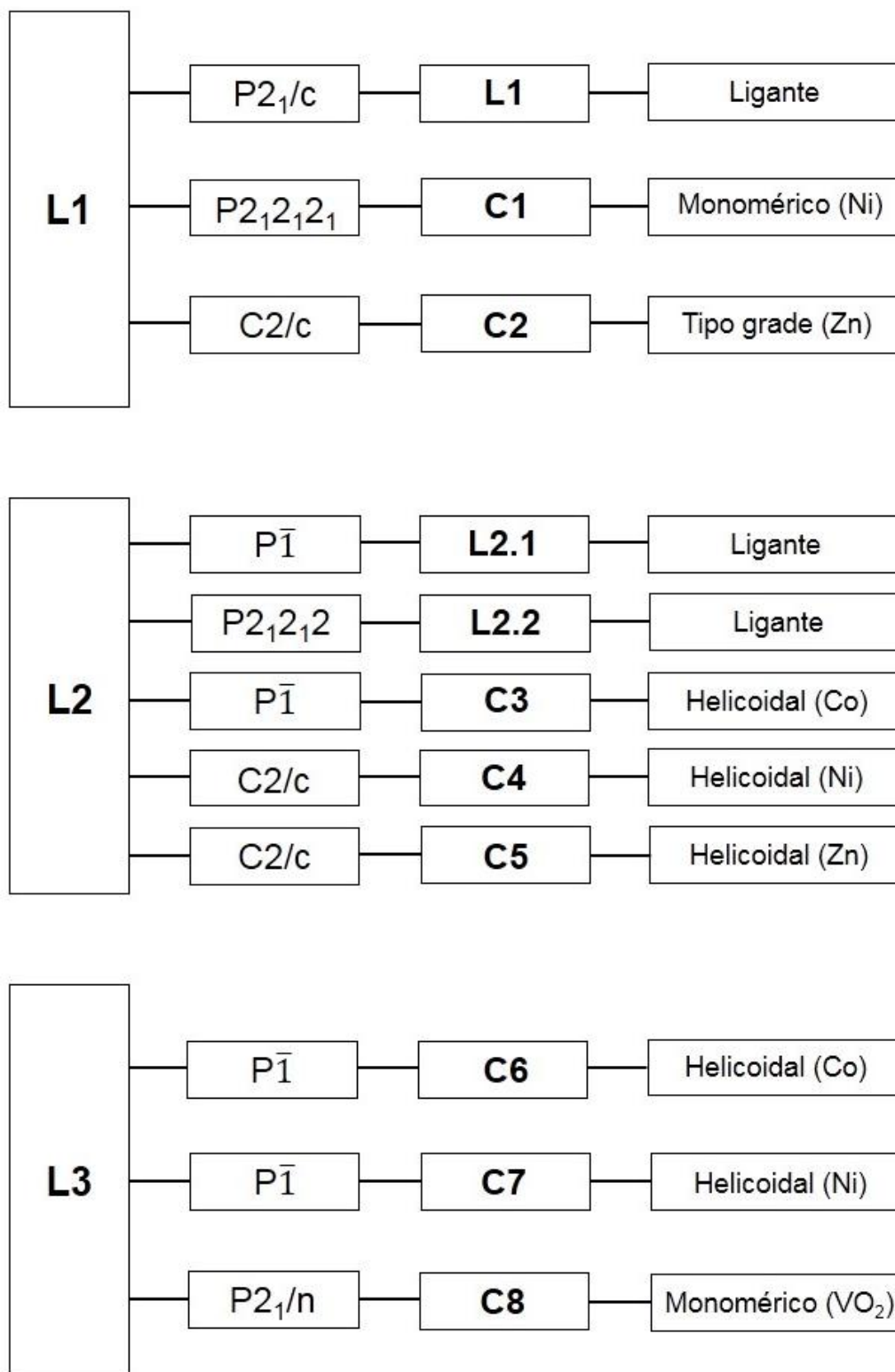
5.1 RESULTADOS CRISTALOGRÁFICOS

Serão mostrados e discutidos os resultados cristalográficos dos ligantes e dos complexos sintetizados. Os resultados cristalográficos de ligantes e complexos serão agrupados pelo ligante do qual foram obtidos, na ordem: **L1**, **L2** e **L3**. Os resultados cristalográficos de ligantes e de complexos estão compilados em organograma no Esquema 12. Os parâmetros cristalográficos dos ligantes e complexos sintetizados estão descritos no ANEXO 1.

Foram obtidas estruturas cristalográficas dos ligantes **L1** e **L2**, sendo possível, dessa forma, verificar os comprimentos de ligação entre carbono e os sítios de coordenação dos ligantes e comparar com as mesmas ligações nos complexos.

Em relação aos resultados cristalográficos, serão discutidos os grupos pontuais e as informações estruturais e cristalográficas do ligante e, posteriormente, dos complexos derivados desse mesmo ligante. Quanto aos complexos obtidos, para cada tipo de estrutura formada, serão discutidas as características gerais dos ligantes e metais empregados que levaram à formação desse tipo de estrutura.

Esquema 12 – Organograma dos resultados cristalográficos de ligantes e de complexos sintetizados



5.1.1 Ligante L1

5.1.1.1 Ligante

O ligante **L1** cristalizou como produto de reação de desprotonação do ligante na forma de precipitado com DBU, utilizado como agente desprotonante. Dessa forma, obteve-se o ligante **L1** na forma neutra, sem nitrogênios piridínicos protonados e sem contraíons.

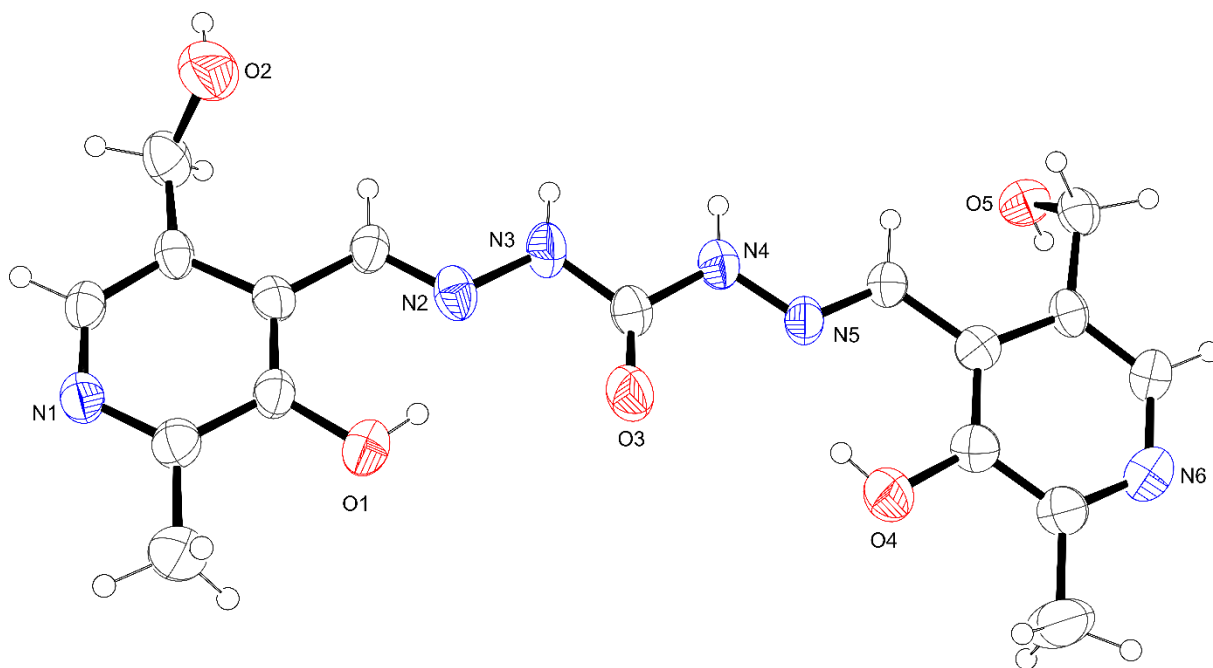
A difração de raios X em monocristal indicou que o ligante **L1** cristalizou no sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/c$. Tal grupo espacial possui simetria de *Laue* $2/m$. A ausência de extinções sistemáticas nas reflexões observadas para as classes integral (hkl) evidenciam a rede de *Bravais* P (primitiva). As condições de reflexões zonais ($h0l$, $0kl$, $hk0$) e de reflexões seriais ($0k0$, $h00$, $00l$) estão vinculadas aos elementos cristalográficos de simetria c e 2_1 . A cela unitária apresenta quatro unidades assimétricas ($0 \leq x \leq 1$; $0 \leq y \leq \frac{1}{4}$ e $0 \leq z \leq 1$). Trata-se de um grupo centrossimétrico. A Tabela 1 mostra as condições de reflexão para as classes integral, zonais e seriais para o sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/c$.

Tabela 1 - Condições de reflexão para as classes integral, zonais e seriais para o sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/c$

Domínio da Condição	Reflexão	Condição de reflexão	Interpretação
Integral	Hkl	-	<i>Bravais</i> P
Zonal	$h0l$	$l = 2n$	$c \perp [0\ 1\ 0]$
Serial	$0k0$	$k = 2n$	$2_1 // [0\ 1\ 0]$
Serial	$00l$	$l = 2n$	$2_1 // [0\ 1\ 0]$

A Figura 35 mostra a projeção estrutural *ORTEP-3*[®] do ligante **L1** (elipsóides térmicas com probabilidade de 50 %).

Figura 35 - Projeção estrutural *ORTEP-3*[®] do ligante **L1** (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%)



Fonte: Elaboração do autor.

A análise dos dados cristalográficos indica uma ausência de contraíons, indicando que, no estado cristalino, o ligante é neutro. Dessa forma, os nitrogênios piridínicos estão desprotonados. Como mostra a projeção estrutural, o ligante **L1** está linear no espaço. Os comprimentos de ligação entre carbono e sítios de coordenação e entre nitrogênios de grupo amida e de grupo imina do ligante **L1** estão mostrados na Tabela 2.

Tabela 2 - Comprimentos de ligação entre carbono e sítios de coordenação e entre nitrogênios de função amida e de função imina do ligante **L1**

Ligação/Ligante	L1
C-N(imina)	1,279(7) Å
C-O(carbonila)	1,167(7) Å
C-O(fenol)	1,376(7) Å
N(amida)-N(imina)	1,382(7) Å

Com **L1**, sintetizaram-se dois complexos: **C2**, tipo grade e com zinco(II) como centros metálicos e **C1**, monomérico e com centros metálicos de níquel(II).

5.1.1.2 Complexos C1 e C2

O complexo **C1** foi sintetizado a partir do ligante **L1**. O ligante, como mencionado, contém apenas um grupo carbonila, não possuindo espaçamento orgânico e nem flexibilidade, o que impede a formação de complexos helicoidais. Trata-se de um aquacomplexo em que cada centro metálico de níquel(II) está coordenado a duas ou três ligantes aqua. Apesar de ser o mesmo ligante, **L1**, a partir do qual o complexo tipo grade **C2** foi sintetizado, níquel possui alta afinidade com ligantes aqua, fazendo com que tal aqua complexo seja cristalizável e relativamente estável. Na literatura, são encontrados exemplos de aqua complexos de níquel(II) em estado sólido [104,105].

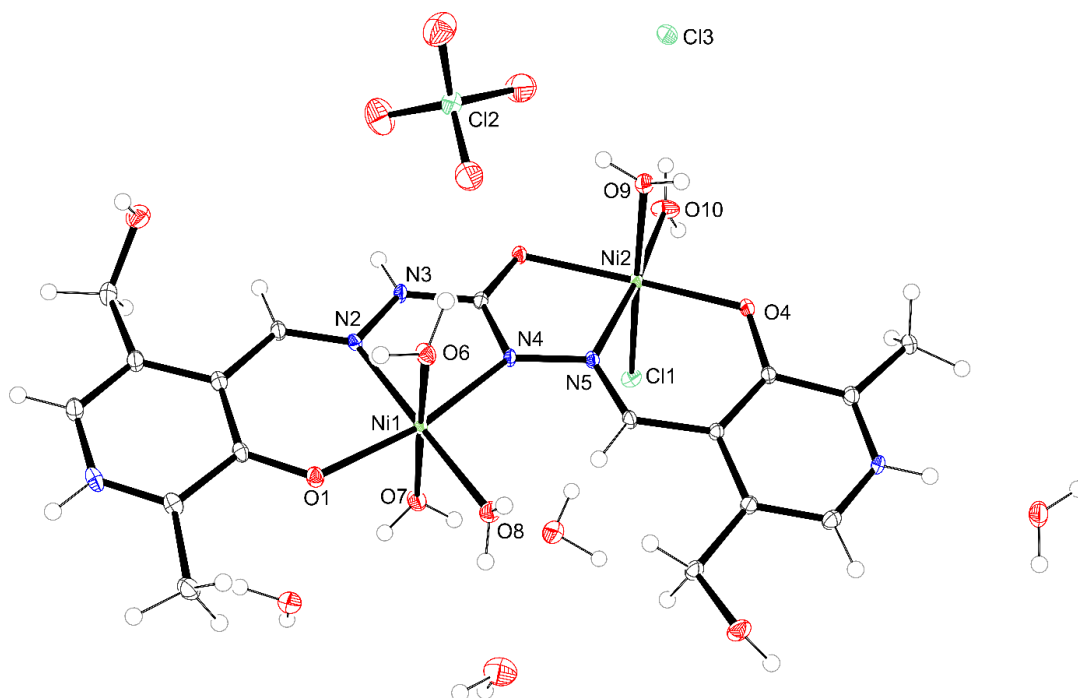
A difração de raios X em monocristal evidenciou que o complexo **C1** cristalizou no sistema monoclinico, grupo espacial $P2_12_12_1$. Esse grupo espacial possui simetria de *Laue* 222. A interpretação das condições de reflexão da classe serials ($0k0$, $h00$ e $00l$), bem como a ausência das condições de reflexão das classes integral (hkl) e zonais ($hk0$, $h0k$ e $0kl$) indicam rede de *Bravais* tipo P (primitiva) e elemento de simetria cristalográfico 2_1 . A cela unitária do grupo possui quatro unidades assimétricas ($0 \leq x \leq \frac{1}{2}$; $0 \leq y \leq \frac{1}{2}$; $0 \leq z \leq 0$). Na Tabela 3, estão descritas as condições de reflexão das classes integral e serials do sistema ortorrômbico, grupo espacial $P2_12_12_1$.

Tabela 3 – Condições de reflexão das classes integral e seriais do sistema ortorrômbico, grupo espacial $P2_12_12_1$

Domínio de condição	Reflexão	Condição de reflexão	Interpretação
Integral	hkl	$h + k + l = 2n$	<i>Bravais P</i>
Serial	$h00$	$h = 2n$	$2_1 // [1\ 0\ 0]$
Serial	$0k0$	$k = 2n$	$2_1 // [0\ 1\ 0]$
Serial	$00l$	$h = 2n$	$2_1 // c$

A Figura 36 mostra a projeção estrutural *ORTEP-3*[®] do complexo **C1** (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%).

Figura 36 - Projeção estrutural *ORTEP-3*[®] do complexo **C1** (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%)



Fonte: Elaboração do autor.

A formação de arquiteturas de autoassociação tipo grade é ocasionada pelas características do ligante, **L1**, e do centro metálico empregado, zinco. O ligante é uma base de *Schiff* contendo duas funções imina (bis-azometina) e, conseqüentemente, duas cavidades multidentadas. Entre essas cavidades, encontra-se um grupo carbonila, contendo um carbono sp^2 , rígido. Trata-se, portanto, de um ligante com rigidez estrutural [67], bem como ausência de centro de inversão, fazendo com que as duas cavidades estejam no mesmo hemisfério, ou seja, na parte inferior ou superior da molécula (configuração *cisoid*) [106,107]. Por conter duas cavidades multidentadas quelantes, ocorre a coordenação de dois centros metálicos a uma mesma molécula de ligante.

Devido à rigidez estrutural do ligante, esse está impedido de se organizar de forma com que duas cavidades de uma mesma molécula de ligante se coordenem a um mesmo centro metálico. Assim, para estabilizar um centro metálico de zinco, ocorre um processo supramolecular de autoassociação, em que duas cavidades de duas moléculas de ligantes diferentes se coordenam a um mesmo centro metálico, estabilizando a esfera hexacoordenada do zinco. Isso leva à complexação do centro de zinco a duas moléculas de ligante com ângulo igual ou menor do que 90° . Pelo fato do ligante estar complexado a dois centros metálicos de zinco, são requeridos mais duas moléculas para estabilização do ligante duplamente complexado.

A presença de contraíon tetraédrico e de pequeno tamanho, como perclorato, utilizado na síntese do complexo **C2**, favorece a formação de complexos cúbicos enquanto ligantes mais volumosos, como hexafluoretoantimonato(V), octaédrico, favorecem a formação de complexos pentagonais [106,107]. Além disso, a presença dos anéis aromáticos do piridoxal estabiliza a arquitetura formada por meio de empilhamento π - π [108].

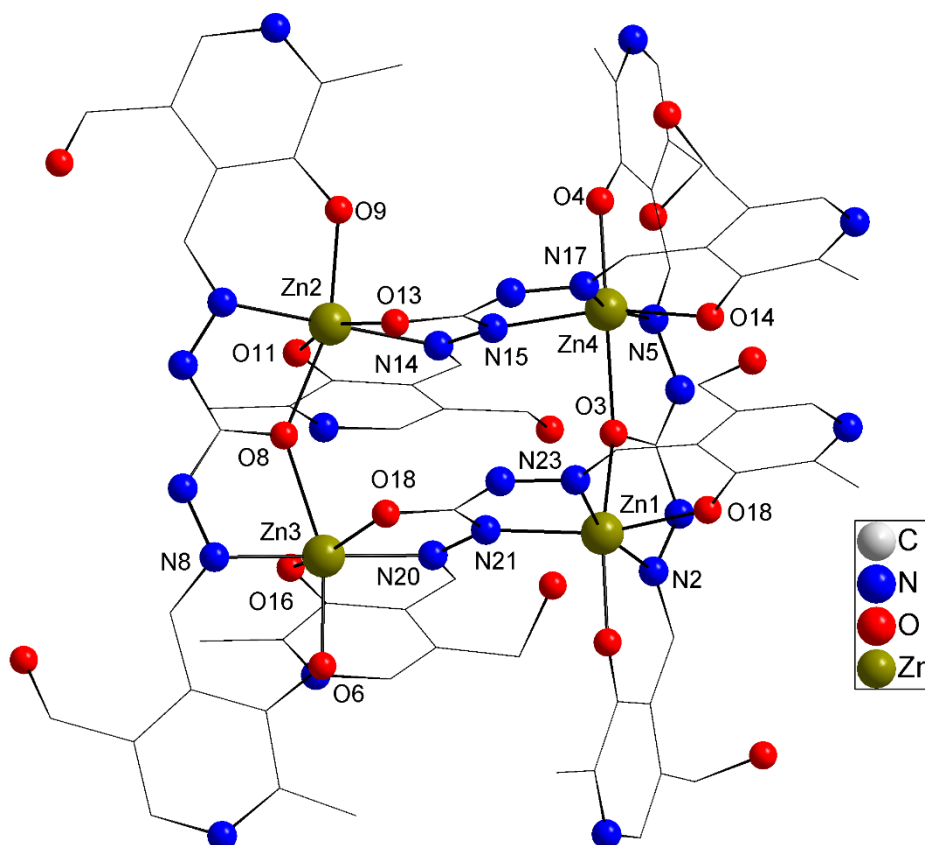
Pela difração de raios X em monocristal, foi possível observar que o complexo **C2** cristalizou no sistema monoclinico, grupo espacial C2/c. Tal grupo espacial possui simetria de *Laue* 2/m. As condições de reflexão, com ausência de condições sistemáticas de extinção, para as classes integral (hkl), zonais ($h0l$, $0kl$, $hk0$) e seriais ($0k0$, $h00$, $00l$) evidenciam a rede de *Bravais* C (C centrada). Na Tabela 4, encontram-se as condições de reflexão observadas para as classes integral, zonais e seriais do sistema monoclinico, grupo espacial C2/c

Tabela 4 - Condições de reflexão observadas para as classes integral, zonais e seriais do sistema monoclinico, grupo espacial C2/c

Domínio da Condição	Reflexão	Condição de reflexão	Interpretação
Integral	Hkl	$h+k = 2n$	<i>Bravais C</i>
Zonal	$h0l$	$h, l = 2n$	$c \perp [0\ 1\ 0]$
Zonal	$0kl$	$k = 2n$	$b \perp [1\ 0\ 0]$
Zonal	$hk0$	$h+k = 2n$	$n \perp [0\ 0\ 1]$
Serial	$0k0$	$k=2n$	$2_1 // [0\ 1\ 0]$
Serial	$h00$	$h=2n$	$2_1 \perp [1\ 0\ 0]$
Serial	$00l$	$l=2n$	$2_1 \perp [0\ 0\ 1]$

A Figura 37 mostra a projeção estrutural *Diamond* 4.5.2[®] do complexo **C2**.

Figura 37 - Projeção estrutural *Diamond* 4.5.2[®] do complexo **C2**. Água de cristalização, átomos de hidrogênio e contraíons foram omitidos para melhor visualização



Fonte: Elaboração do autor.

As informações estruturais dos complexos **C1** e **C2** estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1 - Informações estruturais do complexo **C1** e **C2**

Informação/complexo	C1	C2
Estrutura	Monomérica	Tipo grade quadrado [2 x 2] (tetramérico)
Esfera de coordenação	N2O4/NO4Cl	N2O4/N3O3
Sítios de coordenação e ligantes	Nitrogênio imínico, nitrogênio amida desprotonado, oxigênio fenolato e 3 ligantes aqua/nitrogênio imínico, oxigênio fenolato, oxigênio carbonílico, 2 ligantes aqua e 1 ligante cloreto	Nitrogênios imínicos, oxigênios carbonílicos e oxigênios fenolatos/ Nitrogênios imínicos, oxigênio carbonílico e oxigênios fenolatos.
Centro metálico	Níquel	Zinco
Número de centros metálicos	Dinuclear	Tetranuclear
Estado de oxidação	2+	2+
Geometrias	Octaédrica distorcida	Octaédricas distorcidas
Carga do complexo	+2	+6
Contraíon(s)	1 íon cloreto e 1 íon perclorato	6 íons perclorato
Solvatos de cristalização	9 moléculas de água	1 molécula de metanol e 8 moléculas de água

Os comprimentos de ligação e os ângulos de ligação dos complexos **C1** e **C2** estão descritos no Quadro 2 e no ANEXO 2.

Quadro 2 - Comprimentos de ligação e ângulos de ligação dos complexos **C1** e **C2** (desvios padrão entre parêntesis)

Ligante/Complexo	C1	C2
Metal-N(imina)	2,022(2) Å e 1,993(2) Å	De 2,096(4) a 2,182(4) Å
Metal-N(amida)	2,075(2) Å	2,101(3) Å e 2,293(4) Å
Metal-O(carbonila)	2,069(2) Å	De 1,971(4) a 2,060(4) Å
Metal-O(fenolato)	2,0087(19) Å e 2,014(2) Å	De 2,080(4) a 2,099(4) Å
Metal-O(aqua)	De 2,022(2) a 2,114(2) Å	--
Metal-Cl(cloreto)	2,3967(8) Å	--
C-N(imina)	1,290(3) Å e 1,285(3) Å	De 1,284(6) a 1,298(6) Å
C-N(amida) coordenado	1,344(3) Å	1,343(6) Å e 1,340(6) Å
C-O(carbonila)	1,292(3) Å	De 1,280(6) a 1,297(7) Å
C-O(fenolato)	1,292(3) Å (ambas ligações)	De 1,280(6) a 1,297(7) Å
N(amida)-N(imina)	1,363(3) Å e 1,387(3) Å	De 1,367(6) a 1,387(6) Å
N(imina)-metal-O(água)	De 91,75(9) a 178,58(9)°	--
O(água)-metal-O(água)	De 85,94(8) a 175,01(8)°	--
O(água)-metal-Cl(cloreto)	173,93(6)°	--
O(fenolato)-metal- N(amida)	168,04(8)°	150,37(17)° e 159,06(15)°
O(carbonila)-metal- O(fenolato)	167,04(8)°	De 153,35(14) a 159,76(13)°
N(imina)-metal-N(imina)	--	De 166,07(16) a 178,36(17)°

-- = Complexo não possui tal ligação ou tal ângulo

Os comprimentos de ligação e os ângulos de ligação de complexos da literatura contendo mesmas ligações encontradas em **C1** e **C2** estão descritos no Quadro 3.

Quadro 3 - Comprimentos de ligação e ângulos de ligação de complexos da literatura contendo mesmas ligações encontradas em **C1** e **C2** (desvios padrão entre parêntesis)

Ligante/Complexo	Referência C1 [105, 109]	Referência C2 [110]
Metal-N(imina)	1,996(10) Å e 1,985(9) Å	2,128(4) Å e 2,119(4) Å
Metal-N(amida)	2,030(10) Å (N protonado)	--
Metal-O(carbonila)	2,070(8) Å	2,135(3) Å e 2,175(3) Å
Metal-O(fenolato)	2,028(8) Å e 2,093(9) Å	2,055(3) Å e 2,066(3) Å
Metal-O(aqua)	2,025(2) Å, 2,113(2) Å e 2,122(2) Å	--
Metal-Cl(cloreto)	--	--
C-N(imina)	1,264(15) Å	1,270(6) Å e 1,282(6) Å
C-N(amida)	1,310(14) Å e 1,390(15) Å	--
C-O(carbonila)	1,296(13) Å	1,237(6) Å e 1,254(6) Å
C-O(fenolato)	1,360(14) Å e 1,325(13) Å	1,305(5) Å
N(amida)-N(imina)	1,373(13) Å e 1,398(13) Å	1,378(5) Å e 1,380(5) Å
N(imina)-metal-O(água)	175,00(9)°	--
O(água)-metal-O(água)	178,81(9)°	--
O(água)-metal-Cl(cloreto)	--	--
O(fenolato)-metal- N(amida)	168,7(4)°	--
O(carbonila)-metal- O(fenolato)	168,8(3)°	98,09(12)° e 144,65(13)°
N(imina)-metal-N(imina)	--	150,6(2)° e 144,85(18)°

-- = Complexo não possui tal ligação ou tal ângulo

Os valores de comprimentos e ângulos de ligação são condizentes com os encontrados na literatura para **C1** [105,109] e **C2** [110].

5.1.2 Ligante L2

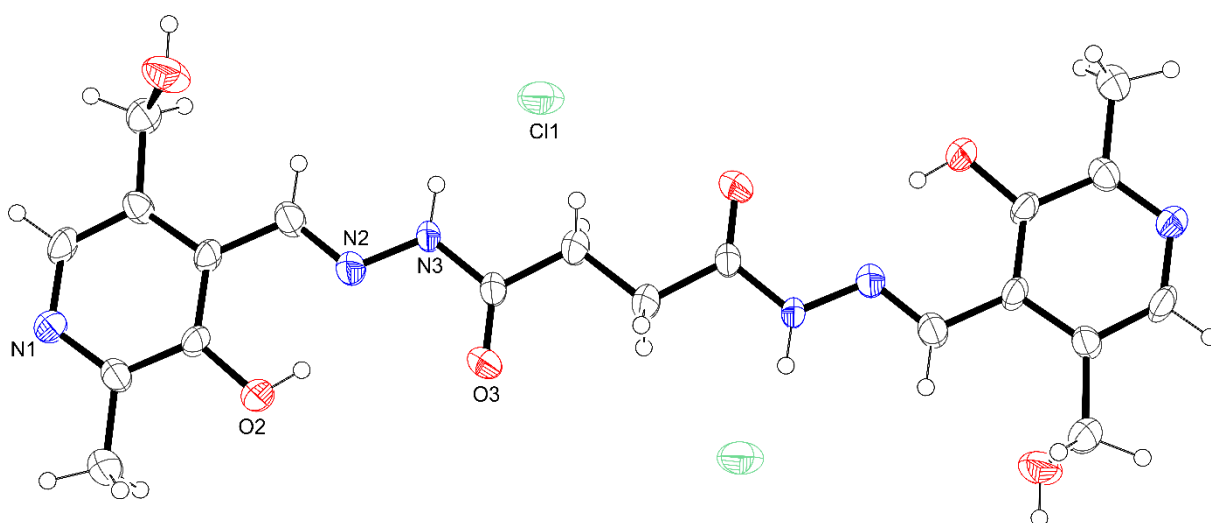
5.1.2.1 Ligante

O ligante **L2** cristalizou em duas estruturas cristalográficas: a primeira, **L2.1**, possui dois íons cloreto como contraíons, enquanto a segunda, **L2.2**, apresenta dois íons perclorato como contraíons. A presença dos contraíons evidencia o caráter catiônico do ligante **L2** devido à protonação dos dois nitrogênios piridínicos. Tanto **L2.1** quanto **L2.2** foram obtidos como subprodutos cristalinos de reações de complexação empregando, respectivamente, cloreto e perclorato de metal de transição. **L2.1** possui mesmos contraíons do ligante **L2** obtido na forma de precipitado.

A difração de raios X em monocristal indicou que o ligante **L2.1** cristalizou no sistema triclinico, grupo espacial $P\bar{1}$. Tal grupo espacial possui simetria de *Laue* $\bar{1}$. A ausência de condições de reflexão observadas para as classes integral (*hkl*), zonais (*h0l*, *0kl*, *hk0*) e seriais (*0k0*, *h00*, *00l*) evidencia a rede de *Bravais* P (primitiva). A cela unitária apresenta duas unidades assimétricas ($0 \leq x \leq \frac{1}{2}$; $0 \leq y \leq 1$ e $0 \leq z \leq 1$).

A Figura 38 mostra a projeção estrutural *ORTEP-3*[®] do ligante **L2.1** (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%).

Figura 38 - Projeção estrutural *ORTEP-3*[®] do ligante **L2.1** (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%)



Fonte: Elaboração do autor.

A projeção estrutural obtida mostra que o ligante **L2.1** está linear, com baixa ou ausente distorção no espaço.

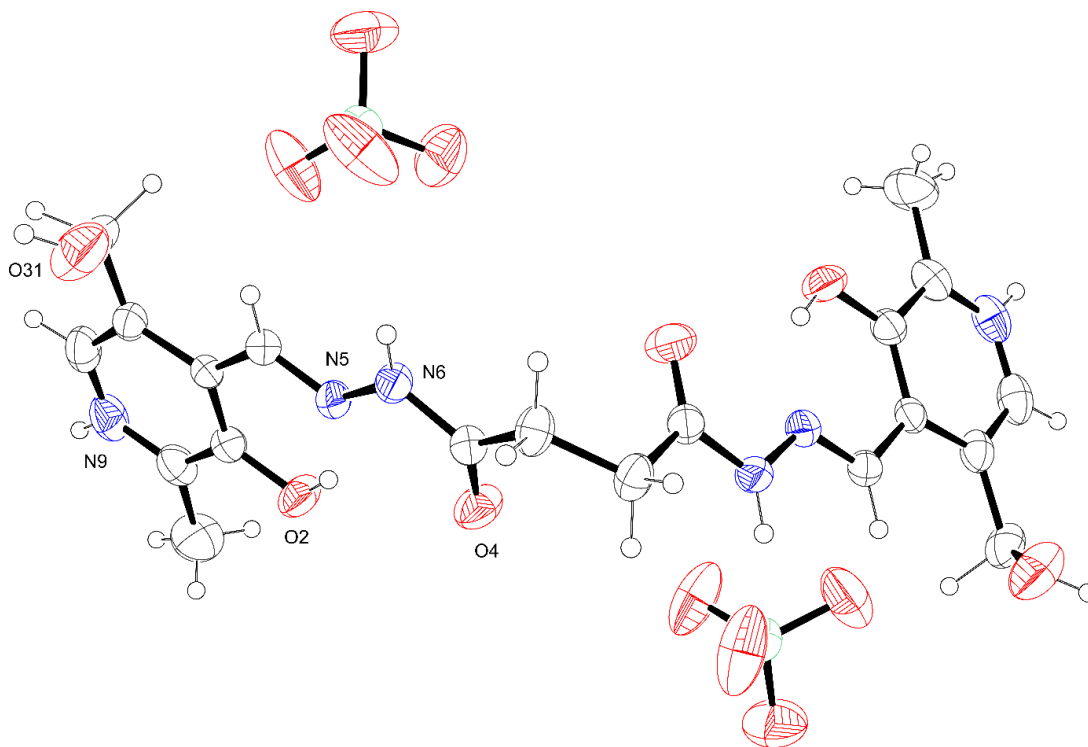
A difração de raios X em monocristal indicou que o ligante **L2.2** cristalizou no sistema ortorrômbico, grupo espacial $P2_12_12$; tal grupo espacial apresenta simetria de *Laue* 222. As condições de reflexão observadas para as classes zonal ($hk0$) e seriais ($h00$ e $0k0$), assim como a ausência de condições de reflexão para as demais classes integral (hkl), zonais ($0kl$ e $h0l$) e serial ($00l$), evidencia a rede de *Bravais* P (primitiva) e elementos de simetria cristalográficos 2_1 e 2. As celas unitárias apresentam quatro unidades assimétricas ($0 \leq x \leq \frac{1}{2}$; $0 \leq y \leq \frac{1}{2}$ e $0 \leq z \leq 1$). A Tabela 5 mostra as condições de reflexão para as classes integral, zonais e seriais vinculadas ao sistema ortorrômbico, grupo espacial $P2_12_12$.

Tabela 5 - Condições de reflexão para as classes integral, zonal e seriais vinculadas ao grupo espacial $P2_12_12$ pertencente ao sistema ortorrômbico

Domínio da Condição	Reflexão	Condição de reflexão	Interpretação
Integral	Hkl	-	<i>Bravais</i> P
Zonal	$hk0$	$h+k = 2n$	2
Serial	$h00$	$h=2n$	2_1
Serial	$0k0$	$k=2n$	2_1

A Figura 39 mostra a projeção estrutural *ORTEP-3*[®] do ligante **L2.2** (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%).

Figura 39 - Projeção estrutural *ORTEP-3*[®] do ligante **L2.2** (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%)



Fonte: Elaboração do autor.

A projeção estrutural obtida indica que a molécula de **L2.2** está fortemente distorcida no espaço. Os comprimentos de ligação entre carbono e sítios de coordenação e entre nitrogênios de grupo amida e de grupo imina dos ligantes **L2.1** e **L2.2** estão mostrados na Tabela 6.

Tabela 6 - Comprimentos de ligação entre carbono e sítios de coordenação e entre nitrogênios de função amida e de função imina dos ligantes **L2.1** e **L2.2**

Ligação/Ligante	L2.1	L2.2
C-N(imina)	1,273(7) Å	1,281(3) Å
C-O(carbonila)	1,210(7) Å	1,205(3) Å
C-O(fenol)	1,336(7) Å	1,338(3) Å
N(amida)-N(imina)	1,358(6) Å	1,355(3) Å

A partir do ligante **L2**, sintetizaram-se três complexos helicoidais: **C3**, com centros metálicos de cobalto(III); **C4**, com centros metálicos de níquel(II) e **C5**, com centros metálicos de zinco(II).

5.1.2.2 Complexos C3, C4 e C5

Assim como em outras arquiteturas de autoassociação, a formação de arquiteturas helicoidais depende tanto dos ligantes quanto dos metais empregados [51]. Três complexos helicoidais foram formados com o ligante derivado de dihidrazida succínica (**L2**). Esse ligante apresenta duas cavidades multidentadas quelantes contendo possíveis sítios de coordenação de oxigênio e nitrogênio. A formação de complexos helicoidais não ocorre com o ligante **L1** devido à ausência de espaçadores orgânicos alifáticos (CH₂) e, por conseguinte, ausência de flexibilidade.

O ligante possui duas carbonilas e, entre essas, espaçadores orgânicos contendo dois (**L2**) átomos de carbono (CH₂), altamente rotacionais devido à hibridização sp³. Isso confere certa flexibilidade [52,111] ao ligante entre as duas cavidades coordenantes de uma molécula de ligante [52,112], permitindo que duas moléculas do mesmo ligante se entrelacem entre si e duas cavidades de duas moléculas distintas se coordenem ao centro metálico, organizador da estrutura. Ao mesmo tempo, a presença de apenas dois átomos de carbono impede que ocorra uma coordenação das duas cavidades ao mesmo centro metálico, o que ocorre com dihidrazidas com maior espaçamento orgânico [113]. Os diferentes grupos que substituem o anel piridínico do piridoxal servem como grupos auxiliares, alterando a solubilidade e as propriedades dos complexos helicoidais [112].

Os ligantes possuem anéis piridínicos do piridoxal, fazendo com que o empilhamento π—π intramolecular entre os anéis seja, também, um fator estabilizador que favorece a formação de arquiteturas de autoassociação helicoidais [114,115].

Os sítios encontrados no ligante, segundo teoria *HSAB* de *Pearson*, são nitrogênios imínicos, classificados como intermediários, e oxigênios carbonílicos e oxigênios fenolatos, classificados como duros. Sítios duros possuem preferência por metais mais duros, menos polarizáveis, com maiores estados de oxidação, geralmente com hexacoordenação. Como as cavidades são multidentadas, há a necessidade de duas cavidades agindo como tridentadas, com nitrogênios de função amida não-ligantes, serem coordenadas pelo mesmo centro metálico para gerarem,

assim, uma esfera com número de coordenação igual a seis. Isso é permitido, nesses ligantes, pela formação dos complexos helicoidais.

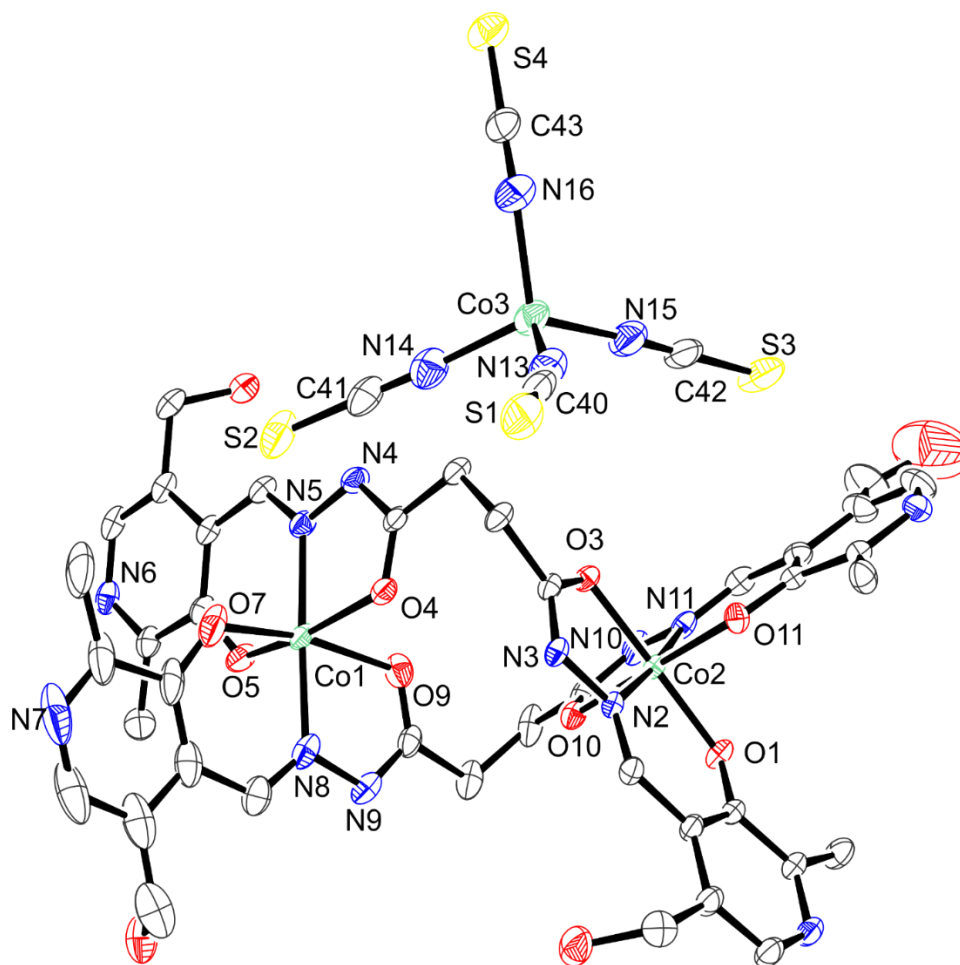
As reações realizadas *in situ* mostram que os íons metálicos servem como *template* (efeito de molde). Dessa forma, os íons metálicos não somente organizam a estrutura helicoidal, como permitem que as reações de condensação ocorram com a orientação adequada. Os centros metálicos, ao se coordenarem às cavidades tridentadas quelantes, formaram dois anéis: um anel de cinco membros e outro anel de seis membros. Esses anéis conferem alta estabilidade ao centro metálico.

Nos complexos sintetizados e mostrados neste trabalho, houve a formação de complexos helicoidais e não mesocoidais devido à alta rotabilidade e à alta flexibilidade do espaçamento orgânico, permitindo a rotação maior do ligante sobre os centros metálicos. Há a presença de inversão no centro da molécula de ligante L2, o que permite que as cavidades quelantes possuam configuração *trans* entre si [106]. A formação de complexos helicoidais foi ao encontro da regra “par-ímpar” de M. Albrecht, que dita que os ligantes sintetizados possuem preferência por arquiteturas helicoidais ao invés de mesocoidais por possuírem espaçadores orgânicos com números pares de átomos de carbono (2 átomos em **L2**) [59,62].

A difração de raios X em monocristal indicou que o complexo **C3** cristalizou no sistema triclinico, grupo espacial $P\bar{1}$. Esse grupo espacial apresenta apenas centro de inversão no centro da cela unitária e possui simetria de *Laue* $\bar{1}$. A ausência de condições de reflexão observadas para as classes integrais (hkl), zonais ($h0l$, $0kl$, $hk0$) e seriais ($0k0$, $h00$, $00l$) evidencia a rede de *Bravais* P (primitiva). A cela unitária desse grupo espacial apresenta duas unidades assimétricas ($0 \leq x \leq \frac{1}{2}$; $0 \leq y \leq 1$ e $0 \leq z \leq 1$).

A Figura 40 mostra a projeção estrutural *ORTEP-3*[®] do complexo **C3** (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%).

Figura 40 - Projeção estrutural *ORTEP-3*[®] do complexo **C3** (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%). Água de cristalização e átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização



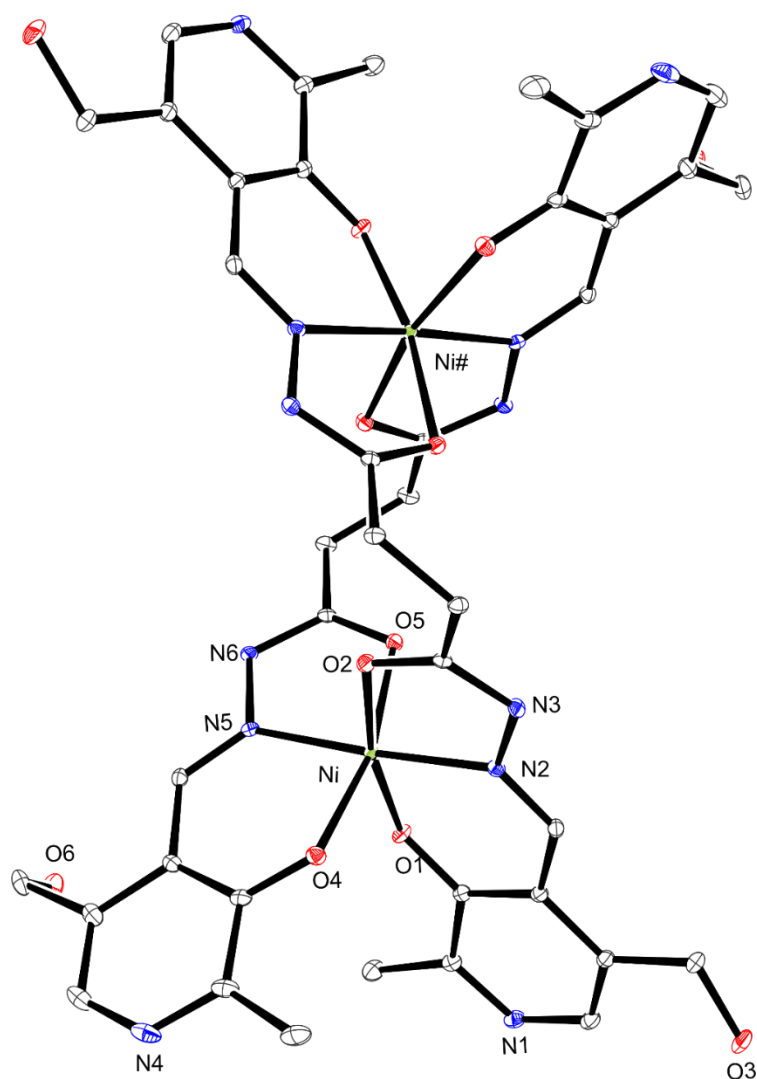
Fonte: Elaboração do autor.

Trata-se de um íon complexo divalente, com carga +2, uma vez que há a presença um íon de ânion complexo divalente tetratiocianato- κ Ncobaltato(II), $[\text{Co}(\text{NCS})_4]^{2-}$, formado durante a reação de complexação.

Análises feitas por meio de difração de raios X em monocristal mostraram que os complexos **C4** e **C5** cristalizam no sistema monoclinico, grupo espacial C2/c. O grupo espacial C2/c foi discutido na seção 5.1.1.1.

A Figura 41 mostra a projeção estrutural *ORTEP-3*[®] do complexo **C4** (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%).

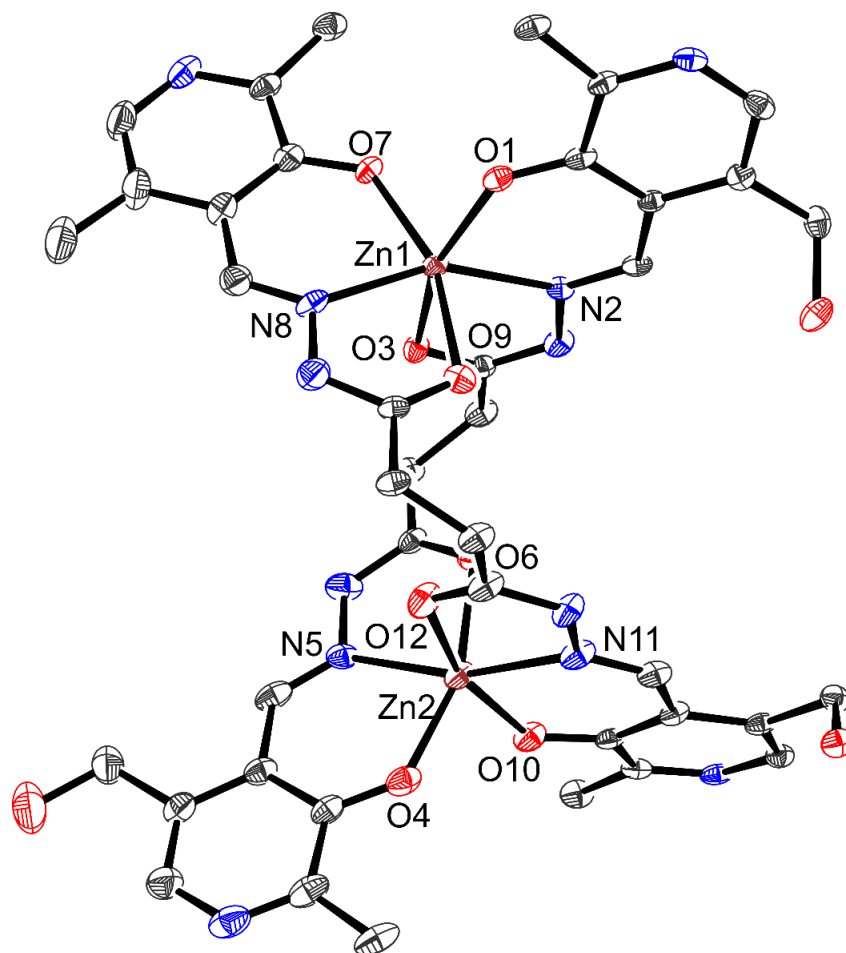
Figura 41 - Projeção estrutural *ORTEP-3*[®] do complexo **C4** (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%). Água de cristalização, átomos de hidrogênio e contraíons foram omitidos para melhor visualização



Fonte: Elaboração do autor.

A Figura 42 mostra a projeção estrutural *ORTEP-3*[®] do complexo **C5** (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%).

Figura 42 - Projeção estrutural *ORTEP-3*[®] do complexo **C5** (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%). Água de cristalização, átomos de hidrogênio e contraíons foram omitidos para melhor visualização



Fonte: Elaboração do autor.

Íons perclorato, devido à sua estrutura tetraédrica, mais impedida estericamente, promoveria a formação de estruturas mesocoidais [55,61]. O íon complexo $[\text{Co}(\text{SCN})_4]^{2-}$, contendo alto impedimento estérico, provavelmente também promoveria a formação de estrutura mesocoidal. Os complexos **C3**, **C4** e **C5**, embora apresentem tais contraíons impedidos estericamente, são arquiteturas helicoidais. Portanto, as esferas secundárias de coordenação (contraíons) não tiveram significativa influência sobre a formação dos complexos sintetizados.

As informações estruturais dos complexos **C3**, **C4** e **C5** estão compiladas no Quadro 4.

Quadro 4 - Informações estruturais dos complexos **C3**, **C4** e **C5**

Informação/complexo	C3	C4	C5
Estrutura	Helicoidal de dupla hélice	Helicoidal de dupla hélice	Helicoidal de dupla hélice
Esfera de coordenação	N ₂ O ₄	N ₂ O ₄	N ₂ O ₄
Sítios de coordenação	Nitrogênios imínicos, oxigênios carbonílicos e oxigênios fenolatos	Nitrogênios imínicos, oxigênio carbonílicos e oxigênio fenolatos	Nitrogênios imínicos, oxigênio carbonílicos e oxigênios fenolatos
Centro metálico	Cobalto	Níquel	Zinco
Número de centros metálicos	Dinuclear	Dinuclear	Dinuclear
Estado de oxidação	3+	2+	2+
Geometria	Octaédrica distorcida	Octaédrica distorcida	Octaédrica distorcida
Isomeria	<i>P</i>	<i>M</i>	<i>M</i>
Distância entre centros metálicos	6,141 Å	6,3 Å	6,462 Å e 6,506 Å
Carga do complexo	+2	+4	+4
Contraíon(s)	1 íon complexo [Co(NCS) ₄] ²⁻	2 íons cloreto e 2 íons perclorato	3 íons cloreto e 1 íon perclorato
Solvatos de cristalização	13 moléculas de água	10 moléculas de água	5 moléculas de água

Os valores de comprimentos de ligação de ângulos de ligação dos complexos **C3**, **C4** e **C5** estão descritos no Quadro 5 e ANEXO 2.

Quadro 5 - Valores de comprimentos de ligação e ângulos de ligação dos complexos **C3**, **C4** e **C5** (desvios padrão entre parêntesis)

Ligação/complexo	C3	C4	C5
Metal-N(imina)	De 1,883(3) a 2,018(3) Å	1,9991(18) Å e 2,0096(18) Å	De 2,099(7) a 2,131(6) Å
Metal-O(carbonila)	De 1,912(2) a 2,090(3) Å	2,0928(17) Å e 2,0979(17) Å	De 2,161(5) a 2,228(6) Å
Metal-N(tiocianato- κ N) (Contraíon)	De 1,958(4) a 1,973(4) Å	--	--
Metal-O(fenolato)	De 1,870(2) a 1,971(3) Å	1,9874(16) Å e 2,0132(16) Å	De 2,001(6) a 2,029(5) Å
C-N(imina)	De 2,290(4) a 2,299(4) Å	1,285(3) Å e 1,288(3) Å	De 1,260(12) a 1,298(10) Å
C-O(carbonila)	De 1,249(5) a 1,296(3) Å	1,237(3) Å e 1,243(3) Å	De 1,212(10) a 1,247(10) Å
C-O(fenolato)	De 1,288(7) a 1,313(3) Å	1,290(3) Å e 1,302(3) Å	De 1,265(11) a 1,296(10) Å
N(amida)-N(imina)	De 1,379(4) a 1,399(4) Å	1,380(2) Å e 1,382(2) Å	De 1,369(9) a 1,393(10) Å
N(imina)-metal- N(imina)	173,89(10)° e 176,59(12)°	176,52(7)°	De 154,0(3) a 166,0(3)°
O(carbonila)-metal- O(fenolato)	De 164,41(11) a 178,68(10)°	166,39(6)° e 167,93(6)°	De 157,4(2) a 159,9(2)°
N(tiocianato- κ N) Metal-N(tiocianato- κ N) (Contraíon)	De 106,14(18) a 112,69(18)°	--	--

-- = Complexo não possui tal ligação ou tal ângulo

Os comprimentos de ligação e os ângulos de ligação de complexos da literatura contendo esferas de coordenação semelhantes às esferas de coordenação de **C3**, **C4** e **C5** estão descritos no Quadro 6.

Quadro 6 - Comprimentos de ligação e ângulos de ligação de complexos da literatura contendo esferas de coordenação semelhantes às esferas de coordenação de **C3**, **C4** e **C5** (desvios padrão entre parêntesis)

Ligação/complexo	C3 [60,116]	C4 [117]	C5 [118]
Metal-N(imina)	1,867(2) Å e 1,880(2) Å	2,071(4) Å e 2,061(4) Å	2,101(2) Å
Metal-O(carbonila)	1,928(2) Å e 1,884(2) Å	2,135(3) Å e 2,067(3) Å	2,069(2) Å
Metal-O(fenolato)	1,879(2) Å e 1,899(2) Å	1,912(3) Å e 2,000(3) Å	1,9890(19) Å e 2,0041(19) Å
Metal-N(tiocianato- κ N) (Contraíon)	1,956(6) Å e 1,961(7) Å	--	--
C-N(imina)	1,287(4) Å e 1,283(4) Å	1,205(5) Å e 1,227(5) Å	1,291(4) Å
C-O(carbonila)	1,278(3) Å e 1,309(3) Å	1,291(5) Å e 1,293(5) Å	1,241(3) Å
C-O(fenolato)	1,316(4) Å e 1,325(3) Å	1,247(5) Å e 1,269(5) Å	1,339(3) Å
N(amida)-N(imina)	1,380(3) Å e 1,385(3) Å	1,383(5) Å e 1,444(5) Å	1,390(3) Å
N(imina)-metal- N(imina)	171,64(10)°	164,00(14)°	--
O(carbonila)-metal- O(fenolato)	178,75(9)° e 177,53(9)°	167,94(13)° e 169,28(12)°	149,99(10)° e 100,20(8)°
N(tiocianato- κ N) Metal-N(tiocianato- κ N) (Contraíon)	113,3(3)° e 109,8(3)°	--	--

-- = Complexo não possui tal ligação ou tal ângulo

Os valores de comprimentos e ângulos de ligação do complexo **C3** [60], bem como de seu contraíon complexo [116] são semelhantes com os valores encontrados na literatura para os mesmos tipos de ligação. A mesma semelhança ocorre com os comprimentos e ângulos de ligação dos complexos **C4** [117] e **C5** [118].

5.1.3 Ligante L3

Não foram obtidas estruturas cristalográficas do ligante **L3**. A partir do ligante **L3**, sintetizaram-se os complexos helicoidais **C6**, com centros metálicos de cobalto(III) e **C7**, com centros metálicos de níquel(II) e o complexo monomérico **C8**, com centros metálicos de dioxidovanádio(V).

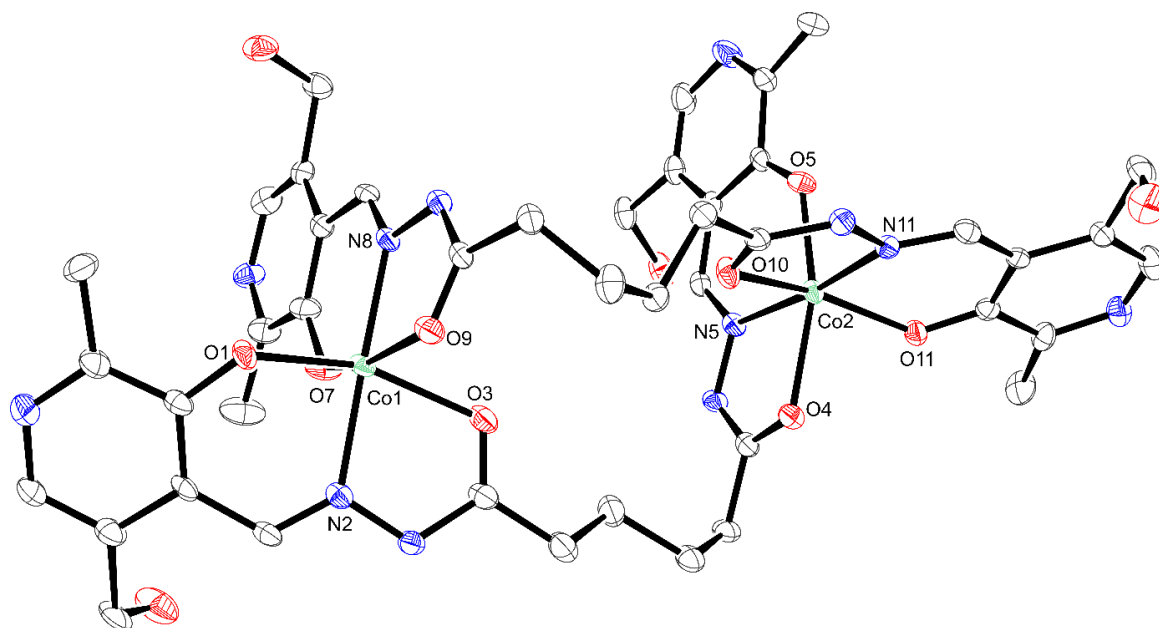
5.1.3.1 Complexos C6, C7 e C8

Como discutido na seção 5.1.2.2, o ligante **L3** possui características adequadas para a formação de complexos helicoidais, como presença de centro de inversão, cavidades multidentadas e alta flexibilidade conferida por quatro átomos de carbono (CH₂) com hibridização sp³. Essas características permitiram a síntese de dois complexos helicoidais de hélice dupla com centros metálicos hexacoordenados.

A difração de raios X em monocristal indicou que os complexos **C6** e **C7** cristalizaram no sistema triclínico, grupo espacial P $\bar{1}$. As características desse grupo espacial foram discutidas na seção 5.1.2.1.

A Figura 43 mostra a projeção estrutural *ORTEP-3*[®] do complexo **C6** (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%).

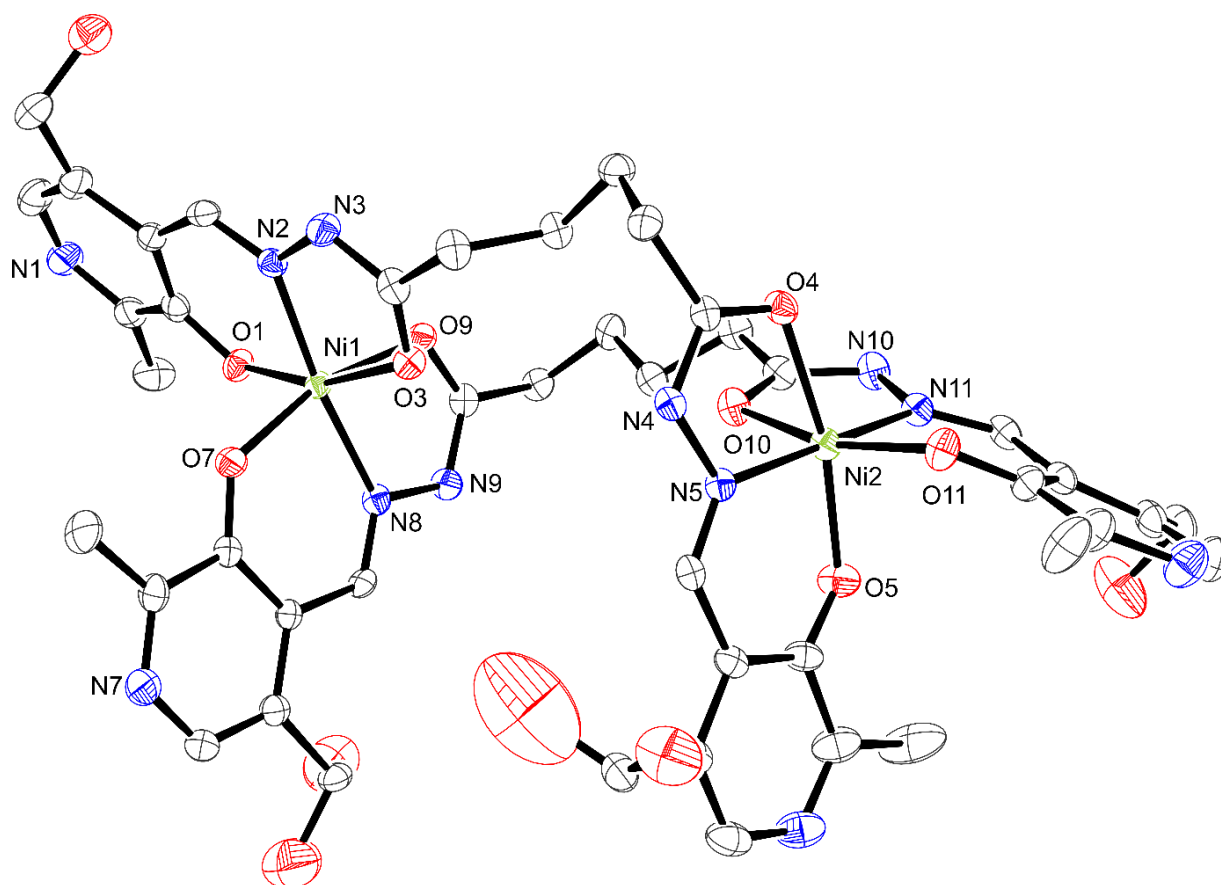
Figura 43 - Projeção estrutural *ORTEP-3*[®] do complexo **C6** (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%). Água de cristalização, átomos de hidrogênio e contraíons foram omitidos para melhor visualização



Fonte: Elaboração do autor.

A Figura 44 mostra a projeção estrutural *ORTEP-3*[®] do complexo **C7** (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%).

Figura 44 - Projeção estrutural *ORTEP-3*[®] do complexo **C7** (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%). Água de cristalização, átomos de hidrogênio e contraíons foram omitidos para melhor visualização



Fonte: Elaboração do autor.

No complexo **C8**, a presença de ligantes do tipo óxido coordenados ao centro metálico de vanádio impede a coordenação do centro metálico às duas cavidades de ligante **L3**, uma vez que há impedimento estérico e esse metal não pode ter número de coordenação maior do que seis (duas cavidades funcionando, nesse caso, como tridentadas mais dois ligantes do tipo óxido). Dessa forma, o centro metálico de vanádio coordena-se a apenas uma cavidade quelante que, por ser tridentada nesse caso, permite a estabilização do metal com número de coordenação igual a cinco. Assim como nos complexos helicoidais, pela coordenação do centro metálico com os

sítios de coordenação, há a formação de dois anéis: um anel de cinco membros e outro de seis membros. Esses anéis, principalmente o de cinco membros (ângulo ideal), conferem estabilidade aos centros metálicos coordenados.

A difração de raios X em monocristal evidenciou que o complexo **C8** cristalizou no sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/n$. O grupo espacial $P2_1/n$ (equivalente a $P2_1/c$) possui simetria de *Laue* $2/m$. A partir da observação das condições de reflexão atribuídas para as classes integral (hkl), zonal ($h0l$) e serial ($0k0$), além da ausência de condições de reflexão para as outras classes, evidencia-se que a cela é *Bravais* P (primitiva). A cela unitária desse grupo espacial possui quatro unidades assimétricas ($0 \leq x \leq 1$; $0 \leq y \leq \frac{1}{4}$; $0 \leq z \leq 1$).

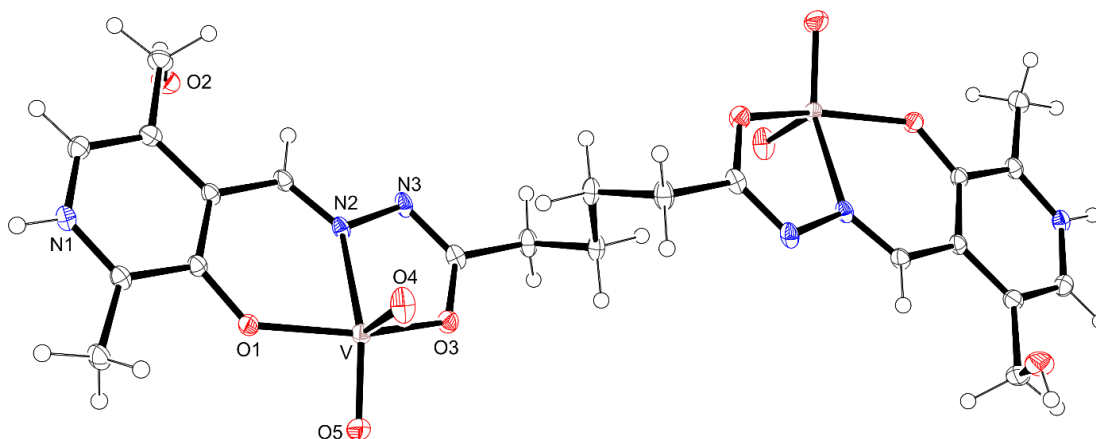
As condições de reflexão para as classes integral, zonal e serial do sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/n$ estão mostrados na Tabela 7.

Tabela 7 - Condições de reflexão para as classes integral, zonal e serial do sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/n$

Domínio da condição	Reflexão	Condição de reflexão	Interpretação
Integral	Hkl	$h+k+l = 2n$	<i>Bravais</i> P
Zonal	$h0l$	$h+l = 2n$	$n \perp [0 \ 1 \ 0]$
Serial	$0k0$	$l = 2n$	$2_1 // [0 \ 1 \ 0]$

A Figura 45 mostra a projeção estrutural *ORTEP-3*[®] do complexo **C8** (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%).

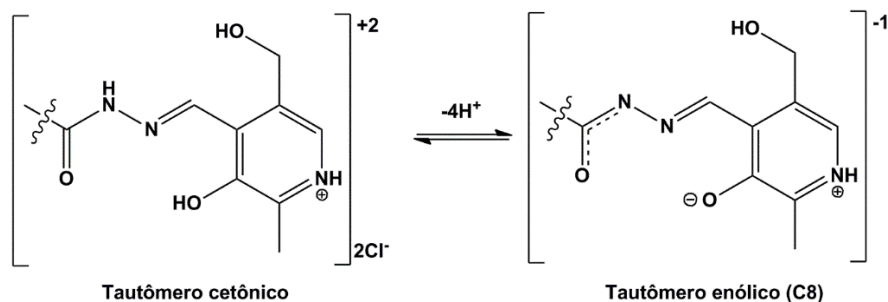
Figura 45 – Projeção estrutural *ORTEP-3*[®] do complexo **C8** (elipsóides térmicas com probabilidade de 50%). Água de cristalização foi omitida para melhor visualização



Fonte: Elaboração do autor.

A desprotonação dos nitrogênios das funções amida levando à formação de função enolato no ligante foi verificada nesse complexo, contituindo-se em um tautomerismo. Esse comportamento é comum em complexos de dioxidovanádio(V) [34,119]. Essa tautomerização ocorre pela desprotonação dos nitrogênios da funções amida com a coordenação dos centros metálicos de dioxidovanádio(V). Dessa forma, há carga negativa proveniente do nitrogênio desprotonado da função amida está em ressonância entre oxigênio, carbono e nitrogênio. O Esquema 13 mostra as estruturas do ligante **L3** no tautômero cetônico e no tautômero enólico quando coordenado ao centro metálico no complexo **C8**.

Esquema 13 - Estruturas do ligante **L3** no tautômero cetônico e no tautômero enólico quando coordenado ao centro metálico no complexo **C8**



Fonte: Elaboração do autor.

Uma esfera pentacoordenada pode apresentar duas geometrias ideais: pirâmide de base quadrada e bipirâmide trigonal. Entretanto, quando há distorções, apresentando ângulos de ligação diferentes dos ideais, a geometria não é ideal. A geometria distorcida, bem como o grau de distorção, pode ser denifinida pelo parâmetro *tau* (τ), que leva em consideração os maiores ângulos α e β da esfera de coordenação.

A equação para obtenção do parâmetro *tau* está descrita na Equação 3.

$$(\tau) = \frac{(\beta - \alpha)}{60} \quad (3)$$

Os valores de *tau* variam entre 0 e 1. Quando τ é igual ou menor a 0,5, a geometria é piramidal quadrática distorcida e, quando é igual ou maior a 0,5, a geometria é bipirâmide trigonal distorcida. Os valores inteiros 0 e 1 indicam as correspondentes geometrias ideais, sem distorção. Em **C8**, o parâmetro *tau* é igual a 0,063, indicando uma esfera de coordenação com geometria piramidal quadrática distorcida.

As informações estruturais dos complexos **C6**, **C7** e **C8** estão dispostas no Quadro 7.

Quadro 7 - Informações estruturais dos complexos **C6**, **C7** e **C8**

Informação/complexo	C6	C7	C8
Estrutura	Helicoidal de dupla hélice	Helicoidal de dupla hélice	Monomérica
Esfera de coordenação	N ₂ O ₄	N ₂ O ₄	NO ₄
Sítios de coordenação	Nitrogênios imínicos, oxigênios carbonílicos e oxigênios fenolatos	Nitrogênios imínicos, oxigênios carbonílicos e oxigênios fenolatos	Nitrogênio imínico, oxigênio carbonílico, oxigênio enolato e dois ligantes do tipo óxido
Centro metálico	Cobalto	Níquel	Vanádio
Número de centros metálicos	Dinuclear	Dinuclear	Dinuclear
Estado de oxidação	3+	2+	5+
Geometria	Octaédrica distorcida	Octaédrica distorcida	Pirâmide quadrática distorcida
Isomeria	<i>M</i>	<i>P</i>	--
Distância entre centros metálicos	7,944 Å	8,030 Å	9,150 Å
Carga do complexo	+2	+1	Neutro
Contraíon(s)	2 íons cloreto	1 íon cloreto	Nenhum
Solvatos de cristalização	11 moléculas de água	14 moléculas de água	2 moléculas de água

-- = Complexo não possui tal informação estrutural

Os Valores de comprimentos de ligação e ângulos de ligação dos complexos **C6**, **C7** e **C8** estão no Quadro 8 e ANEXO 2.

Quadro 8 - Valores de comprimentos de ligação e ângulos de ligação dos complexos **C6**, **C7** e **C8** (desvios padrão entre parêntesis)

Ligação/complexo	C6	C7	C8
Metal-N(imina)	De 2,051(5) a 2,086(5) Å	De 2,003(4) a 2,019(4) Å	2,1622(17) Å
Metal- O(carbonila/enolato)	De 2,114(4) a 2,147(4) Å	De 2,083(4) a 2,132(4) Å	1,9621(15) Å
Metal-O(fenolato)	De 1,982(4) a 2,024(4) Å	De 1,986(4) a 2,026(4) Å	1,9156(15) Å
Metal=O(óxido)	--	--	1,6285(16) Å e 1,6201(17) Å
C-N(imina)	De 1,271(7) a 1,300(7) Å	De 1,283(7) a 1,300(7) Å	1,294(3) Å
C-O(carbonila)	De 1,216(7) a 1,231(7) Å	De 1,239(7) a 1,250(7) Å	1,292(2) Å
C-O(fenolato)	De 1,277(7) a 1,315(7) Å	De 1,281(7) a 1,309(7) Å	1,309(2) Å
N(amida)-N(imina)	De 1,358(7) a 1,377(6) Å	De 1,373(6) a 1,385(7) Å	1,398(2) Å
N(imina)-metal- N(imina)	172,98(18)° e 174,55(18)°	172,48(19)° e 175,14(18)°	--
O(carbonila/enolato)- metal-O(fenolato)	De 153,10(18) a 162,93(18) °	De 162,79(17) a 167,67(17)°	147,82(6)°
N(imina)-metal= O(óxido)	--	--	105,12(8)° e 144,03(8)°
O(óxido)=metal= O(óxido)	--	--	110,55(9)°

-- = Complexo não possui tal ligação ou tal ângulo

Os comprimentos de ligação e os ângulos de ligação de complexos da literatura contendo esferas de coordenação semelhantes às esferas de coordenação de **C6**, **C7** e **C8** estão descritos no Quadro 9.

Quadro 9 - Comprimentos de ligação e ângulos de ligação de complexos da literatura contendo esferas de coordenação semelhantes às esferas de coordenação de **C6**, **C7** e **C8** (Desvio padrão entre parêntesis)

Ligação/complexo	C6 [120]	C7 [121]	C8 [122]
Metal-N(imina)	1,876(2) Å	1,982(3) Å e 2,006(4) Å	2,142(2) Å
Metal-O(carbonila/enolato)	1,921(2) Å	2,049(3) Å e 2,073(3) Å	1,9732(18) Å
Metal-O(fenolato)	1,886(2) Å	2,000(3) Å	1,904(2) Å
Metal=O(óxido)	--	--	1,6439(19) Å e 1,612(2) Å
C-N(imina)	1,273(4) Å	1,277(5) Å e 1,288(5) Å	1,297(3) Å
C-O(carbonila)	1,285(3) Å	1,243(5) Å e 1,246(5) Å	1,306(3) Å
C-O(fenolato)	1,313(3) Å	1,309(5) Å	1,325(3) Å
N(amida)-N(imina)	1,405(3) Å	1,389(5) Å e 1,389(4) Å	1,410(3) Å
N(imina)-metal-N(imina)	172,48(15)°	165,29(14)°	--
O(carbonila/enolato)-metal-O(fenolato)	177,28(8)°	169,06(12)°	143,46(9)°
N(imina)-metal=O(óxido)	--	--	147,83(10)°
O(óxido)=metal=O(óxido)	--	--	108,54(11)°

-- = Complexo não possui tal ligação ou tal ângulo

Os valores de comprimento de ligação de **C6** não encontram respaldo com os valores encontrados na literatura de complexos de cobalto(III) com mesma esfera de coordenação [120], uma vez que as ligações em **C6** apresentam valores de comprimento de ligação maiores do que os reportados para esse tipo de complexo com centros metálicos trivalentes. Os valores de comprimentos e ângulos de ligação dos complexos **C7** [121] e **C8** [122] são condizentes com os valores encontrados na literatura para os mesmos tipos de ligação.

Os comprimentos das ligações entre vanádio e ligante do tipo óxido (V=O) são especialmente menores em relação às demais ligações entre vanádio e oxigênio de **C8** devido à forte ligação π entre oxigênio e metal [122].

Em todos complexos sintetizados, com a coordenação do centro metálico aos sítios de coordenação, ocorre uma diminuição nos comprimentos de ligação entre carbono e oxigênio fenólico, que com a coordenação do metal, se torna fenolato, apresentando carga aniônica. A ligação entre carbono e oxigênio fenolato apresenta menor comprimento de ligação do que a ligação entre carbono e oxigênio fenólico. As outras ligações apresentam um aumento nos comprimentos de ligação porque o sítio, ao se coordenar com o centro metálico, transfere densidade eletrônica a esse centro metálico. Dessa forma, ocorre uma polarização da ligação, diminuindo a força de ligação e aumentando o comprimento de tal ligação.

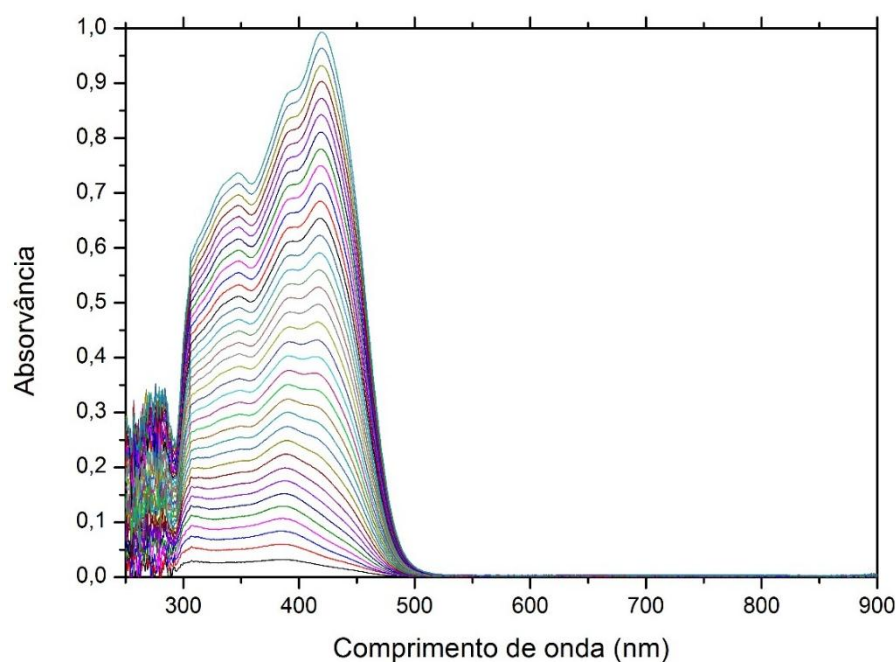
5.2 RESULTADOS DE ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO ELETRÔNICA NA REGIÃO UV/VIS

Serão mostrados e discutidos os espectros de absorção eletrônica na região do UV/Vis de um complexo de cada tipo de estrutura, uma vez que foi sintetizado apenas um complexo tipo grade e complexos helicoidais apresentam espectros com perfil semelhantes, possuindo bandas semelhantes no espectro. Os espectros de espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV/Vis de ligantes e de complexos estão mostrados no ANEXO 4 e a avaliação de estabilidade em solução de ligantes e de complexos empregando mesma técnica estão no ANEXO 5.

5.2.1 Arquiteturas de autoassociação tipo grade (*grid-type*)

O espectro de absorção eletrônica em solução aquosa do complexo **C2**, tipo grade, com concentrações variando de $6,38 \times 10^{-7}$ M a $2,00 \times 10^{-5}$ M está na Figura 46.

Figura 46 - Espectro de absorção eletrônica em solução aquosa do complexo **C2**, tipo grade, com concentrações variando de $6,38 \times 10^{-7}$ M a $2,00 \times 10^{-5}$ M



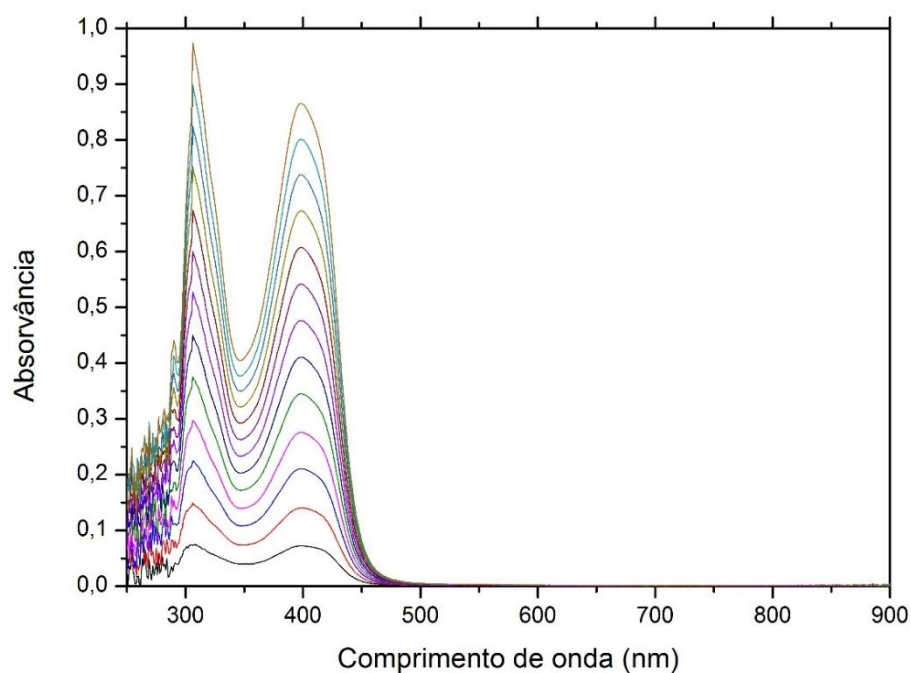
Fonte: Elaboração do autor.

. O complexo apresenta: uma banda de transição intraligante tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ na região de 280 a 360 nm, com pico de absorvância máxima em 380 nm; uma banda de transição intraligante tipo $n \rightarrow \pi^*$ na região de 380 a 400 nm e uma banda de transferência de carga ligante-metal (TCLM) de 400 a 480 nm, com pico de absorvância máxima em 420 nm [123,124]. A banda tipo TCLM corresponde, principalmente, à transferência de densidade eletrônica dos oxigênios fenolatos e nitrogênios desprotonados de grupo amida, ambos com carga aniônica, para os centros metálicos.

5.2.2 Arquiteturas de autoassociação helicoidais

O espectro de absorção eletrônica em solução aquosa do complexo **C4**, helicoidal, com concentrações variando de $2,28 \times 10^{-6}$ M a $2,86 \times 10^{-5}$ M está na Figura 47.

Figura 47 - Espectro de absorção eletrônica em solução aquosa do complexo **C4**, helicoidal, com concentrações variando de $2,28 \times 10^{-6}$ M a $2,86 \times 10^{-5}$ M



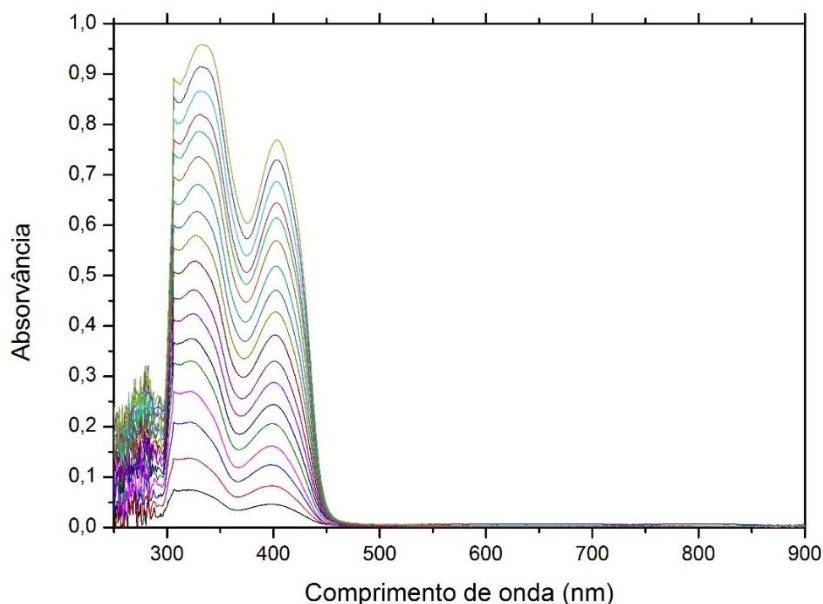
Fonte: Elaboração do autor.

Os espectros dos complexos helicoidais, semelhantes, apresentam banda de absorção de transição intraligante dos ligantes dos quais foram derivatizados tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ na região de 280 a 360 nm, cujos picos de absorvância máxima variam entre 296 e 306 nm. Os complexos helicoidais apresentam segunda banda na região de 330 a 500 nm, com picos de absorvância máxima entre 342 e 399 nm. Essa segunda banda corresponde à transferência de carga do ligante para o metal (TCLM) [124-126] devido à característica dos sítios oxigênio fenolato com carga aniônica (fortes doadores σ e π) e centros metálicos empregados do primeiro período de transição.

5.2.3 Complexos monoméricos

O espectro de absorção eletrônica do complexo **C8** em dimetilsulfóxido com concentrações variando de $2,47 \times 10^{-6}$ M a $4,43 \times 10^{-5}$ M está na Figura 48.

Figura 48 - Espectro de absorção eletrônica do complexo **C8** em dimetilsulfóxido com concentrações variando de $2,47 \times 10^{-6}$ M a $4,43 \times 10^{-5}$ M



Fonte: Elaboração do autor.

No espectro, é possível observar as bandas de transição intraligante $\pi \rightarrow \pi^*$, perto de 300 nm com pico de absorvância máxima em 306 nm e $n \rightarrow \pi^*$ entre 300 e 380 nm, com pico de absorvância máxima em 331 nm. A terceira banda corresponde à transferência de carga do ligante para metal (TCLM) entre, principalmente, oxigênio fenolato e orbitais d não-preenchidos de vanádio(V), estando entre 380 e 450 nm, com pico de absorvância máxima em 403 nm [124,127]. A banda TCLM é devido, principalmente, aos oxigênios fenolatos com carga aniônica (fortes doadores σ e π). Os valores de comprimento de onda relativos à absorvância máxima das bandas de ligantes e complexos estão mostradas na Tabela 8.

Tabela 8 - Valores de comprimento de onda relativos à absorvância máxima das bandas de ligantes e complexos

Composto/banda	Tipo de estrutura	$\pi \rightarrow \pi^*$	$n \rightarrow \pi^*$	TCLM
L1	Ligante	313 nm	343 nm	--
L2	Ligante	300 nm	332 nm	--
L3	Ligante	296 nm	338 nm	--
C1	Monomérico	342 nm	N.O.	426 nm
C2	Tipo grade	380 nm	393 nm	420 nm
C3	Helicoidal	298 nm	N.O.	346 e 370 nm
C4	Helicoidal	306 nm	N.O.	398 nm
C5	Helicoidal	296 nm	N.O.	384 nm
C6	Helicoidal	306 nm	N.O.	378 nm
C7	Helicoidal	306 nm	N.O.	399 nm
C8	Monomérico	306 nm	331 nm	403 nm

-- = Ligante ou complexo não possui tal banda; N.O. = Banda não observada no ligante ou no complexo

5.3 RESULTADOS DE ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE *FOURIER* (*FT-IR*)

Foram realizadas as caracterizações de espectroscopia vibracional na região do infravermelho com transformada de *Fourier* (*FT-IR*) de todos ligantes e complexos. Nesta seção, serão mostrados e discutidos os resultados obtidos. Os espectros foram obtidos no modo transmitância.

Bases de *Schiff* possuem banda característica do estiramento C=N (imina) de baixa/média intensidade. Os ligantes **L1**, **L2** e **L3**, por serem derivados de dihidrazida, possuem banda característica do estiramento C=O (carbonila). No entanto, devido aos efeitos de ressonância implicados no grupo amida (dihidrazida), apresentam menor número de onda do que as bandas relacionadas a carbonilas de cetonas ou aldeídos.

As bandas de estiramento relacionadas aos sítios de coordenação quando coordenados apresentam diferentes valores de número de onda em relação aos mesmos quando não-coordenados.

Tal técnica indica a protonação dos nitrogênios piridínicos do anel do piridoxal pela banda de estiramento ($N_{\text{pir-H}}$) em aproximadamente 1550 cm^{-1} [119]. Assim, foi possível verificar que os ligantes **L1**, **L2** e **L3** estão na forma iônica.

Os complexos **C1**, **C2**, **C4**, **C5** e **C7** apresentam a banda de estiramento característica da protonação dos nitrogênios piridínicos do anel do piridoxal ($N_{\text{pir-H}}$) em aproximadamente 1550 cm^{-1} [119].

No complexo **C3**, observa-se a presença de íons tiocianato pela presença da banda de intensidade forte do estiramento $C\equiv N$ em 2072 cm^{-1} [116].

No complexo **C8**, são mostradas bandas de baixa intensidade de estiramentos simétrico e assimétrico das duas ligações V=O na região mais distante do infravermelho, com números de onda de 909 cm^{-1} ($\nu(\text{VO}_2)_{\text{simétrico}}$) e 854 cm^{-1} ($\nu(\text{VO}_2)_{\text{simétrico}}$), respectivamente [119].

Os complexos **C2**, **C4** e **C5** possuem íons perclorato como contraíons. É possível observar bandas de média intensidade do estiramento Cl-O (aproximadamente 1100 cm^{-1}) [128] nos espectros desses complexos. Além disso, é possível observar bandas dos estiramentos O-H dos grupos álcool benzílico do piridoxal.

Os números de onda (em cm^{-1}) das bandas dos estiramentos de ligantes e de complexos estão na Tabela 9. Os espectros de espectroscopia vibracional na região do infravermelho dos ligantes e dos complexos estão no ANEXO 6.

Tabela 9 - Números de onda (em cm^{-1}) das bandas dos estiramentos de ligantes e de complexos sintetizados utilizando *FT-IR*

Composto	O-H	C≡N	C=O	C=N	N_{pir}-H	Cl-O	Metal=O
L1	3411	--	1715	1690	1546	--	--
L2	3363	--	1694	1623	1544	--	--
L3	3439	--	1689	1623	1555	--	--
C1	3327	--	1616	1594	1568	1068	--
C2	3504	--	1602	1578	1521	1095	--
C3	3374	2064	1627	1583	--	--	--
C4	3372	--	1620	1590	1550	1109	--
C5	3417	--	1648	1583	1552	1087	--
C6	3413	--	1623	1584	--	--	--
C7	3327	--	1611	1581	1549	--	--
C8	3206	--	1621	1591	--	--	909 e 854

-- = Ligante ou complexo não possui tal banda de estiramento

5.4 RESULTADOS DE ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL RAMAN COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FT-RAMAN)

Os resultados de espectroscopia vibracional *Raman* com transformada de *Fourier* (FT-Raman) serão mostrados nesta seção, bem como será discutida a relação desses com os ligantes e complexos sintetizados. **L1**, **L2**, **L3**, **C2** e **C5** apresentaram fluorescência, impedindo uma melhor caracterização desses compostos. **C5** apresentou fluorescência de forma a inviabilizar a interpretação de bandas. O sinal de fluorescência é de 10^6 a 10^8 vezes mais intenso do que o sinal proveniente do fenômeno de espalhamento *Raman* [129], impedindo a visualização de bandas originadas por esse efeito de espalhamento.

Na literatura, são diversos os complexos de zinco(II) derivados de bases de *Schiff* contendo fluorescência. Um dos motivos que explica a fluorescência de tais complexos, principalmente de **C5**, é aumento da rigidez do ligante após a complexação com centros metálicos zinco(II), gerando efeito *CHEF* (*Chelation-Enhanced Fluorescence*, em português: efeito de fluorescência acrescida por quelação) [130].

As caracterizações utilizando espectroscopia vibracional *Raman* mostram as bandas concordantes com as mostradas por espectroscopia vibracional na região do infravermelho, podendo, assim, inferir resultados estruturais semelhantes. Os números de onda (em cm^{-1}) das bandas dos estiramentos dos ligantes e dos complexos sintetizados estão na Tabela 10. Os espectros de espectroscopia vibracional *Raman* dos ligantes e complexos sintetizados estão no ANEXO 7.

Tabela 10 - Números de onda (em cm^{-1}) das bandas dos estiramentos dos ligantes e dos complexos sintetizados utilizando *FT-Raman*

Complexo	C≡N	C=O	C=N	N_{pir}-H	Cl-O	Metal=O
L1	--	1717	1708	1548	--	--
L2	--	1700	1622	1543	--	--
L3	--	1687	1625	1560	--	--
C1	--	1609	1569	N.O.	1080/1067	--
C2	--	1616	1583	1572	1082	--
C3	2086	1608	1576	--	--	--
C4	--	1612	1580	1557	1133	--
C6	--	1610	1577	--	--	--
C7	--	1611	1572	N.O.	--	--
C8	--	1619	1591	--	--	910-854

-- = Ligante ou complexo não possui tal banda; N.O. = Banda não observada no ligante ou no complexo

5.5 RESULTADOS DA AVALIAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DE INTERAÇÃO COM *CT-DNA*

Serão mostrados os resultados das avaliações espectroscópicas de interação dos ligantes **L2** e **L3** e complexos de níquel(II) (**C1**, **C4** e **C7**) com *ct-DNA* (*calf-thymus DNA*, em português: *DNA* de timo de bezerro) em conformação *B-DNA* utilizando espectroscopia de absorção eletrônica no UV/Vis e interação com *ct-DNA* intercalado com brometo de etídio (*EB*, do inglês *bromide ethidium*) utilizando espectroscopia de fotoluminescência. Posteriormente, serão discutidos as diferenças entre os resultados dos ligantes e complexos e as características dos compostos que levaram a tais resultados.

O *ct-DNA* possui conformação *B*, ou seja, possui cadeia helicoidal com sentido horário (*right-handed*) cujos pares de bases nitrogenadas estão afastados a 3,4 Å. A cadeia possui diâmetro de 20 Å, sendo que os sulcos menores possuem largura de 4,8 Å e os sulcos maiores, largura de 10,5 Å [78].

A espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV/Vis é a principal técnica de avaliação de interação entre compostos de coordenação e *ct-DNA* [131]. Com a titulação de solução de *ct-DNA* (concentração crescente de *ct-DNA* em solução) às soluções dos ligantes **L2** e **L3**, foi possível observar uma diminuição da intensidade de absorvância, ou seja, um hipocromismo nas bandas correspondente à transição intraligante $n \rightarrow \pi^*$ dos ligantes descoordenados. Foram também observados aumentos nos comprimentos de onda em 10 nm referentes aos picos de máxima absorvância dessas bandas. Esse aumento é denominado batocromismo. Esse efeito batocrômico observado corresponde a uma estabilização da dupla hélice do *ct-DNA* ao interagir com ligante ou complexo [132]. Hipocromismo e efeito batocrômico são indicadores, em primeiro momento, de intercalação entre as bases nitrogenadas da dupla hélice de *DNA*.

Na literatura, são reportados complexos de níquel(II) [133-136] contendo ligantes base de *Schiff* que interagem com *ct-DNA*. Dentre esses complexos reportados, a maior parte refere-se à interação por intercalação dos complexos com as bases nitrogenadas do *DNA*.

Com a adição crescente de *ct-DNA* em solução de **C1**, foi observado uma suave diminuição na intensidade de absorção, ou seja, um hipocromismo pouco intenso da banda de transferência de carga do ligante para metal (TCLM). Essa banda TCLM

também apresentou um efeito batocrômico, aumentando o comprimento de onda do pico de máxima absorção em 2 nm. Com esses resultados, mostra-se possível uma intercalação de **C1** entre as bases nitrogenadas da dupla hélice de *DNA*.

Já os complexos helicoidais **C4** e **C7**, com a adição de *ct-DNA* de forma gradual, apresentaram dois comportamentos distintos. Foi observado um aumento da absorvância, ou seja, um hipocromismo em 338 nm (**C4**) e 336 nm (**C7**) indicando uma forma de interação que não é intercalação, como eletroestática [137]. Na banda de transição de carga do ligante para o metal (TCLM) dos complexos helicoidais, foi observado uma diminuição na intensidade de absorção, ou hipocromismo, com a adição de *ct-DNA*, fenômeno relacionável à intercalação entre bases nitrogenadas. Além disso, **C4** não apresentou alteração do comprimento de onda dessa banda, enquanto **C7** apresentou efeito batocrômico discreto (2 nm apenas). Esses valores de deslocamento de comprimento de onda indicam que não há mudanças no ambiente de coordenação dos centros metálicos [138].

Efeitos batocrômicos são observados devido ao acoplamento de orbital π^* do ligante ou complexo intercalado com orbital π das bases de *DNA*, gerando uma redução da energia da transição π - π^* [139]. Hipocromismo é ocasionado pela interação entre cromóforo de ligante ou de complexo, como anél aromático, com os pares de base de *ct-DNA*, enquanto hipercromismo é observado devido a danos na dupla hélice de *DNA* ou interação externa com *DNA* [139]. Nos dois complexos formados, há a formação de um ponto isobéstico em 376 nm (**C4**) e 380 nm (**C7**).

Tal interação é quantificada pelo cálculo de constante intrínseca de ligação (K_b): quanto maior K_b , mais intensa a interação. As constantes intrínsecas de interação (K_b) para os ligantes e complexos são: $7,37 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (**L2**), $1,14 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (**L3**), $1,63 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (**C1**), $1,09 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (**C4**) e $4,45 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (**C7**).

Após a obtenção e interpretação dos resultados de absorção obtidos, pode-se supor pelos valores de variação de absorção que os compostos avaliados interagem por modos não clássicos envolvendo, provavelmente, a inserção parcial dos ligantes (possivelmente parte dos anéis aromáticos), coordenados ou não aos centros metálicos de níquel(II), entre pares de bases adjacentes no *ct-DNA*.

Os resultados obtidos sugerem, ainda, que a interação destes compostos avaliados ocorre mais provavelmente por meio de ligação secundária de hidrogênio com o *ct-DNA*, sem a interferência direta dos centros metálicos de níquel(II) no processo de interação.

A Tabela 11 mostra os valores obtidos da interação de ligantes e complexos com *ct-DNA* por espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV/vis. Os espectros de absorção eletrônica na região do UV/vis de titulação de *ct-DNA* em solução de ligante ou de complexo dos diferentes compostos avaliados estão no ANEXO 9.

Tabela 11 - Valores obtidos da interação de ligantes e complexos com *ct-DNA* por espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV/vis

Ligante/Complexo	H (%)	$\Delta\lambda$ (nm)	K_b (M^{-1})
L2	14,30	10	$7,37 \times 10^5$
L3	15,50	10	$1,14 \times 10^5$
C1	1,90	2	$1,63 \times 10^5$
C4	51,85	0	$1,09 \times 10^5$
C7	50	2	$4,45 \times 10^5$

H = Porcentagem de hipocromismo, $\Delta\lambda$ = Deslocamento de comprimento de onda, K_b = Constante intrínseca de ligação

A porcentagem de hipocromismo, H, denota qual porcentagem da absorvância de uma banda de absorção específica de ligante ou de complexo foi reduzida após todas adições de *ct-DNA* à solução do composto avaliado. O deslocamento de comprimento de onda, $\Delta\lambda$, corresponde a quantas unidades de nm o pico de absorvância máxima foi deslocado para em direção à esquerda do espectro, representando hipocromismo (*blue-shift*) ou deslocado em direção à direita do espectro (*red-shift*) após adição de *ct-DNA* à solução de ligante ou de complexo. As constantes intrínsecas de ligação, K_b , mostram a eficiência do ligante ou complexo em interagir com o *DNA*. Quanto maior o valor dessa constante, maior e mais eficaz é essa interação.

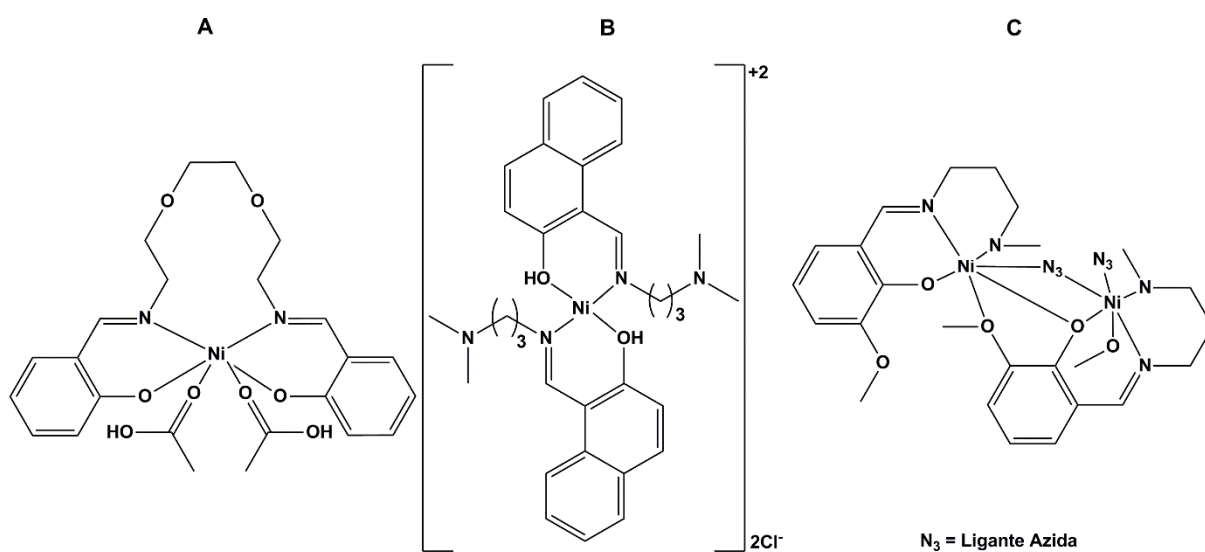
O Quadro 10 compara dados de interação de complexos de níquel(II) com ligantes base de Schiff com *ct-DNA* por meio de espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV/vis de trabalhos publicados.

Quadro 10 - Dados de interação de complexos de níquel(II) com ligantes base de Schiff com *ct-DNA* por meio de espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV/vis de trabalhos publicados

Complexo	A	B	B
Autores	Li e colaboradores [140]	Jayamani e colaboradores [141]	Pradhan e colaboradores [142]
Nº de centros metálicos	Mononuclear	Mononuclear	Dinuclear
Centro(s) metálico(s)	Níquel(II)	Níquel(II)	Níquel(II)
Geometria	Octaédrica distorcida	Quadrática distorcida	Octaédricas distorcidas
Alterações com titulação de <i>ct-DNA</i>	Hipocromismo e batocromismo na banda intraligante e banda TCLM	hipocromismo (39%) e batocromismo da banda intraligante	Hipercromismo e hipsocromismo de 11 nm da banda intraligante
Carga do complexo	Neutro	Dicatiônico	Neutro
K_b (M^{-1})	$5,04 \times 10^3$	$1,35 \times 10^5$	$1,964 \times 10^5$
Tipo de interação	Intercalação	Intercalação nos sulcos menores	Interação com sulcos menores por ligações de hidrogênio, interações de <i>Van der Waals</i> e empilhamento π

As estruturas dos complexos de níquel(II) com ligantes base de Schiff de trabalhos publicados usados como comparação para avaliação por espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV/vis estão mostrados na Figura 49.

Figura 49 - Estruturas dos complexos de níquel(II) com ligantes base de Schiff de trabalhos publicados usados como comparação avaliação por espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV/Vis

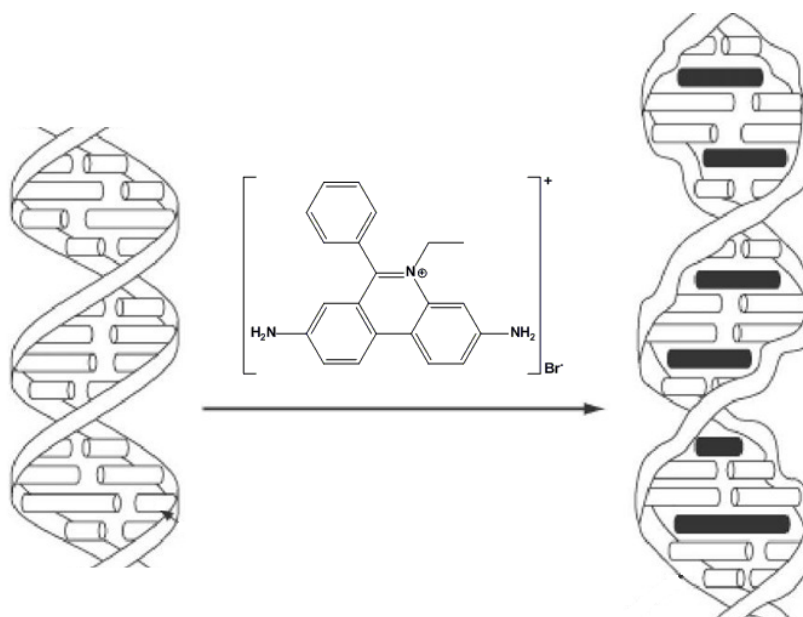


Fonte: A - Adaptação de Li e colaboradores (2012) [140], B - Jayamani e colaboradores (2018) [141] e C - Pradhan e colaboradores (2018) [142].

Em solução aquosa, os ligantes avaliados apresentaram fluorescência em λ_{em} igual a 496 nm (verde) ao serem excitados em λ_{em} igual a 290 nm. Já os complexos, em solução aquosa, não apresentaram fluorescência quando excitados em λ_{em} igual a 290 nm e igual a 414 nm. Dessa forma, é necessário o uso de brometo de etídio (*EB*) para gerar fluorescência pela interação desse composto com *DNA*.

Brometo de etídio é um conhecido intercalador de *DNA*, se posicionando entre as bases nitrogenadas. O complexo *EB-DNA* formado após a intercalação apresenta alta fluorescência em λ_{em} igual a 605 nm ao ser excitado em λ_{exc} igual a 290 nm [143], permitindo a realização de avaliação da interação com *EB-DNA* utilizando espectroscopia de fotoluminescência. A representação da intercalação de brometo de etídio às bases nitrogenadas de *ct-DNA* está mostrada na Figura 50.

Figura 50 - Representação da intercalação de brometo de etídio às bases nitrogenadas de *ct-DNA*. Os blocos escuros representam o brometo de etídio intercalado



Fonte: Adaptação de *Ethidium Bromide (Molecular Biology)* [144].

Após titulação de ligante ou complexo em solução de *EB-DNA*, não houve significativa diminuição na intensidade de emissão, o que mostra que os compostos avaliados não funcionam como *quencher* para *EB-DNA* [145], ou seja, não são compostos capazes de reduzir a emissão de *EB-DNA*. Conclui-se que não houve uma competição efetiva entre o composto analisado e o *EB* intercalado, ou seja, ligante ou complexo não foi hábil a deslocar o brometo de etídio intercalado ao *DNA* de forma efetiva. Dessa forma, há uma indicação de que os ligantes e complexos de níquel(II) avaliados não interagem com a dupla hélice de *DNA* por intercalação total. O que ocorre é uma interação parcial por intercalação de parte do ligante e/ou interação de outra forma, não-intercalativa, com outros sítios do *DNA* não intercalados com *EB*.

A supressão de fluorescência, também denominada *quenching*, é o processo de redução da emissão gerada pelo composto fluorescente. Essa supressão ocorre por dois mecanismos: estático ou dinâmico. No primeiro, a supressão ocorre por colisões entre o *quencher* e o fluoróforo com ambos em estado fundamental, enquanto no segundo, a supressão ocorre quando *quencher* e o fluoróforo colidem juntos em estado excitado [146]. Para a identificação do mecanismo que ocorre, obtêm-se valores de constantes cinéticas de supressão de *Stern-Volmer* (K_q), que mostram a velocidade de supressão de emissão. Os valores de K_q obtidos nos ligantes e complexos avaliados estão próximos (mesma ordem de grandeza) de $2,0 \times 10^{10} \text{ L M}^{-1}$, maior valor possível de K_q para processos dinâmicos para biomoléculas. Dessa forma é provável um mecanismo dinâmico de supressão em todos compostos avaliados [147]. A Tabela 12 mostra os valores obtidos da interação de ligantes e complexos com *EB-DNA* por espectroscopia de fotoluminescência. Os espectros de fotoluminescência de titulação de ligante ou complexo em solução de *EB-DNA* dos diferentes compostos avaliados estão no ANEXO 10.

Tabela 12 - Valores obtidos da interação de ligantes e complexos com *EB-DNA* por espectroscopia de fotoluminescência

Ligante/complexo	Q (%)	K _{SV} (M ⁻¹)	k _q (M ⁻¹ s ⁻¹)
L2	5,30	3,48 x 10 ²	1,51 x 10 ¹⁰
L3	7,71	7,99 x 10 ²	3,47 x 10 ¹⁰
C1	8,93	7,13 x 10 ²	3,10 x 10 ¹⁰
C4	4,75	3,04 x 10 ²	1,32 x 10 ¹⁰
C7	8,52	9,36 x 10 ²	4,07 x 10 ¹⁰

Q = Porcentagem de supressão, K_{SV} = Constantes de supressão de *Stern-Volmer* do *EB-DNA*, K_q = Constantes de velocidade de supressão de *Stern-Volmer* bimolecular do *EB-DNA*

A porcentagem de supressão, Q, corresponde a qual porcentagem de emissão foi suprimida, ou seja, o quanto foi reduzida a emissão inicial do complexo *EB-DNA* após o fim de todas adições de ligante ou de complexo na titulação. As constantes de supressão de *Stern-Volmer* do *EB-DNA*, K_{SV}, mostra a capacidade do ligante ou do complexo de deslocar o brometo de etídio intercalado entre as bases nitrogenadas em *EB-DNA*. Quanto maior for essa constante, maior é essa capacidade do ligante ou do complexo. As constantes de velocidade de supressão de *Stern-Volmer* bimolecular do *EB-DNA*, k_q, são as constantes de velocidade do processo de supressão. Constantes K_q mostram a velocidade com que ocorre a supressão de emissão e, conseqüentemente, a velocidade em que ocorre o deslocamento de brometo de etídio por ligante ou complexo entre as bases nitrogenadas. K_q é proporcional à soma dos coeficientes de difusão do fluoróforo e do *quencher*. De acordo com o valor das constantes K_q, é possível avaliar se esse processo de deslocamento é dinâmico ou estático.

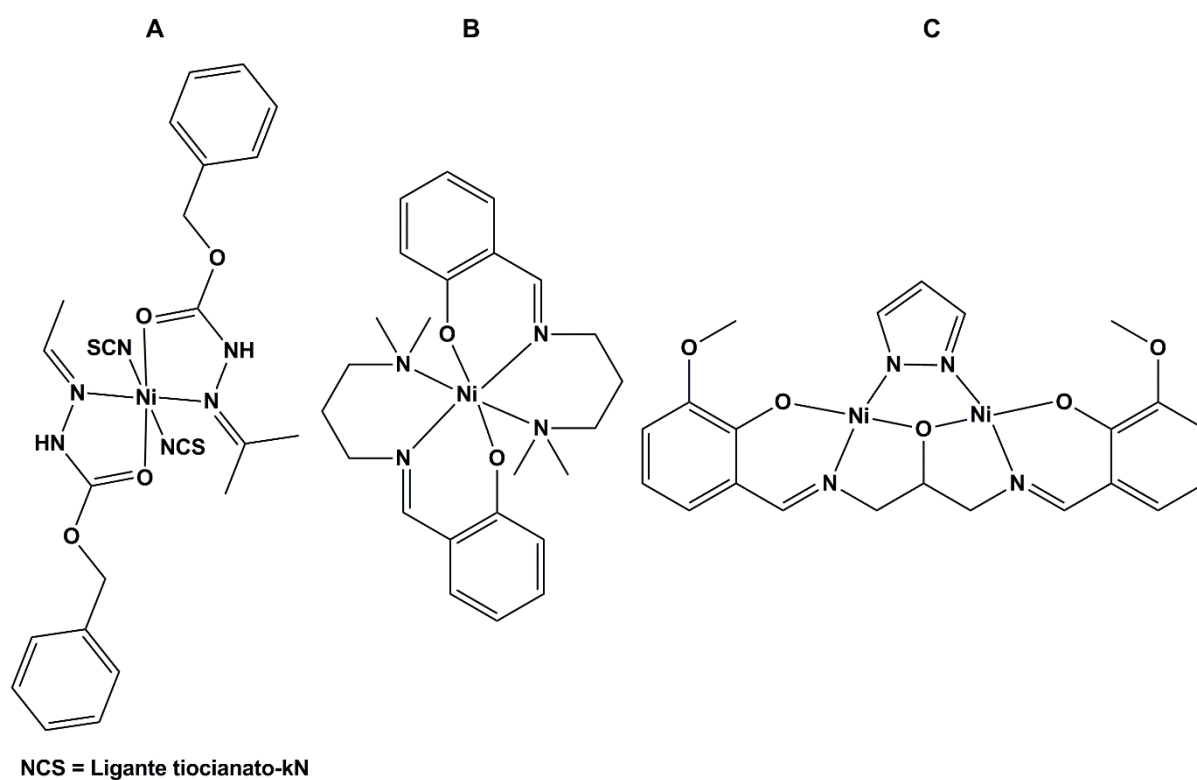
Dados de interação de complexos de níquel(II) com ligantes base de *Schiff* com *EB-DNA* por meio de espectroscopia de fotoluminescência de trabalhos publicados estão compilados no Quadro 11.

Quadro 11 - Dados de interação de complexos de níquel(II) com ligantes base de *Schiff* com *EB-DNA* por meio de espectroscopia de fotoluminescência de trabalhos publicados

Complexo	A	B	C
Autores	Nithya e colaboradores [148]	Jayamani e colaboradores [141]	Zarei e colaboradores [149]
Nº de centros metálicos	Mononuclear	Mononuclear	Dinuclear
Centro(s) metálico(s)	Níquel(II)	Níquel(II)	Níquel(II)
Geometria	Octaédrica	Octaédrica	Quadrática
Alterações com titulação de <i>ct-DNA</i>	Supressão da emissão	Supressão de 90% da emissão	Grande supressão da emissão
Carga do complexo	Neutro	Neutro	Neutro
K_{SV} (M^{-1})	$2,057 \times 10^4$	$1,30 \times 10^4$	$2,00 \times 10^7$
Modo de <i>quenching</i>	Estático	Não mencionado	Dinâmico
Tipo de interação	Intercalação parcial	Intercalação nos sulcos menores	Intercalação

As estruturas dos complexos de níquel(II) com ligantes base de Schiff de trabalhos publicados usados como comparação para avaliação por espectroscopia de fotoluminescência estão mostrados na Figura 51.

Figura 51 - Estruturas dos complexos de níquel(II) com ligantes base de Schiff de trabalhos publicados usados como comparação para avaliação por espectroscopia de fotoluminescência



Fonte: A - Adaptação de Nithya e colaboradores (2016) [148], B - Jayamani e colaboradores (2018) [141] e C - Zarei e colaboradores (2019) [149].

5.6 RESULTADOS DE ESTUDOS TEÓRICOS DE *DOCKING* MOLECULAR

Nesta seção, serão mostrados os resultados dos estudos teóricos de *docking* molecular das interações dos ligantes **L2.1** e **L2.2** e dos complexos de níquel(II) obtidos (complexos **C1**, **C4** e **C7**) com *DNA*. Depois, serão discutidos os resultados. Estudos de *docking* molecular permitem interpretar o mecanismo de interação entre macromoléculas biológicas e compostos, como bases de *Schiff* e complexos, obtendo-se informações sobre quais bases nitrogenadas interagem com os compostos, bem como o modo e distância dessa interação. Dessa forma, utilizam-se estudos de *docking* molecular para confirmar os resultados espectroscópicos e para obter-se novas informações, como a região do *DNA* em que ocorreria as interações.

Os resultados dos estudos teóricos indicam que os ligantes **L2.1** e **L2.2** e os complexos **C1**, **C4** e **C7** interagem com a cadeia de hélice dupla do *DNA* pelos sulcos maiores. Os principais modos de interação entre ligantes e complexos são por interações de *Van der Waals* e por ligações de hidrogênio, consistentes com o hipercromismo observado nos espectros dos complexos **C4** e **C7** após adição de ct-*DNA*. Os resultados de *docking* molecular corroboram os espectroscópicos, evidenciando que não ocorre uma intercalação apreciável de ligantes e complexos com as bases nitrogenadas de *DNA*, ocorrendo, possivelmente, a intercalação parcial dos ligantes. Os ligantes possuem anéis aromáticos (piridoxal), que facilitam o processo de intercalação parcial do ligante [141]. Os ligantes avaliados estão na forma de cloridrato e os complexos avaliados são íons complexos. Assim, os compostos avaliados contêm cargas catiônicas que favorecem a interação eletrostática com as bases nitrogenadas do *DNA*, o qual apresenta cargas negativas [150]. Além disso, os ligantes, e principalmente os complexos, apresentam grande número de heteroátomos aptos a realizar ligações de hidrogênio com bases nitrogenadas, sejam como átomos doadores ou receptores.

Apesar de **L2.1** e **C1** apresentarem estruturas planares, tais compostos, assim como **C4** e **C7**, interagem com os sulcos maiores do *DNA*, já que são impedidos estericamente para intercalar as bases nitrogenadas do *DNA* devido à presença de diferentes radicais auxiliares nos anéis piridínicos. **L2.1**, em estado sólido, apresenta valor aproximado de largura de 6,415 Å. Já para **C1**, em estado sólido, essa largura possui valores de 6,623 Å e 6,414 Å, valores maiores do que a largura do sulco menor do *DNA* (4,8 Å) [78].

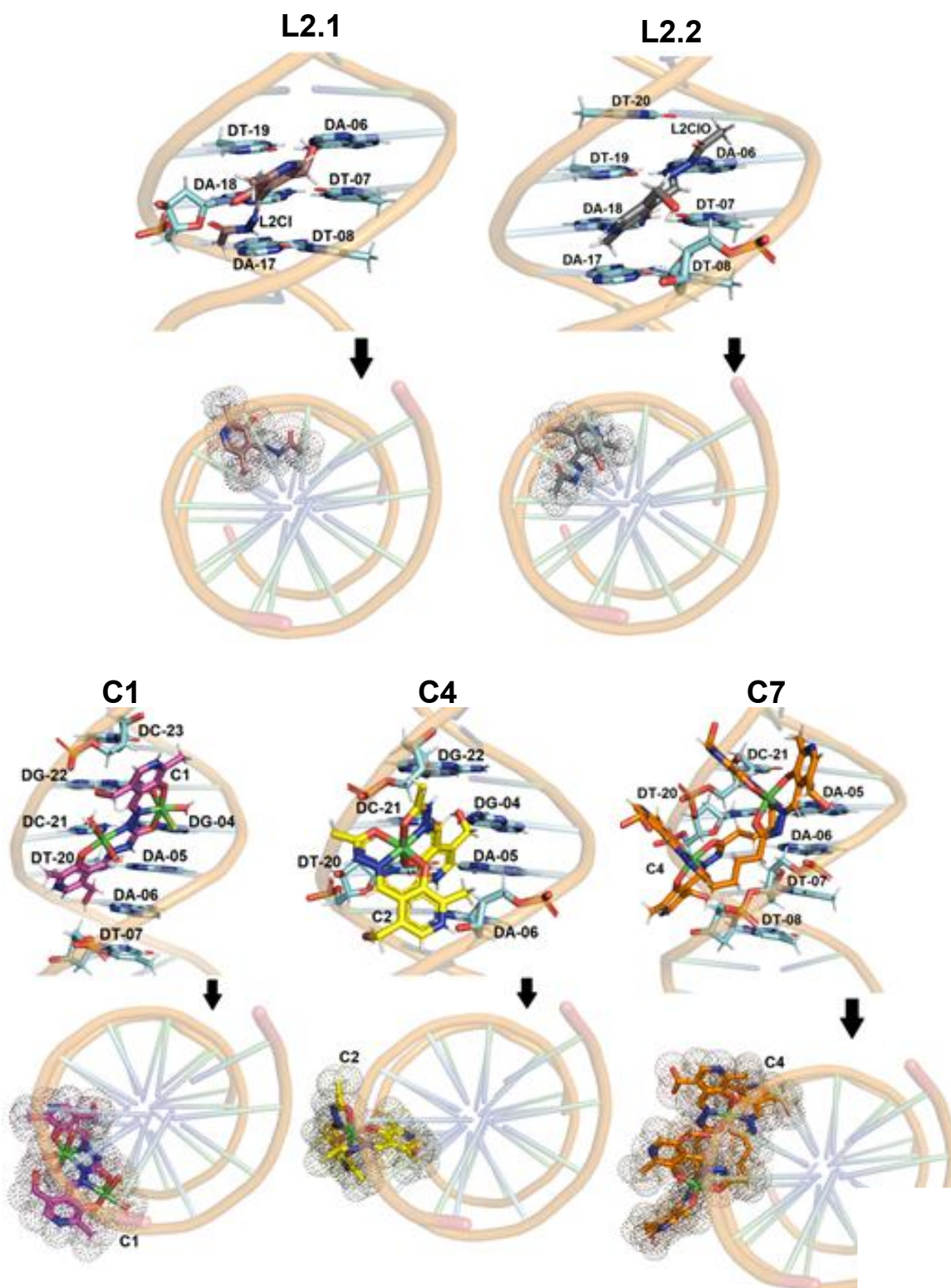
Complexos de metais de transição possuem capacidade de interagir covalentemente com *DNA* por meio de substituição de ligante lábil por nitrogênio de bases nitrogenadas de transição [151]. Apesar dos centros metálicos de níquel(II) de **C1** possuírem ligantes aqua, lábeis, não ocorre um a coordenação de **C1** às bases nitrogenadas. Uma das causas prováveis é o posicionamento desses centros, coordenados às duas cavidades de ligante **L1** em posições opostas entre si.

No caso dos complexos helicoidais **C4** e **C7** a ligação aos sulcos maiores é devido à estrutura helicoidal formada pela coordenação com centros metálicos. A estrutura helicoidal, por ser tridimensional e cilíndrica, dificulta a intercalação dos complexos com as bases nitrogenadas de *DNA*. Dessa forma, ocorre uma interação com os sulcos (*groove*) da cadeia tridimensional do *DNA*. Há uma interação com os sulcos maiores, e não menores, devido à estrutura helicoidal impedida e volumosa dos complexos, cujas hélices possuem diversos grupamentos auxiliares com impedimento estérico. Os complexos helicoidais possuem diâmetro aproximado de 9,313 Å em **C4** e de 13,041 Å em **C7**. Esses valores são muito maiores do que a largura do sulco menor (4,8 Å) [78], mas próximos da largura do sulco maior (10,5 Å) [78], o que indica que tais complexos helicoidais, provavelmente, possuem impedimento estérico que impede interação com sulcos menores, mas permite interagir com sulcos maiores [150].

Estudos publicados mostram que a isomeria do complexo helicoidal altera o modo como ocorre a interação com *DNA* (Isômeros *P* interagem, possivelmente, com sulcos menores enquanto isômeros *M* interagem, preferencialmente, com sulcos maiores [152]). No entanto, tanto **C4** com isomeria *M* quanto **C7** com isomeria *P* interagem com os sulcos maiores, indicando o alto impedimento estérico em ambos. As tabelas contendo os resíduos de bases nitrogenadas, as forças intermoleculares envolvidas e as distâncias envolvidas nas interações dos ligantes **L2.1** e **L2.2** e complexos **C1**, **C4** e **C7** com *DNA* estão no ANEXO 8.

A Figura 52 mostra as melhores posições de *docking* molecular para a interação entre *DNA* e os ligantes **L2.1** e **L2.2** e para a interação entre *DNA* e os complexos **C1**, **C4** e **C7**. Estão representadas as posições em que há a melhor interação composto-*DNA*. As quatro bases nitrogenadas do *DNA*, Adenina, Citosina, Guanina e Timina, são representadas em cor azul claro e pelos códigos DA, DC, DG e DT, respectivamente, e seus correspondentes números correspondem a posição dessas bases na estrutura cristalográfica da cadeia do *DNA*.

Figura 52 - Melhores posições de *docking* molecular para a interação entre *DNA* e os ligantes **L2.1** e **L2.2** e para a interação entre *DNA* e os complexos **C1**, **C4** e **C7**. DA = adenina, DC = citosina, DG = guanina, DT = timina. **L2.1**, **L2.2**, **C1**, **C4** e **C7** estão nas cores marrom, cinza, rosa, amarelo e laranja, respectivamente



Fonte: Elaboração do autor.

6 CONCLUSÕES

Levando em conta os objetivos traçados no trabalho, conclui-se que foi possível a síntese de três ligantes base de *Schiff* bis-azometina contendo duas cavidades quelantes multidentadas pela condensação em solução de cloridrato de piridoxal e dihidrazidas com altos rendimentos (75 a 90%). Tais ligantes possuem como diferença o número de grupos carbonila e o número de átomos de carbono nos espaçadores orgânicos, propiciando a formação de complexos com diferentes características estruturais. Foram sintetizados oito complexos inéditos pela reação dos ligantes com diversos sais de diferentes metais. A maior parte dos complexos foram sintetizados a partir de processos de autoassociação, importante área de estudo da química supramolecular. Foram sintetizados complexos com grandes diferenças estruturais: um complexo tipo grade (*grid-type*) de zinco(II); cinco complexos helicoidais de hélice dupla de níquel(II), de cobalto(III) e de zinco(II) e dois complexos monoméricos de níquel(II) e de dioxidovanádio(V).

Foi evidenciado que, entre os ligantes sintetizados, aqueles contendo certa flexibilidade e isomeria *trans* das cavidades quelantes (**L2** e **L3**) são hábeis a formarem estruturas helicoidais independentemente do contraíon utilizado e que a regra empírica “par-ímpar” se mostrou válida para tais ligantes. Além disso, ficou evidenciado que o emprego de centros dioxidometálicos com os mesmos ligantes impediu a formação de estruturas helicoidais devido à ausência de orbitais disponíveis suficientes para os processos de autoassociação. Já o ligante com rigidez e isomeria *cis* das cavidades quelantes (**L1**) levou à formação de complexos tipo grade. Tais resultados explicitam e confirmam a relação entre as características estruturais dos ligantes e características de afinidade eletrônica dos metais com as arquiteturas formadas.

Os complexos, bem como os ligantes, tiveram suas interações com *ct-DNA* avaliadas por meio de estudos espectroscópicos e *docking* molecular. As avaliações mostraram que os ligantes e complexos de níquel(II) interagem com *ct-DNA* por meio de interação não-clássica com os sulcos maiores (*major groove*) por ligações de hidrogênio e interações de *van der Waals*, havendo, provavelmente, intercalação de parte do ligante, coordenadas ou não. Diversos fatores, como impedimento estérico, geometria dos centros metálicos, presença de heteroátomos e presença de cargas catiônicas favorecem esse tipo de interação.

7 PERSPECTIVAS

Embora o trabalho apresentado tenha alcançado resultados valiosos, novas perspectivas tornam-se interessantes para avançar na síntese e caracterização de ligantes e complexos similares ou investigar novas aplicações biológicas para os compostos apresentados nesse trabalho. Serão avaliadas as interações dos complexos sintetizados com albumina sérica humana tanto por métodos espectroscópicos de absorção eletrônica na região do UV/Vis e de fotoluminescência quanto por estudos teóricos de *docking* molecular. Além disso, esses estudos de interação com biomoléculas serão realizados com o restante dos complexos sintetizados.

Sintetizar novos óxido-, dióxido- e peroxidocomplexos monoméricos derivados de **L2** e de **L3** utilizando sais de titânio, zircônio, tungstênio, entre outros. Esses complexos monoméricos e com metais oxidofílicos a serem sintetizados, juntamente com o complexo **C8**, terão suas atividades catalíticas pró-oxidantes miméticas ao sítios ativos de enzimas tipo peroxidase avaliadas por metodologias de ativação de peróxido de hidrogênio para oxidação de substratos contendo aminas aromáticas, como 2,2'-Azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico (em inglês, *ABTS*), o-fenilenodiamina (em inglês, *OPD*) e 3,3'-diaminobenzidina (em inglês, *DAB*) e de substratos fenólicos, como fenol na presença de 4-aminoantipirina. A avaliação das atividades catalíticas pró-oxidantes serão feitas com tais complexos devido às suas esferas de coordenação possibilitarem maior interação do centro metálico com substrato e com peróxido de hidrogênio comparada a complexos helicoidais, com esfera de coordenação mais blindada.

Sob a supervisão da Professora Dra. Michele Rorato Sagrillo da Universidade Franciscana (UFN), localizada em Santa Maria, RS, serão feitas avaliações da viabilidade celular dos ligantes e complexos sintetizados por metodologias de ensaios colorimétrico de *MTT* (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio) e de ensaio fluorimétrico por *DNA-PicoGreen*® para evidenciar os danos causados ao *DNA* pelos compostos sintetizados. Além disso, avaliações de citotoxicidade dos complexos são de grande interesse.

Avançar na síntese de complexos mesocoidais empregando base de *Schiff* derivada de malonohidrazida dihidrazida malônica (malonohidrazida), dihidrazida contendo um átomo de carbono como espaçador orgânico. Pela regra “par-ímpar” de M.

Albrecht, o número ímpar de átomos de carbono (um átomo) favorece a síntese de complexos mesocoidais. Sintetizou-se como primeiro passo dessa etapa, ligante derivado de malonohidrazida e cloridrato de 3-hidróxi-5-(hidroximetil)-2-metilisonicotinaldeído e um complexo mesocoidal de hélice dupla de níquel(II) derivado desse mesmo ligante.

REFERÊNCIAS

- [1] REY, N. A. E COLABORADORES. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 103, p. 1323–1330, 2009;
- [2] WANG, Y.; YANG, Z.-Y.; CHEN, Z.-N. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, p. 298–303, 2008;
- [3] ABU-DIEF, A. M.; MOHAMED, I. M. A. **Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences**, v. 4, n. 2, p. 119-133, 2015;
- [4] DA SILVA, C. M.; DA SILVA, D. L.; MODOLO, L. V.; ALVES, R. B.; DE RESENDE, M. A.; MARTINS, C. V. B.; DE FÁTIMA, A. **Journal of Advanced Research**, v. 2, n. 1, p. 1-8, 2011;
- [5] LIU, X.; MANZUR, C.; NOVOA, N.; CELEDÓN, S.; CARRILLO, D.; HAMON, J. – R. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 357, p. 144–172, 2018.;
- [6] GOLBEDAGHI, R.; FAUSTO, R. **Polyhedron**, v. 155, p. 1–12, 2018;
- [7] MISHRA, N.; POONIA, K.; SHARMA, N.; SONI, S. K.; KUMAR, D. **Polyhedron**, v. 120, p. 196-204, 2016;
- [8] SHARABY, C.; AMINE, M. F.; HAMED, A. A. **Journal of Molecular Structure**, v. 1134, p. 208-216, 2017;
- [9] BAHRON, H.; KHAIDIR, S. S.; TAJUDDIN, A. M.; RAMASAMY, K.; YAMIN, B. M. **Polyhedron**, v. 161, p. 84-92, 2019;
- [10] TAHA, R. H.; EL-SHAFIEY, Z. A.; SALMAN, A. A.; EL-FAKHARANY, E. M.; MANSOUR, M. M. **Journal of Molecular Structure**, v. 1181, p. 536-545, 2019;
- [11] UDDIN, M. N.; KHANDAKER, S.; UZZAMAN, M.; AMIN, S.; SUMI, W.; RAHMAN, M. D. A.; RAHMAN, S. M. **Journal of Molecular Structure**, v. 1166, p. 79-90, 2018;
- [12] MARTINEZ-BULIT, P. E COLABORADORES. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 142, p. 1–7, 2015;
- [13] LAKSHMI, S. S.; GEETHA, K.; MAHADEVI, P. **Journal of Chemical Sciences**, v. 128, n. 7, p. 1113–1118, 2016;
- [14] GOPALAKRISHNAN, D.; SRINATH, S.; BASKAR, B.; BHUVANESH, N. S. P.; GANESHPANDIAN, M. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 33, n. 3, e4756, 2019;
- [15] PEREIRA, M. B.; FONTANA, L. A.; SIQUEIRA, J. D.; AURAS, B. L.; DA SILVA, M. P.; NEVES, A; GABRIEL, P.; TERENCEZI, H.; IGLESIAS, B. A.; BACK, D. F. **Inorganica Chimica Acta**, v. 469, p. 561–575, 2018;

- [16] FONTANA, L. A.; STÜKER, M.; OLIVEIRA, G. M.; IGLESIAS, B. A.; BACK, D. F. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 62, p. 55–59, 2015;
- [17] TOMUTA, A. M.; RAMIS, X.; FERRANDO, F.; SERRA, A. **Progress in Organic Coatings**, v. 74, p. 59–66, 2012;
- [18] KUDELKO, A. **Tetrahedron**, v. 67, p. 8502-8508, 2011;
- [19] GULL, P.; BABGI, B. A.; HASHMI, A. A. **Microbial Pathogenesis**, v. 110, p. 444-449, 2017.
- [20] AVAJI, P. G.; KUMAR, C. H. V.; PATIL, S. A.; HIVANANDA, K. N.; NAGARAJU, C. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 9, p. 3552-3559, 2009;
- [21] GULL, P.; DAR, O. A.; MALIK, M. A.; HASHMI, A. A. **Microbial Pathogenesis**, v. 100, p. 237-243, 2016;
- [22] Kumar, M.P.; Tejaswi, S.; Rambabu, A.; Kalalbandi, V. K. A.; Shivaraj, S. **Polyhedron**, v. 102, p. 111–120, 2015;
- [23] DRAGANCEA, D. E COLABORADORES. **Inorganic Chemistry**, v. 55, p. 9187–9203, 2016;
- [24] KURBAH, S.D.; KUMAR, A.; SYIEMLIH, I.; LAL, R. A. **Polyhedron**, v. 139, p. 80–88, 2018;
- [25] NOEI-HOOTKAN, H.; KARRARI, S.; HOSSEINI-MONFARED, H.; MAYER, P.; NOTASH, B. **Journal of Molecular Structure**, v. 1143, p. 452-461, 2017;
- [26] JONATHAN ROSENBERG, J.; TILL ISCHEBECK, T; COMMICHAU, F. M. **Biotechnology Advances**, v. 35, p. 31–40, 2017;
- [27] METZLER, D. E.; LONGENECKER, J. B.; Snell, E. E. **Journal of American Chemical Society**, v. 76, p. 639-644, 1954;
- [28] METZLER, D. E.; OLIVARD, J.; SNELL, E. E. **Journal of American Chemical Society**, v. 76, p. 644-648, 1954;
- [29] METZLER, D. E.; IKAWA, M.; SNELL, E. E. **Journal of American Chemical Society**, v. 76, p. 648-652, 1954;
- [30] BRAUNSTEIN, A.E. **The enzymes**. 3. ed., v. 9. Nova Iorque: Academic Press, 1973. 379 p.
- [31] SODA, K.; YOSHIMURA, T.; ESAKI, N. **The Chemical Record**, v. 1, p. 373–384, 2001;
- [32] KIBARDINA, L. K.; TRIFONOV, A. V.; PUDOVNIK, E. M.; BURILOV, A. R.; PUDOVNIK, M. A. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 85, p. 514–516, 2015.

- [33] PEARSON, R. G. **Journal of American Chemical Society**, v. 85, n. 22 , p. 3533–3539, 1963;
- [34] SIQUEIRA, J. D.; MENEGATTI, A. C. O.; TERENCE, H.; PEREIRA, M. B.; ROMAN, D., ROSSO, E. F.; PIQUINI, P. C.; IGLESIAS, B. A.; BACK, D. F. **Polyhedron**, v. 130, p. 184–194, 2017;
- [35] BÄHRING, S.; MARTÍN-GOMIS, L.; OLSEN, G.; NIELSEN, K. A.; KIM, D. S.; DUEDAL, T.; SASTRE-SANTOS, Á.; JEPPESEN, J. O.; SESSLER, J. L. **Chemistry : A European Journal**, v. 22, p. 1958-1967, 2016;
- [36] CATI, D. S.; RIBAS, J.; RIBAS-ARIÑO, J.; STOECKLI-EVANS, H. **Inorganic Chemistry**, v. 43, p. 1021–1030, 2004;
- [37] LÜ, X.; WONG, W. -Y.; WONG, W. -K. **European Journal of Inorganic Chemistry**, n. 4, p. 523-528, 2008;
- [38] THAKURTA, S.; ROY, P.; BUTCHER, R. J.; EL FALLAH, M. S.; TERCERO, J.; GARRIBBA, E.; SAMIRAN MITRA, S. **European Journal of Inorganic Chemistry**, n. 29-30 p. 4385–4395, 2009;
- [39] KRUGER, P. E.; MARTIN, N.; NIEUWENHUYZEN, M. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, n. 13, p. 1966–1970, 2001;
- [40] PASCU, G.I.; HOTZE, A. C. G.; SANCHEZ-CANO, C.; KARIUKI, B. M.; HANNON, M. J. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, p. 4374 –4378, 2007;
- [41] ESHKOURFU, R. E COLABORADORES. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 105, p. 1196–1203, 2011;
- [42] RIT, A.; PAPE, T.; HAHN, F. E. **Journal of American Chemical Society**, v. 132, n. 13, p. 4572-4573, 2010;
- [43] STADLER, A. –M.; KYRITSAKAS, N.; GRAFF, R.; LEHN, J. –M. **Chemistry: A European Journal**, v. 12, p. 4503-4522, 2006;
- [44] ZHANG, G.; YANG, G.; MA, J. S. **Crystal Growth & Design**, v.6, n.8, p. 1897-1902, 2006;
- [45] HAUSMANN, J.; BROOKER, S. **Chemical Communications**, v. 13, 1530–1531, 2004.
- [46] HANAN, G. S.; ARANA, C. R.; LEHN, J.-M.; BAUM, G.; FENSKE, D. **Chemistry: A European Journal**, v. 2, n. 10, p. 1292-1302, 1996;
- [47] SUN, W. –Y.; FAN, J.; OKAMURA, T. –A.; XIE, J.; YU, K. –B.; UEYAMA, N. **Chemistry: A European Journal**, v. 7, n. 12, p. 2557-2562, 2001;

- [48] RAMÍREZ, J.; STADLER, A. –M.; ROGEZ, G.; DRILLON, M.; LEHN, J. –M. **Inorganic Chemistry**, v. 48, n.6, p. 2456-2463, 2009;
- [49] PARDO, E.; RUIZ-GARCÍA, R.; LLORET, F.; JULVE, M.; CANO, J.; PASÁN, J.; RUIZ-PÉREZ, C.; FILALI, Y.; CHAMOREAU, L. –M.; JOURNAUX, Y. **Inorganic Chemistry**, v. 46, n.11, p. 4504-4514, 2007;
- [50] HAMACEK, J. Self-Assembly Principles of Helicates. In: **Physicochemical Principles of Self-Assembly Processes**. John Wiley & Sons, Ltd., 2013. p.91-123;
- [51] ALBRECHT, M. **Chemical Reviews**, v. 101, p. 3457-3497, 2001;
- [52] PIGUET, C.; BERNARDINELLI, G.; HOPFGARTNER, G. **Chemical Reviews**, v. 97, p. 2005-2062, 1997;
- [53] LEHN, J-M; RIGAULT, A; SIEGEL, J.; HARROWFIELD, J; BERNARD CHEVRIERT, B.; MORAST, D. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 84, p. 2565-2569, Mai. 1987;
- [54] SHU, Q.-D.; KONG, S.-N.; SHU, M.-H. **Polyhedron**, v. 72 p. 103–109, 2014;
- [55] MAYANS, J.; FONT-BARDIA, M.; DI BARI, L.; ARRICO, L.; ZINNA, F.; PESCIPELLI, G.; ESCUER, A. **Chemistry: A European Journal**, v. 24, n. 30, p. 7653–7663, 2018;
- [56] MACHADO, V. G.; BAXTER, P. N. W, LEHN, J.-M. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v. 12, n. 4, p. 431-462, 2001;
- [57] ADHIKARY, A.; JENA, H. S.; KONAR, S. **Dalton Transactions**, v. 44, p. 5531-15543, 2015;
- [58] CUCOS, P.; TUNA, F.; SORACE, L.; MATEI, I.; MAXIM, C.; SHOVA, S.; GHEORGHE, R.; CANESCHI, A; HILLEBRAND, M.; ANDRUH, M. **Inorganic Chemistry**, v. 53, p. 7738–7747, 2014;
- [59] WU, D; HUANG, P.; SHUI, Y.; WU, G. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 29, p. 205–209, 2013;
- [60] VRDOLJAK, V.; PAVLOVIĆ, G.; HRENAR, T.; RUBČIĆ, M.; SIEGA, P.; DREOSC, R.; CINDRIĆ, M. **RSC Advances**, v. 5, p. 104870, 2015;
- [61] CUI, F.; LI, S.; JIA, C.; MATHIESON, J. S.; CRONIN, L.; YANG, X.- J.; WU, B. **Inorganic Chemistry**, v. 51, p. 179–187, 2012;
- [62] ALBRECHT, M.; KOTILA, S.; **Angewandte Chemie International Edition**, v. 34, p. 2134-2137, 1995;
- [63] LEMUS, L. E COLABORADORES. **Chemistry: A European Journal**, v. 21, n. 52, p. 13839-13849, 2018;

- [64] ZHANG, Z; DOLPHIN, D. **Chemical Communications**, v. 45, p. 6931–6933, 2009;
- [65] BARBOIU, M.; VAUGHAN, G.; GRAFF, R.; LEHN, J. –M. **Journal of American Chemical Society**, v. 125, p. 10257-10265, 2003;
- [66] HOU, L.; LI, D.; SHI, W.-J.; YIN, Y.-G.; NG, S. W. **Inorganic Chemistry**, v. 44, p. 7825-7832, 2005.
- [67] RUBEN, M., ROJO, J., ROMERO-SALGUERO, F. J.; UPPADINE, L. H.; LEHN, J.-M. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, p. 3644 – 3662, 2004;
- [68] GARCIA, A. M.; ROMERO-SALGUERO, F. J.; BASSANI, D. M.; LEHN, J.-M.; BAUM, G.; FENSKE, D. **Chemistry: A European Journal**, v. 5, n. 6, 1999;
- [69] HANAN, G. S.; VOLKMER, D.; SCHUBERT, U. S.; LEHN, J.-M.; BAUM, G.; FENSKE, D. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 36, n. 17, p. 1842-1844, 1997;
- [70] PATRONIAK, V.; STEFANKIEWICZ, A. R.; LEHN, J. –M.; KUBICKI, M. **European Journal of Inorganic Chemistry**, p. 4168–4173, 2005;
- [71] PRICE, J. R.; LAN, Y.; JAMESON, J. B.; BROOKER, S. **Dalton Transactions**, p. 1491–1494, 2006;
- [72] CARMONA-VARGAS, C. C.; VÁQUIRO, I. Y.; JARAMILLO-GÓMEZ, L. M.; LEHN, J. –M.; CHAURM M. N. **Inorganica Chimica Acta**, v. 468, p. 131-139, 2017;
- [73] KONSTANTATOS, A; BEWLEY, R.; BARRA, A.-L.; BENDIX, J.; PILIGKOS, S.; WEIHE, H. **Inorganic Chemistry**, v. 55, p. 10377–10382, 2016;
- [74] MORADINIA, E.; MANSOURNIA, M.; ARAMESH-BOROUJENI, Z.; BORDBAR, A.-K. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 33, n.5, 4893, 2019;
- [75] SAR, D. G.; MONTES-BAYÓN, M.; BLANCO-GONZÁLEZ, E.; SANZ-MEDEL, A. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 29, p. 1390-1398, 2010;
- [76] BHARGAVA, A.; VAISHAMPAYAN, U. N. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v.18, n.11, 2009;
- [77] DA SILVA, G. B.; VARGAS, M. D. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 2, p. 102-117, 2012;
- [78] GARCÍA-RAMOS, J. C.; GALINDO-MURILLO, R.; CORTÉS-GUZMÁN, F.; RUIZ-AZUARA, L. **Journal of Mexican Chemical Society**, v. 57, n. 3, p. 245-259, 2013;
- [79] TEICHER, B. A. **Clinical Cancer Research**, v. 14, n. 6, 2008;

- [80] SUMALATHA, V.; RAMBABU, A.; VAMSIKRISHNA, N.; GANJI, N.; DARAVATH, S.; SHIVARAJ, S. **Chemical Data Collections**, v. 20, 100213, 2019;
- [81] GHORAI, P. E COLABORADORES. **Polyhedron**, v. 141, p. 153–163, 2018;
- [82] ZAREIA, L.; ASADIA, Z.; DUSEKB, M.; EIGNERB, V. **Journal of Photochemistry & Photobiology A: Chemistry**, v. 374, p. 145–160, 2019;
- [83] FATHIMA, S. S. A; PAULPANDIYAN, R.; NAGARAJAN, E. R. **Journal of Molecular Structure**, v. 1178, p. 179-191, 2019;
- [84] AMALI, I. B.; KESAVAN, M. P.; VIJAYAKUMAR, V.; GANDHI, N. I.; RAJESH, J.; GURUSAMY RAJAGOPAL, G. **Journal of Molecular Structure**, v. 1183, p. 342-350, 2019;
- [85] MANIKANDAMATHAVAN, V. M.; NAIR, B. U. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 68, p. 244-252, 2013;
- [86] JAYASEELAN, P.; PRASAD, S.; VEDANAYAKI, S.; RAJAVEL, R. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 9, p. 668–677, 2016;
- [87] GONZÁLEZ-RUIZ, V.; OLIVES, A. I.; MARTÍN, M. A.; RIBELLES, P.; RAMOS, M. T.; MENÉNDEZ, J. C. **Biomedical Engineering, Trends, Research and Technologies**, p. 65-90, 2011;
- [88] ANNARAJ, B; NEELAKANTAN, M. A. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 102, p. 1-8, 2015;
- [89] ASADI, Z.; NASROLLAHI, N. **Journal of Molecular Structure**, v. 1147, p. 582-593, 2017;
- [91] ZHOU, X.-Q.; LI, Y.; ZHANG, D.-Y.; NIE, Y.; LI, Z.-J.; GU, W; LIU, X; TIAN, J.L.; YAN, S.-P. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 114, p. 244–256, 2016;
- [92] TABASSUM, S.; AMIR, S.; ARJMAND, F; PETTINARI, C.; MARCHETTI, F; MASCIOCCHI, N; LUPIDI, G; PETTINARI, R. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, p. 216-232, 2013;
- [93] PASCU, G.I.; HOTZE, A. C. G.; SANCHEZ-CANO, C.; KARIUKI, B. M.; HANNON, M. J. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, p. 4374 –4378, 2007;
- [94] CERASINO, L.; HANNON, M. J.; SLETTEN, E. **Inorganic Chemistry**, v. 46, p. 6245–6251, 2007;
- [95] PARAJO, Y. E COLABORADORES. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, p. 1227 –1231, 2006;
- [96] SHELDRIK, G. M. **SHELXTL Version 2014/7**. Disponível em:<shelx.uni-ac.gwdg.de/SHELX/index.php>;

- [97] FARRUGI, L. J. **Journal of Applied Crystallography**, v. 30, p. 565, 1997;
- [98] BRANDERBURG, K.; BERNDT, M. **Journal of Applied Crystallography**, v. 32, p. 1028-1029, 1999;
- [99] CAMBRIDGE CRYSTALLOGRAPHIC DATA CENTRE. **Mercury version 4.1.0**. Disponível em: <www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/mercury/>;
- [100] KORB, O; STÜTZLE, T.; EXNER, T. E. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 49, n. 1, p. 84-96, 2009;
- [101] CAMBRIDGE CRYSTALLOGRAPHIC DATA CENTRE. Disponível em: <www.ccdc.cam.ac.uk/>;
- [102] RCSB PROTEIN DATA BANK. Disponível em: <<https://www.rcsb.org/>>;
- [103] DREW, H. R.; WING, R. M.; TAKANO, T.; BROKA, C.; TANAKA, S.; ITAKURA, K.; DICKERSON, R. E. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 78, p. 2179, 1981;
- [104] MODAK, R.; SIKDAR, Y.; MANDAL, S.; CHATTERJEE, S.; BIEŃKO, A.; MROZIŃSKI, J.; GOSWAMI, S. **Inorganica Chimica Acta**, v. 416, p. 122-134, 2014;
- [105] GUHA, A.; BANU, K. S.; DAS, S.; CHATTOPADHYAY, T.; SANYAL, R.; ZANGRANDO, E.; DAS, D. **Polyhedron**, v. 52, p. 669-678, 2013;
- [106] CHAKRABARTY, R., MUKHERJEE, P. S.; STANG, P. J. **Chemical Reviews**, v. 111, p. 6810–6918, 2011;
- [107] CAMPOS-FERNÁNDEZ, C. S.; CLÉRAC, R.; DUNBAR, K. R. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 38, n. 23, p. 3477-3479, 1999;
- [108] ROJO, J.; ROMERO-SALGUERO, F. J.; LEHN, J.-M.; BAUM, G.; FENSKE, D. **European Journal of Inorganic Chemistry**, p. 1421-1428, 1999;
- [109] SUTRADHAR, M.; BARMAN, T. R.; RENTSCHLER, E. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 39, p. 140-143, 2014;
- [110] ANBU, S.; RAVISHANKARAN, R.; DA SILVA, M. F. C. G.; KARANDE, A. A.; POMBEIRO, A. J. L. **Inorganic Chemistry**, v. 53, p. 6655–6664, 2014;
- [111] HOWSON, S. E.; BOLHUIS, A.; BRABEC, V.; CLARKSON, G. J.; MALINA, J.; RODGER, A.; SCOTT, P. **Nature Chemistry**, v. 4, p. 31-36, 2012;
- [112] WILLIAMS, A. F. **Pure & Applied Chemistry**, v. 68, n. 6, p. 1285-1289, 1996;
- [113] HENDERSON, W.; KOH, L. L.; RANFORD, J. D.; ROBINSON, W. T.; SVENSSON, J. O.; VITTAL, J. J.; WANG, Y. M.; XU, Y. **Journal of Chemical Society, Dalton Transactions**, n. 19, p. 3341–3344, 1999;

- [114] LAMINE, W.; BOUGHDIRI, S.; JEANNEAU, E.; SANGLAR, C.; MORELL, C.; CHRIST, L.; CHERMETTE, H. **ChemPhysChem**, v. 19, p. 1 – 10, 2018;
- [115] BEGUM, A.; SEEWALD, O.; SESHADRI, T.; FLÖRKE, U.; HENKEL, G. **European Journal of Inorganic Chemistry**, p. 1157–1160, 2016;
- [116] ČOBELJIĆ, B.; TUREL, I.; PEVEC, A.; JAGLIČIĆ, Z.; RADANOVIĆ, D.; ANĐELKOVIĆ, K.; MILENKOVIĆ, M. R. **Polyhedron**, v. 155, p. 425-432, 2018;
- [117] SUTRADHAR, M.; DA SILVA, M. F. C. G.; POMBEIRO, A. J. L. **Catalysis Communications**, v. 57, p. 103, 2014.
- [118] SADHUKHAN, D.; RAY A.; PILET, G.; ROSAIR, G. M.; GARRIBBA, E.; NONAT, A.; CHARBONNIÈRE, L. J.; MITRA, S. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 84, n. 7, p. 764-777, 2011;
- [119] BACK, D. F.; DE OLIVEIRA, G. M.; ROMAN, D.; BALLIN, M. A.; KOBER, R.; PIQUINI, P. C. **Inorganica Chimica Acta**, v. 412, p. 6–14, 2014;
- [120] VRDOLJAK, V.; PAVLOVIĆ, G.; HRENAR, T.; RUBČIĆ, M.; SIEGA, P.; DREOSC, R.; CINDRIĆ, M. **RSC Advances**, v. 5, p. 104870, 2015;
- [121] ZOU, L. -F.; YANG, X. -Y.; WANG, D. -X.; GAO, Y.; WANG, Y.; LI, Y. -H. **Asian Journal of Chemistry**, v. 24, n. 7, p. 2909-2912, 2012;
- [122] SHI, J.; WEI, Y.; ZHANG, Y.; TANG, J.; BIAN, H.; YU, Q.; HUANG, F. **Polyhedron**, v. 162, p. 81–90, 2019;
- [123] ANNIGERI, S. M.; SATHISHA, M. P.; REVANKAR, V. K. **JOURNAL of Coordination Chemistry**, v.61, n. 24, p. 4011-4024, 2008;
- [124] FARIAS, ROBSON FERNANDES DE. **Química de coordenação - fundamentos e atualidades**. 1. ed. Átomo, 2005. 317 p.;
- [125] RANFORD, J. D.; VITTAL, J. J.; WANG, Y. M. **Inorganic Chemistry**, v. 37, p. 1226-1231, 1998;
- [126] KOH, L. L.; KON, O. L.; LOH, K. W.; LONG, Y. C.; RANFORD, J. D.; TAN, A. L. C.; TJAN, Y. Y. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 72, p. 155-162, 1998;
- [127] MAURYA, M. R.; AGARWAL, S.; BADER, C.; REHDER, D. **European Journal Inorganic Chemistry**, p. 147-157, 2005;
- [128] DEY, S. K.; PRAMANIK, A.; DAS, G. **CrystEngComm**, v.13, p. 1664–1675, 2011;
- [129] MOSIER-BOSS, P. A.; LIEBERMAN, S. H.; NEWBERY, R. **Applied Spectroscopy**, v. 49, n. 5, p. 630-638, 1995;

- [130] HSIEH, W. H.; WAN, C.-F.; LIAO, D.-J., WU, A.-T. **Tetrahedron Letters**, v. 53, p. 5848–5851, 2012;
- [131] JIA, L. E COLABORADORES. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 159, p. 107–119, 2016;
- [132] SKYRIANOU, K. C.; PERDIH, F.; PAPADOPOULOS, A. N.; TUREL, I.; KESSISSOGLU, D. P.; PSOMAS, G. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 105, p.1273–1285, 2011;
- [133] SHABBIR, M.; AHMAD, I.; ISMAIL, H.; AHMED, S.; MCKEE, V.; AKHTER, Z.; MIRZA, B. **Polyhedron**, v. 133, p. 270-278, 2017;
- [134] WEI, Q.; DONG, J.; ZHAO, P.; LI, M.; CHENG, F.; KONG, J.; LI, L. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 161, p. 355-367, 2016;
- [135] REDDY, P. R.; MERUGU, K. S.; BATTU, S. **Chemical Data Collections**, v. 17-18, p. 30-40, 2018;
- [136] AJLOOA, D.; SHABANPANAHA, S.; SHAFATIANA, B.; GHADAMGAHI, M.; ALIPOUR, Y.; LASHGARBOLOUKI, T.; SABOURY, A. A. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 77, p. 193–202, 2015;
- [137] TABASSUM, S.; AFZAL, M.; AL-LOHEDAN, H.; ZAKI, M.; KHAN, R. A.; AHMAD, M. **Inorganica Chimica Acta**, v. 463, p. 142–155, 2017;
- [138] SHAHABADI, N.; HEIDARI, L. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 128, p. 377–385, 2014;
- [139] INAMDAR, P. R.; SHEEL, A. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 159, p. 133-141, 2016;
- [140] LI, P.; NIU, M.; HONG, M.; CHENG, S.; DO, J. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 137, p. 101-108, 2014;
- [141] JAYAMANI, A.; NAGASUBRAMANIAN, S.; THAMILARASAN, V.; OJWACH, S. O.; GOPU, G.; SENGOTTUVELAN, N. **Inorganica Chimica Acta**, v. 482, p. 791-799, 2018;
- [142] PRADHAN, A.; HALDAR, S.; MALLIK, K. B.; GHOSH, M.; BERA, M.; SEPAY, N.; SCHOLLMAYER, D.; GHATAK, S. K.; ROY, S.; SAHA, S. **Inorganica Chimica Acta**, v. 484, p. 197-205, 2019;
- [143] MONDAL, S.; MONDAL, T. K.; RAJESH, Y.; MANDAL, M.; SINHA, C. **Polyhedron**, v. 151, p. 344-354, 2018;
- [144] WHAT-WHEN-HOW. **Ethidium Bromide (Molecular Biology)**. Disponível em: <what-when-how.com/molecular-biology/ethidium-bromide-molecular-biology/>. Acesso em: 8 jul. 2019.

- [145] REDDY, P. R.; SHILPA, A.; RAJU, N.; RAGHAVAIAH, P. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 105, p. 1603–1612, 2011;
- [146] DEHKHODAEI, M.; KHORSHIDIFARD, M.; RUDBARI, H. A.; SAHIHI, M.; AZIMI, G.; HABIBI, N.; TAHERI, S.; BRUNO, G.; AZADBAKHT, R. **Inorganica Chimica Acta**, v. 466, p.48-60, 2017;
- [147] ASADIZADEH, S.; AMIRNASR, M.; TIRANI, F. F.; MANSOURI, A.; SCHENK, K. **Inorganica Chimica Acta**, v. 483, p. 310-320, 2018.
- [148] NITHYA, P.; HELENA, S.; SIMPSON, J; ILANCHELIAN, M.; MUTHUSANKAR, A.; GOVINDARAJAN, S. **Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology**, v. 165, p. 220–231, 2016;
- [149] ZAREI, L.; ASADI, Z.; DUSEK, M.; EIGNER, V. **Journal of Photochemistry & Photobiology A: Chemistry**, v. 374, p. 145–160, 2019;
- [150] HANNON, M. J.; MORENO, V.; PRIETO, M. J.; MOLDRHEIM, E.; SLETTEN, E.; MEISTERMANN, I.; ISAAC, C. J.; SANDERS, K. J.; RODGER, A. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 40, n. 5, p. 879-884, 2001;
- [151] ANDREZÁLOVÁ, L.; PLŠÍKOVÁ, J.; JANOČKOVÁ, J.; KOŇARIKOVÁ, K.; ŽITŇANOVÁ, I.; KOHÚTOVÁ, M.; KOŽURKOVÁ, M. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 827, p. 67-77, 2017;
- [152] MEISTERMANN, I; MORENO, V.; PRIETO, M. J.; MOLDRHEIM, E.; SLETTEN, E.; KHALID, S.; RODGER, P. M.; PEBERDY, J. C.; ISAAC, C. J.; RODGER, A.; HANNON, M. J. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 99, n. 8, p. 5069–5074, 2002.

ANEXO 1 – PARÂMETROS CRISTALOGRAFICOS DOS LIGANTES E COMPLEXOS SINTETIZADOS

Parâmetros /Composto	L1	L2.1	L2.2
Fórmula empírica	C ₁₇ H ₂₂ N ₆ O ₅ Cl ₂	C ₂₀ H ₂₆ N ₆ O ₆ Cl ₂	C ₂₀ H ₂₆ N ₆ O ₁₄ Cl ₂
M. M. (g mol ⁻¹)	461,30	517,36	645,36
Temperatura (K)	296(2)	293(2)	293(2)
Radiação, K α (Å)	0,71073	0,71073	0,71073
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico	Ortorrômbico
Grupo espacial	P2 ₁ /c	P $\bar{1}$	P2 ₁ 2 ₁ 2
a (Å)	4,5383(7)	4,9633(7)	15,8605(14)
b (Å)	26,499(4)	8,3757(17)	16,8361(16)
c (Å)	20,595(3)	13,221(2)	4,9791(4)
α (Å)	90,00	82,776(10)	90,00
β (Å)	Aprox. 90	85,676(10)	90,00
γ (Å)	90,00	82,832(11)	90,00
Volume (Å ³)	2476,7(6)	540,00(16)	1329,6(2)
Z	4	2	4
$\rho_{\text{calc.}}$ (g cm ⁻³)	1,283	1,482	1,612
Coef. de absorção linear (nm ⁻¹)	0,106	0,229	0,327
F (000)	1016	253	668
Tamanho do monocristal (mm)	0,23 x 0,13 x 0,06	0,156 x 0,059 x 0,053	
Região de varredura angular θ (°)	2,51 a 27,01	2,46 a 18,843	1,76 a 27,21
Região de varredura dos índices	-5 $\leq h \leq$ 5 -33 $\leq k \leq$ 33 -26 $\leq l \leq$ 26	-5 $\leq h \leq$ 6 -10 $\leq k \leq$ 10 -16 $\leq l \leq$ 16	-20 $\leq h \leq$ 20 - 21 $\leq k \leq$ 21 -6 $\leq l \leq$ 5
Número de reflexões coletadas	30112	2170	2969
Número de reflexões independentes	5392	744	2478
Integralidade da medida	99,6%	99,5%	99,5%
Correção de absorção	Semi-empírico de equivalentes	Semi-empírico de equivalentes	Semi-empírico de equivalentes
Tmin/Tmax	0,9837/0,9860	0,7311/ 0,9177	
Dados/restrições/ parâmetros	5392/0/305	2170/1/143	2969/0/191
Goodness-of-fit em F ²	0,917	0,964	1,069
Índice R _{int}	0,2196		
R1 [$I > 2\sigma(I)$]	0,1096	0,0645	0,0421
wR2 [$I > 2\sigma(I)$]	0,2145	0,1277	0,1193
R ₁ (todos os dados)*	0,2124	0,1333	0,0538
wR2 (todos os dados)*	0,2454	0,1722	0,1291
ρ_{max} (e ⁻ Å ⁻³)/ ρ_{min} (e ⁻ Å ⁻³)	0,664/-0,438	0,268/-0,588	0,349/ -0,207

Parâmetros /Composto	C1	C2	C3
Fórmula empírica	C ₁₇ H ₂₉ Cl ₃ N ₆ Ni ₂ O ₁₄ .4H ₂ O	C ₆₈ H ₇₆ N ₂₄ O ₄₄ Cl ₆ Zn ₄ .8H ₂ O	C ₄₄ H ₄₄ Co ₃ N ₁₆ O ₁₂ S ₄ .13H ₂ O
M. M. (g mol ⁻¹)	837,25	2583,87	1528,18
Temperatura (K)	100(2)	100(2)	293(2)
Radiação, K α (Å)	0,71073	0,71073	0,71073
Sistema cristalino	Ortorrômico	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	C2/c	P $\bar{1}$
a (Å)	12,9890(5)	54,080(5)	12,993(3)
b (Å)	14,5413(5)	11,5239(9)	16,852(4)
c (Å)	16,0923(7)	37,185(3)	19,043(7)
α (Å)	90,00	90,00	105,801(10)
β (Å)	90,00	120,744(5)	109,732(11)
γ (Å)	90,00	90,00	103,612(5)
Volume (Å ³)	3039,5(2)	19917(3)	3521,3(17)
Z	4	8	2
$\rho_{\text{calc.}}$ (g cm ⁻³)	1,83	1,720	1,409
Coef. de absorção linear (nm ⁻¹)	1,592	1,228	0,898
F(000)	1728	10520	1514
Tamanho do monocristal (mm)	0,20 x 0,18 x 0,07	0,32 x 0,16 x 0,11	0,276 x 0,14 x 0,09
Região de varredura angular θ (°)	2,45 a 30,59	2,20 a 30,58	2,26 a 30,57
Região de varredura dos índices	-18 $\leq h \leq$ 18 -20 $\leq k \leq$ 17 -23 $\leq l \leq$ 23	-76 $\leq h \leq$ 73 -16 $\leq k \leq$ 16 -53 $\leq l \leq$ 51	-18 $\leq h \leq$ 18 -19 $\leq k \leq$ 24 -27 $\leq l \leq$ 27
Número de reflexões coletadas	9335	30488	21217
Número de reflexões independentes	8735	21456	17247
Integralidade da medida	99,9 %	99,6%	99,5%
Correção de absorção	Semi-empírico de equivalentes	Semi-empírico de equivalentes	Semi-empírico de equivalentes
Tmin/Tmax	0,74513/0,8977	0,6947/0,8768	
Dados/restrições/Parâmetros	9335/11/415	30488/7/1419	21217/0/824
Goodness-of-fit em F^2	1,041	1,031	0,983
Índice R_{int}			
R1 [$I > 2\sigma(I)$]	0,0247	0,0899	0,0770
wR2 [$I > 2\sigma(I)$]	0,0621	0,2398	0,2408
R ₁ (todos os dados)*	0,0284	0,1270	0,0911
wR2 (todos os dados)*	0,0634	0,2653	0,2582
ρ_{max} (e ⁻ Å ⁻³)/ ρ_{min} (e ⁻ Å ⁻³)	0,739/ -0,596	3,610/-3,746	1,998/-1,701

Parâmetros /Composto	C4	C5	C6
Fórmula empírica	C ₄₀ H ₄₆ Cl ₄ N ₁₂ Ni ₂ O ₂₀ .10H ₂ O	C ₄₀ H ₄₈ Cl ₄ N ₁₂ O ₁₆ Zn ₂ .5H ₂ O	C ₄₄ H ₅₂ Cl ₂ Co ₂ N ₁₂ O ₁₂ .11H ₂ O
M. M. (g mol ⁻¹)	1454,21	1315,52	1327,90
Temperatura (K)	105(2)	111(2)	293(2)
Radiação, K α (Å)	0,71073	0,71073	0,71073
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	C2/c	C2/c	P $\bar{1}$
a (Å)	16,223(3)	46,718(5)	12,3915(8)
b (Å)	16,211(3)	23,896(2)	15,6372(11)
c (Å)	23,831(5)	24,067(3)	17,1921(12)
α (Å)	90,00	90	87,443(2)
β (Å)	108,68(3)	113,769(3)	89,080(2)
γ (Å)	90,00	90	85,753(2)
Volume (Å ³)	5937(2)	24589(5)	3318,6(4)
Z	8	8	2
$\rho_{\text{calc.}}$ (g cm ⁻³)	1,629	1,387	1,313
Coef. de absorção linear (nm ⁻¹)	0,914	1,009	0,658
F (000)	3024	10424	1340
Tamanho do monocristal (mm)	0,21 x 0,18 x 0,06	0,42 x 0,32 x 0,07	0,316 x 0,253 x 0,066
Região de varredura angular θ (°)	2,89 a 27,532	2,25 a 27,61	2,31 a 28,03
Região de varredura dos índices	-21 $\leq h \leq$ 21 -21 $\leq k \leq$ 21 -28 $\leq l \leq$ 30	-60 $\leq h \leq$ 37 -31 $\leq k \leq$ 31 -31 $\leq l \leq$ 31	-16 $\leq h \leq$ 16 -20 $\leq k \leq$ 20 -22 $\leq l \leq$ 22
Número de reflexões coletadas	6831	28362	15984
Número de reflexões independentes	6318	16754	12478
Integralidade da medida	99,7%	99,6%	99,4%
Correção de absorção	Semi-empírico de equivalentes	Semi-empírico de equivalentes	Semi-empírico de equivalentes
Tmin/Tmax	0,8413/ 0,9572	0,6766/0,9327	0,774/0,946
Dados/restrições/parâmetros	6831/7/397	28362/0/1432	15984/0/757
Goodness-of-fit em F^2	1,017	1,046	1,926
Índice R_{int}			
R1 [$I > 2\sigma(I)$]	0,0293	0,1111	0,1245
wR2 [$I > 2\sigma(I)$]	0,0734	0,306	0,4218
R ₁ (todos os dados)*	0,0318	0,1785	0,1455
wR2 (todos os dados)*	0,0748	0,3643	0,4387
ρ_{max} (e ⁻ Å ⁻³)/ ρ_{min} (e ⁻ Å ⁻³)	0,697/-0,681	3,062/-1,305	4,398/-1,861

Parâmetros /Composto	C7	C8
Fórmula empírica	C ₄₄ H ₅₃ Cl N ₁₂ Ni ₂ O ₁₂ .14H ₂ O	C ₂₂ H ₂₆ N ₆ O ₁₀ V ₂ .2H ₂ O
M. M. (g mol ⁻¹)	1347,02	672,39
Temperatura (K)	100(2)	121(2)
Radiação, K α (Å)	0.56086	0,71073
Sistema cristalino	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P $\bar{1}$	P2 ₁ /n
a (Å)	12,4014(5)	5,3647(3)
b (Å)	15,7950(7)	11,5639(5)
c (Å)	17,7612(8)	21,7910(11)
α (Å)	86,3770(10)	90,00
β (Å)	87,8930(10)	91,025(2)
γ (Å)	84,1190(10)	90,00
Volume (Å ³)	3452,2(3)	1351,63(12)
Z	2	2
$\rho_{\text{calc.}}$ (g cm ⁻³)	1,287	1,652
Coef. de absorção linear (nm ⁻¹)	0,354	0,766
F(000)	1370	692
Tamanho do monocristal (mm)		0,38 X 0,20 X 0,15
Região de varredura angular θ (°)	1,95 a 20,87	2,57 a 29,21
Região de varredura dos índices	-15 $\leq h \leq$ 15 -20 $\leq k \leq$ 20 -22 $\leq l \leq$ 22	-7 $\leq h \leq$ 7 -15 $\leq k \leq$ 15 -29 $\leq l \leq$ 29
Número de reflexões coletadas	14768	3663
Número de reflexões independentes	10688	3046
Integralidade da medida	99,7%	99,6%
Correção de absorção	Semi-empírico de equivalentes	Semi-empírico de equivalentes
Tmin/Tmax		0,7594/0,8937
Dados/restrições/parâmetros	14768/0/784	3663/0/203
Goodness-of-fit em F ²	1,005	1,095
Índice R _{int}		
R1 [$I > 2\sigma(I)$]	0,0944	0,0385
wR2 [$I > 2\sigma(I)$]	0,284	0,1076
R1 (todos os dados)*	0,1239	0,0533
wR2 (todos os dados)*	0,3119	0,1216
ρ_{max} (e ⁻ Å ⁻³)/ ρ_{min} (e ⁻ Å ⁻³)	2,092/-1,381	0,568/-0,585

ANEXO 2 – COMPRIMENTOS DE LIGAÇÃO E ÂNGULOS DE LIGAÇÃO DOS COMPLEXOS SINTETIZADOS. OS DESVIOS PADRÃO ESTÃO ENTRE PARÊNTESES

C1			
Ligação	Comprimento de ligação (Å)	Ângulo de ligação	Ângulo (°)
Ni(1)-N(02)	2,022(2)	O(01)-Ni(1)-N(02)	88,78(8)
Ni(1)-N(04)	2,075(2)	O(01)-Ni(1)-O(08)	91,25(8)
Ni(1)-O(01)	2,0087(19)	N(02)-Ni(1)-O(08)	178,58(9)
Ni(1)-O(06)	2,114(2)	O(01)-Ni(1)-O(07)	89,70(8)
Ni(1)-O(07)	2,071(2)	N(02)-Ni(1)-O(07)	91,75(9)
Ni(1)-O(08)	2,035(2)	O(08)-Ni(1)-O(07)	89,67(8)
Ni(2)-N(05)	1,993(2)	O(01)-Ni(1)-N(04)	168,04(8)
Ni(2)-O(03)	2,069(2)	N(02)-Ni(1)-N(04)	79,28(9)
Ni(2)-O(04)	2,014(2)	O(08)-Ni(1)-N(04)	100,67(8)
Ni(2)-O(09)	2,061(2)	O(07)-Ni(1)-N(04)	91,22(8)
Ni(2)-O(10)	2,022(2)	O(01)-Ni(1)-O(06)	88,05(8)
Ni(2)-Cl(01)	2,3967(8)	N(02)-Ni(1)-O(06)	92,64(9)
C(08)-N(02)	1,290(3)	O(08)-Ni(1)-O(06)	85,94(8)
C(10)-N(05)	1,285(3)	O(07)-Ni(1)-O(06)	175,01(8)
C(09)-O(03)	1,267(3)	N(04)-Ni(1)-O(06)	91,91(8)
C(02)-O(01)	1,292(3)	N(05)-Ni(2)-O(04)	90,92(8)
C(12)-O(04)	1,292(3)	N(05)-Ni(2)-O(10)	171,43(10)
N(03)-N(02)	1,363(3)	O(04)-Ni(2)-O(10)	96,16(9)
N(04)-N(05)	1,387(3)	N(05)-Ni(2)-O(09)	98,39(9)
		O(04)-Ni(2)-O(09)	87,27(8)
		O(10)-Ni(2)-O(09)	86,80(9)
		N(05)-Ni(2)-O(03)	79,34(8)
		O(04)-Ni(2)-O(03)	167,04(8)
		O(10)-Ni(2)-O(03)	94,33(9)
		O(09)-Ni(2)-O(03)	85,73(8)
		O(04)-Ni(2)-Cl(01)	93,18(6)
		O(10)-Ni(2)-Cl(01)	87,13(7)
		O(09)-Ni(2)-Cl(01)	173,93(6)
		O(03)-Ni(2)-Cl(01)	94,93(6)

C2

(continuação)

Ligação	Comprimento de ligação (Å)	Ângulo de ligação	Ângulo (°)
Zn(1)-N(21)	2,099(4)	O(19)-Zn(1)-O(01)	94,46(16)
Zn(1)-N(02)	2,140(4)	O(19)-Zn(1)-N(21)	159,06(15)
Zn(1)-N(23)	2,148(4)	O(01)-Zn(1)-N(21)	94,34(16)
Zn(1)-O(03)	2,212(4)	O(19)-Zn(1)-N(02)	84,03(16)
Zn(1)-O(01)	2,048(4)	O(01)-Zn(1)-N(02)	85,30(15)
Zn(1)-O(19)	2,019(4)	N(21)-Zn(1)-N(02)	115,62(16)
Zn(2)-N(11)	2,120(4)	O(19)-Zn(1)-N(23)	83,05(15)
Zn(2)-N(14)	2,096(4)	O(01)-Zn(1)-N(23)	100,87(15)
Zn(2)-O(08)	2,255(4)	N(21)-Zn(1)-N(23)	76,65(15)
Zn(2)-O(13)	2,121(4)	N(02)-Zn(1)-N(23)	166,07(16)
Zn(2)-O(09)	2,060(4)	O(19)-Zn(1)-O(03)	84,53(15)
Zn(2)-O(11)	1,985(4)	O(01)-Zn(1)-O(03)	159,76(13)
Zn(3)-N(15)	2,080(4)	N(21)-Zn(1)-O(03)	93,58(15)
Zn(3)-N(05)	2,179(4)	N(02)-Zn(1)-O(03)	74,48(14)
Zn(3)-N(17)	2,182(4)	N(23)-Zn(1)-O(03)	99,08(14)
Zn(3)-O(03)	2,293(3)	O(11)-Zn(2)-O(09)	105,44(16)
Zn(3)-O(04)	2,006(4)	O(11)-Zn(2)-N(14)	86,91(15)
Zn(4)-N(08)	2,119(4)	O(11)-Zn(2)-N(11)	95,59(16)
Zn(4)-N(20)	2,097(4)	O(09)-Zn(2)-N(11)	83,88(15)
Zn(4)-O(08)	2,282(4)	N(14)-Zn(2)-N(11)	177,39(16)
Zn(4)-O(18)	2,101(3)	O(11)-Zn(2)-O(13)	159,09(15)
Zn(4)-O(06)	2,058(4)	O(09)-Zn(2)-O(13)	88,00(16)
Zn(4)-O(16)	1,971(4)	N(14)-Zn(2)-O(13)	75,57(14)
C(08)-N(02)	1,284(6)	N(11)-Zn(2)-O(13)	101,83(15)
C(10)-N(05)	1,290(7)	O(11)-Zn(2)-O(08)	84,77(15)
C(25)-N(08)	1,291(7)	O(09)-Zn(2)-O(08)	156,70(13)
C(27)-N(11)	1,292(7)	N(14)-Zn(2)-O(08)	105,36(14)
C(42)-N(14)	1,298(6)	N(11)-Zn(2)-O(08)	74,19(15)
C(44)-N(17)	1,284(6)	O(13)-Zn(2)-O(08)	88,90(14)
C(59)-N(20)	1,287(6)	O(14)-Zn(3)-O(04)	101,37(18)
C(43)-N(15)	1,343(6)	O(04)-Zn(3)-N(15)	97,44(17)
C(60)-N(21)	1,340(6)	O(14)-Zn(3)-N(05)	86,81(17)

(conclusão)			
Ligação	Comprimento de ligação (Å)	Ângulo de ligação	Ângulo (°)
C(09)-O(03)	1,248(5)	N(15)-Zn(3)-N(05)	118,14(16)
C(26)-O(08)	1,236(6)	O(14)-Zn(3)-N(17)	81,40(16)
C(43)-O(13)	1,265(6)	O(04)-Zn(3)-N(17)	91,62(16)
C(60)-O(18)	1,265(6)	N(15)-Zn(3)-N(17)	75,35(15)
C(02)-O(01)	1,297(6)	N(05)-Zn(3)-N(17)	166,05(16)
C(12)-O(04)	1,280(7)	O(14)-Zn(3)-O(03)	87,68(14)
C(19)-O(06)	1,297(7)	O(04)-Zn(3)-O(03)	153,35(14)
C(29)-O(09)	1,287(6)	N(05)-Zn(3)-O(03)	72,04(14)
C(36)-O(11)	1,285(6)	N(17)-Zn(3)-O(03)	114,64(14)
C(46)-O(14)	1,285(7)	O(16)-Zn(4)-O(06)	99,13(18)
C(53)-O(16)	1,284(6)	O(16)-Zn(4)-N(20)	87,51(16)
C(63)-O(19)	1,280(6)	O(06)-Zn(4)-N(20)	96,48(16)
N(03)-N(02)	1,376(6)	O(16)-Zn(4)-O(18)	157,41(17)
N(04)-N(05)	1,387(6)	O(06)-Zn(4)-O(18)	98,12(16)
N(09)-N(08)	1,376(6)	N(20)-Zn(4)-O(18)	76,14(14)
N(10)-N(11)	1,380(6)	O(16)-Zn(4)-N(08)	94,10(16)
N(15)-N(14)	1,377(5)	O(06)-Zn(4)-N(08)	82,96(16)
N(16)-N(17)	1,367(6)	N(20)-Zn(4)-N(08)	178,36(17)
N(21)-N(20)	1,376(6)	O(18)-Zn(4)-N(08)	102,39(15)
N(22)-N(23)	1,376(5)	O(16)-Zn(4)-O(08)	90,80(16)
		O(06)-Zn(4)-O(08)	155,10(14)
		N(20)-Zn(4)-O(08)	106,78(15)
		O(18)-Zn(4)-O(08)	79,41(14)
		N(08)-Zn(4)-O(08)	73,54(15)

C3

Ligação	Comprimento de ligação (Å)	Ângulo de ligação	Ângulo (°)
Co(1)-N(05)	2,018(3)	O(05)-Co(1)-O(07)	97,18(12)
Co(1)-N(08)	2,016(3)	O(05)-Co(1)-N(08)	90,16(11)
Co(1)-O(04)	2,079(2)	O(07)-Co(1)-N(08)	88,88(14)
Co(1)-O(09)	2,090(3)	O(05)-Co(1)-N(05)	89,12(11)
Co(1)-O(05)	1,953(2)	O(07)-Co(1)-N(05)	94,51(14)
Co(1)-O(07)	1,971(3)	N(08)-Co(1)-N(05)	176,59(12)
Co(2)-N(02)	1,891(2)	O(05)-Co(1)-O(04)	164,41(11)
Co(2)-N(11)	1,883(3)	O(07)-Co(1)-O(04)	93,28(11)
Co(2)-O(03)	1,912(2)	N(08)-Co(1)-O(04)	101,60(10)
Co(2)-O(10)	1,926(2)	N(05)-Co(1)-O(04)	78,53(10)
Co(2)-O(01)	1,879(2)	O(05)-Co(1)-O(09)	88,64(11)
Co(2)-O(11)	1,870(2)	O(07)-Co(1)-O(09)	165,97(15)
Co(3)-N(13)	1,973(4)	N(08)-Co(1)-O(09)	78,30(12)
Co(3)-N(14)	1,958(4)	N(05)-Co(1)-O(09)	98,35(12)
Co(3)-N(15)	1,962(4)	O(04)-Co(1)-O(09)	83,84(10)
Co(3)-N(16)	1,960(4)	O(11)-Co(2)-O(01)	89,68(10)
C(07)-N(02)	1,291(4)	O(11)-Co(2)-N(11)	95,06(11)
C(12)-N(05)	1,299(4)	O(01)-Co(2)-N(11)	89,89(10)
C(27)-N(08)	1,292(6)	O(11)-Co(2)-N(02)	88,05(10)
C(32)-N(11)	1,290(4)	O(01)-Co(2)-N(02)	95,39(10)
C(08)-O(03)	1,296(3)	N(11)-Co(2)-N(02)	173,89(10)
C(11)-O(04)	1,253(4)	O(11)-Co(2)-O(03)	90,33(10)
C(28)-O(09)	1,249(5)	O(01)-Co(2)-O(03)	178,68(10)
C(31)-O(10)	1,288(4)	N(11)-Co(2)-O(03)	91,43(10)
C(02)-O(01)	1,313(3)	N(02)-Co(2)-O(03)	83,29(10)
C(14)-O(05)	1,296(4)	O(11)-Co(2)-O(10)	178,39(9)
C(21)-O(07)	1,288(7)	O(01)-Co(2)-O(10)	89,74(10)
C(34)-O(11)	1,302(4)	N(11)-Co(2)-O(10)	83,44(11)
N(03)-N(02)	1,399(3)	N(02)-Co(2)-O(10)	93,50(10)
N(04)-N(05)	1,379(4)	O(03)-Co(2)-O(10)	90,29(9)
N(09)-N(08)	1,388(4)	N(14)-Co(3)-N(15)	111,47(17)
N(10)-N(11)	1,399(4)	N(14)-Co(3)-N(16)	107,67(18)
		N(15)-Co(3)-N(16)	106,55(18)
		N(14)-Co(3)-N(13)	106,14(18)
		N(15)-Co(3)-N(13)	112,30(17)
		N(16)-Co(3)-N(13)	112,69(18)

C4

Ligação	Comprimento de ligação (Å)	Ângulo de ligação	Ângulo (°)
Ni-N(02)	1,9991(18)	O(01)-Ni-N(02)	89,10(7)
Ni-N(05)	2,0096(18)	O(01)-Ni-N(05)	93,27(7)
Ni-O(02)	2,0928(17)	N(02)-Ni-N(05)	176,52(7)
Ni-O(05)	2,0979(17)	O(01)-Ni-O(04)	91,58(7)
Ni-O(01)	1,9874(16)	N(02)-Ni-O(04)	94,61(7)
Ni-O(04)	2,0132(16)	N(05)-Ni-O(04)	87,88(7)
C(08)-N(02)	1,285(3)	O(01)-Ni-O(02)	167,93(6)
C(18)-N(05)	1,288(3)	N(02)-Ni-O(02)	78,94(7)
C(09)-O(02)	1,243(3)	N(05)-Ni-O(02)	98,60(7)
C(19)-O(05)	1,237(3)	O(04)-Ni-O(02)	91,03(6)
C(02)-O(01)	1,302(3)	O(01)-Ni-O(05)	92,24(7)
C(12)-O(04)	1,290(3)	N(02)-Ni-O(05)	98,51(7)
N(03)-N(02)	1,382(2)	N(05)-Ni-O(05)	78,87(7)
N(06)-N(05)	1,380(2)	O(04)-Ni-O(05)	166,39(6)
		O(02)-Ni-O(05)	87,95(6)

C5

(continua)

Ligação	Comprimentos de ligação (Å)	Ângulo de ligação	Ângulo (°)
Zn(01)-N(02)	2,127(7)	O(01)-Zn(1)-O(07)	91,4(2)
Zn(01)-N(08)	2,115(7)	O(01)-Zn(1)-N(08)	113,2(2)
Zn(01)-O(03)	2,161(5)	O(07)-Zn(1)-N(08)	84,3(2)
Zn(01)-O(09)	2,228(6)	O(01)-Zn(1)-N(02)	83,6(2)
Zn(01)-O(01)	2,003(6)	O(07)-Zn(1)-N(02)	116,2(2)
Zn(01)-O(07)	2,029(5)	N(08)-Zn(1)-N(02)	154,0(3)
Zn(02)-N(05)	2,101(7)	O(01)-Zn(1)-O(03)	157,5(2)
Zn(02)-N(11)	2,119(7)	O(07)-Zn(1)-O(03)	91,9(2)
Zn(02)-O(06)	2,182(6)	N(08)-Zn(1)-O(03)	89,3(2)
Zn(02)-O(12)	2,180(6)	N(02)-Zn(1)-O(03)	75,0(2)
Zn(02)-O(04)	2,021(7)	O(01)-Zn(1)-O(09)	94,0(2)
Zn(02)-O(10)	2,009(6)	O(07)-Zn(1)-O(09)	157,7(2)
Zn(03)-N(17)	2,120(6)	N(08)-Zn(1)-O(09)	73,7(2)
Zn(03)-N(23)	2,131(6)	N(02)-Zn(1)-O(09)	85,9(2)
Zn(03)-O(18)	2,209(5)	O(03)-Zn(1)-O(09)	91,4(2)
Zn(03)-O(24)	2,218(6)	O(10)-Zn(2)-O(04)	95,8(3)
Zn(03)-O(16)	2,006(5)	O(10)-Zn(2)-N(05)	106,2(3)
Zn(03)-O(22)	2,023(5)	O(04)-Zn(2)-N(05)	84,5(3)
Zn(04)-N(14)	2,099(7)	O(10)-Zn(2)-N(11)	85,1(3)
Zn(04)-N(20)	2,104(7)	O(04)-Zn(2)-N(11)	108,1(3)
Zn(04)-O(15)	2,189(6)	N(05)-Zn(2)-N(11)	162,5(3)
Zn(04)-O(21)	2,183(6)	O(10)-Zn(2)-O(12)	159,9(2)
Zn(04)-O(13)	2,028(6)	O(04)-Zn(2)-O(12)	90,8(3)
Zn(04)-O(19)	2,001(6)	N(05)-Zn(2)-O(12)	93,3(2)
C(08)-N(02)	1,295(10)	N(11)-Zn(2)-O(12)	74,9(2)
C(14)-N(05)	1,271(12)	O(10)-Zn(2)-O(06)	92,0(2)
C(29)-N(08)	1,290(11)	O(04)-Zn(2)-O(06)	159,9(2)
C(34)-N(11)	1,277(11)	N(05)-Zn(2)-O(06)	75,6(3)
C(49)-N(14)	1,260(12)	N(11)-Zn(2)-O(06)	91,0(3)
C(54)-N(17)	1,295(10)	O(12)-Zn(2)-O(06)	88,1(2)
C(09)-O(03)	1,247(10)	O(22)-Zn(3)-N(17)	116,1(2)
C(12)-O(06)	1,227(10)	O(16)-Zn(3)-N(23)	112,2(2)
C(30)-O(09)	1,215(10)	O(22)-Zn(3)-N(23)	84,1(2)

(conclusão)			
Ligação	Comprimentos de ligação (Å)	Ângulo de ligação	Ângulo (°)
C(33)-O(12)	1,221(10)	N(17)-Zn(3)-N(23)	154,3(2)
C(50)-O(15)	1,230(10)	O(16)-Zn(3)-O(18)	157,4(2)
C(53)-O(18)	1,232(9)	O(22)-Zn(3)-O(18)	91,3(2)
C(73)-O(21)	1,212(10)	N(17)-Zn(3)-O(18)	74,3(2)
C(70)-O(24)	1,232(9)	N(23)-Zn(3)-O(18)	90,4(2)
C(02)-O(01)	1,288(10)	O(16)-Zn(3)-O(24)	94,0(2)
C(16)-O(04)	1,276(11)	O(22)-Zn(3)-O(24)	158,0(2)
C(23)-O(07)	1,281(10)	N(17)-Zn(3)-O(24)	85,6(2)
C(36)-O(10)	1,296(10)	N(23)-Zn(3)-O(24)	74,0(2)
C(43)-O(13)	1,265(11)	O(18)-Zn(3)-O(24)	91,3(2)
C(56)-O(16)	1,280(9)	O(19)-Zn(4)-O(13)	96,5(2)
C(76)-O(19)	1,273(10)	O(13)-Zn(4)-N(14)	84,5(3)
C(63)-O(22)	1,268(10)	O(19)-Zn(4)-N(20)	84,2(2)
N(03)-N(02)	1,385(8)	O(13)-Zn(4)-N(20)	107,8(3)
N(04)-N(05)	1,389(10)	N(14)-Zn(4)-N(20)	166,0(3)
N(09)-N(08)	1,376(10)	O(19)-Zn(4)-O(21)	158,9(2)
N(10)-N(11)	1,375(9)	O(13)-Zn(4)-O(21)	90,1(3)
N(15)-N(14)	1,393(10)	N(14)-Zn(4)-O(21)	99,2(2)
N(16)-N(17)	1,377(8)	N(20)-Zn(4)-O(21)	74,7(2)
N(21)-N(20)	1,373(8)	O(19)-Zn(4)-O(15)	94,2(2)
N(22)-N(23)	1,369(9)	O(13)-Zn(4)-O(15)	158,4(2)
		N(14)-Zn(4)-O(15)	74,9(2)
		N(20)-Zn(4)-O(15)	92,0(3)
		O(21)-Zn(4)-O(15)	86,6(2)

C6

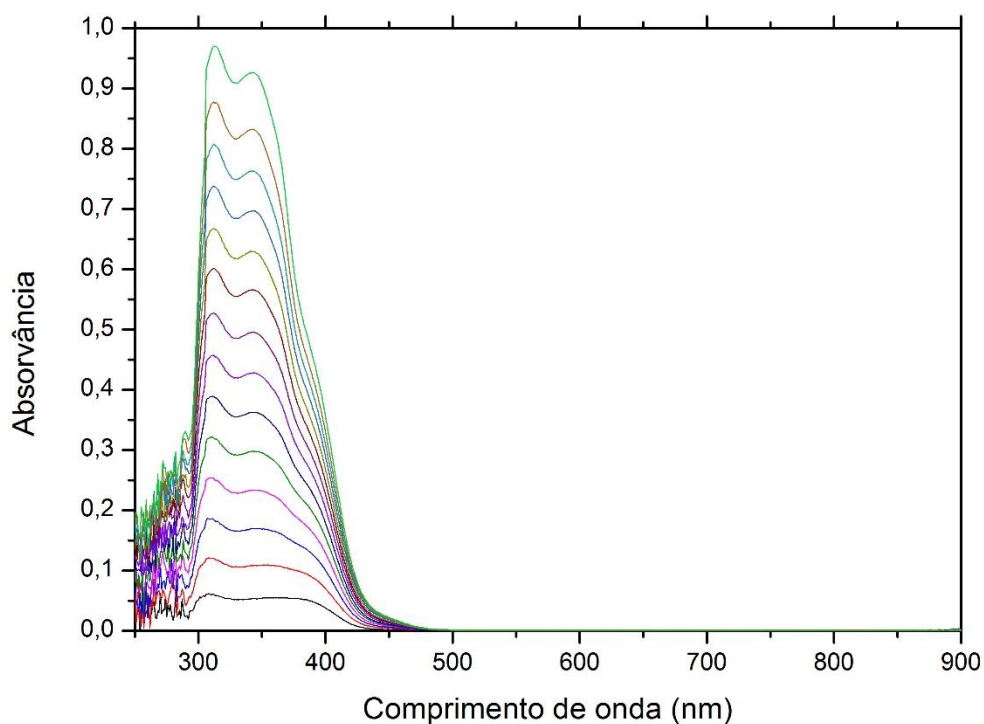
Ligação	Comprimentos de ligação (Å)	Ângulo de ligação	Ângulo (°)
Co(1)-N(08)	2,051(5)	O(07)-Co(1)-O(01)	98,03(19)
Co(1)-N(02)	2,069(5)	O(07)-Co(1)-N(08)	87,63(18)
Co(1)-O(09)	2,117(4)	O(01)-Co(1)-N(08)	98,68(17)
Co(1)-O(03)	2,126(4)	O(07)-Co(1)-N(02)	87,71(18)
Co(1)-O(07)	1,982(4)	O(01)-Co(1)-N(02)	84,76(18)
Co(1)-O(01)	2,024(4)	N(08)-Co(1)-N(02)	174,55(18)
Co(2)-N(05)	2,066(5)	O(07)-Co(1)-O(09)	162,93(18)
Co(2)-N(11)	2,086(5)	O(01)-Co(1)-O(09)	91,32(16)
Co(2)-O(10)	2,114(4)	N(08)-Co(1)-O(09)	76,83(17)
Co(2)-O(04)	2,147(4)	N(02)-Co(1)-O(09)	107,43(18)
Co(2)-O(05)	2,007(4)	O(07)-Co(1)-O(03)	96,30(19)
Co(2)-O(11)	2,018(4)	O(01)-Co(1)-O(03)	155,86(18)
C(08)-N(02)	1,271(7)	N(08)-Co(1)-O(03)	101,23(17)
C(15)-N(05)	1,284(8)	N(02)-Co(1)-O(03)	76,50(17)
C(30)-N(08)	1,286(8)	O(09)-Co(1)-O(03)	80,14(17)
C(37)-N(11)	1,300(7)	O(05)-Co(2)-O(11)	105,46(17)
C(09)-O(03)	1,221(7)	O(05)-Co(2)-N(05)	86,28(18)
C(14)-O(04)	1,216(7)	O(11)-Co(2)-N(05)	101,95(17)
C(31)-O(09)	1,231(7)	O(05)-Co(2)-N(11)	90,39(17)
C(36)-O(10)	1,227(7)	O(11)-Co(2)-N(11)	84,89(17)
C(02)-O(01)	1,315(7)	N(05)-Co(2)-N(11)	172,98(18)
C(17)-O(05)	1,277(7)	O(05)-Co(2)-O(10)	94,07(18)
C(24)-O(07)	1,278(8)	O(11)-Co(2)-O(10)	153,10(18)
C(39)-O(11)	1,280(7)	N(05)-Co(2)-O(10)	97,54(17)
N(02)-N(03)	1,358(7)	N(11)-Co(2)-O(10)	76,51(17)
N(04)-N(05)	1,366(6)	O(05)-Co(2)-O(04)	161,88(17)
N(08)-N(09)	1,377(6)	O(11)-Co(2)-O(04)	83,54(16)
N(10)-N(11)	1,377(6)	N(05)-Co(2)-O(04)	76,36(18)
		N(11)-Co(2)-O(04)	106,27(17)
		O(10)-Co(2)-O(04)	83,24(17)

C7

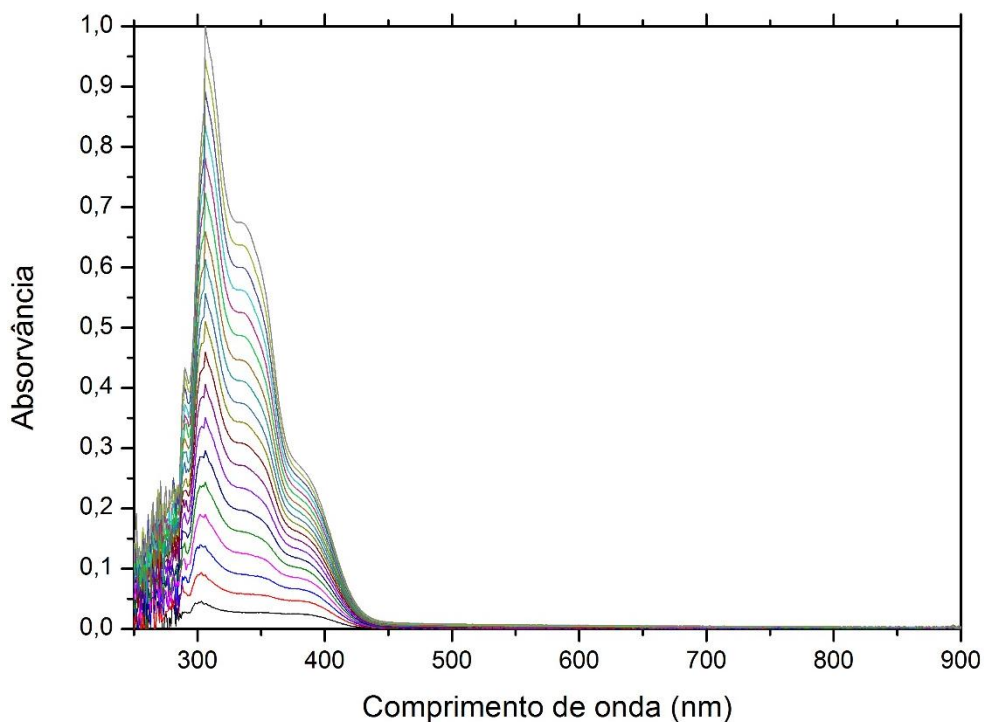
Ligação	Comprimento de ligação (Å)	Ângulo de ligação	Ângulo (°)
Ni(1)-N(02)	2,019(4)	N(08)-Ni(1)-O(01)	99,39(17)
Ni(1)-N(08)	2,010(4)	N(08)-Ni(1)-N(02)	172,48(19)
Ni(1)-O(03)	2,109(4)	O(01)-Ni(1)-N(02)	87,20(17)
Ni(1)-O(09)	2,116(4)	N(08)-Ni(1)-O(07)	87,44(17)
Ni(1)-O(01)	2,020(4)	O(01)-Ni(1)-O(07)	99,06(17)
Ni(1)-O(07)	2,026(4)	N(02)-Ni(1)-O(07)	95,14(17)
Ni(2)-N(05)	2,003(4)	N(08)-Ni(1)-O(03)	94,23(17)
Ni(2)-N(11)	2,005(4)	O(01)-Ni(1)-O(03)	162,85(16)
Ni(2)-O(04)	2,083(4)	N(02)-Ni(1)-O(03)	78,65(17)
Ni(2)-O(10)	2,132(4)	O(07)-Ni(1)-O(03)	91,87(16)
Ni(2)-O(05)	1,986(4)	N(08)-Ni(1)-O(09)	78,41(17)
Ni(2)-O(11)	2,024(4)	O(01)-Ni(1)-O(09)	86,20(16)
C(08)-N(02)	1,294(7)	N(02)-Ni(1)-O(09)	98,55(17)
C(15)-N(05)	1,285(7)	O(07)-Ni(1)-O(09)	165,56(15)
C(30)-N(08)	1,300(7)	O(03)-Ni(1)-O(09)	86,38(15)
C(37)-N(11)	1,283(7)	O(05)-Ni(2)-N(05)	89,29(17)
C(09)-O(03)	1,250(7)	O(05)-Ni(2)-N(11)	88,53(18)
C(14)-O(04)	1,246(6)	N(05)-Ni(2)-N(11)	175,14(18)
C(31)-O(09)	1,247(7)	O(05)-Ni(2)-O(11)	93,73(18)
C(36)-O(10)	1,239(7)	N(05)-Ni(2)-O(11)	97,00(17)
C(02)-O(01)	1,309(7)	N(11)-Ni(2)-O(11)	87,47(17)
C(17)-O(05)	1,281(7)	O(05)-Ni(2)-O(04)	167,67(17)
C(24)-O(07)	1,285(7)	N(05)-Ni(2)-O(04)	79,23(16)
C(39)-O(11)	1,305(7)	N(11)-Ni(2)-O(04)	102,57(17)
N(03)-N(02)	1,378(6)	O(11)-Ni(2)-O(04)	92,14(16)
N(04)-N(05)	1,373(6)	O(05)-Ni(2)-O(10)	95,40(18)
N(09)-N(08)	1,381(6)	N(05)-Ni(2)-O(10)	97,67(16)
N(10)-N(11)	1,385(7)	N(11)-Ni(2)-O(10)	78,22(17)
		O(11)-Ni(2)-O(10)	162,79(17)
		O(04)-Ni(2)-O(10)	81,82(16)

C8

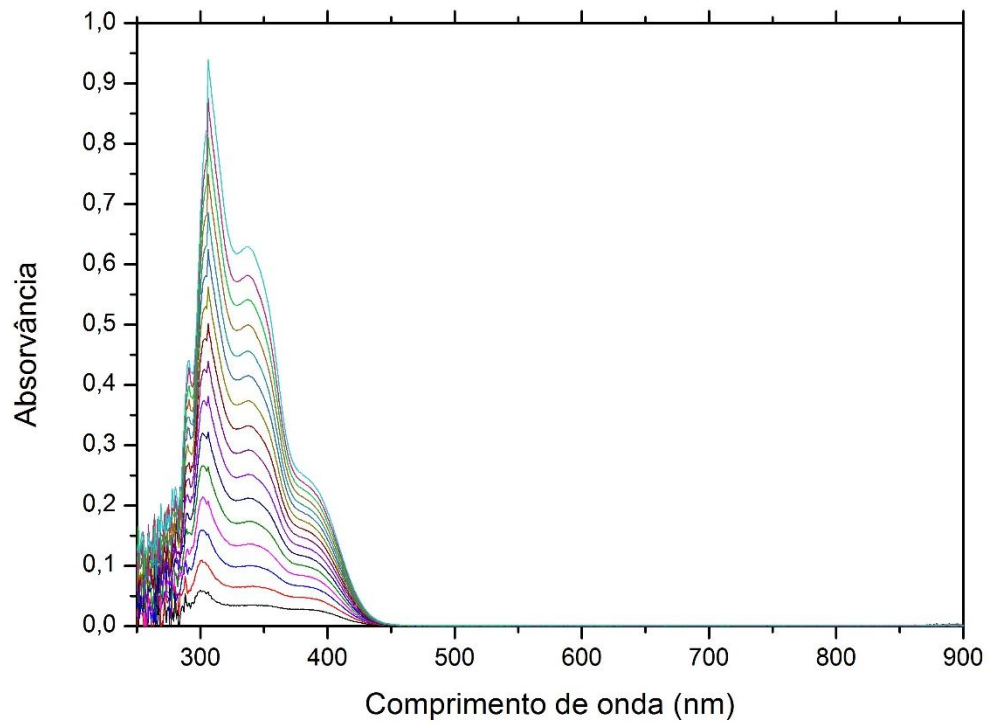
Ligação	Comprimento de ligação (Å)	Ângulo de ligação	Ângulo (°)
V-N(02)	2,1622(17)	O(05)-V-O(04)	110,55(9)
V-O(01)	1,9156(15)	O(05)-V-O(01)	93,56(7)
V-O(03)	1,9621(15)	O(04)-V-O(01)	105,10(8)
V=O(04)	1,6285(16)	O(05)-V-O(03)	94,91(8)
V=O(05)	1,6201(17)	O(04)-V-O(03)	100,82(7)
C(08)-N(02)	1,294(3)	O(01)-V-O(03)	147,82(6)
C(09)-O(03)	1,292(2)	O(05)-V-N(02)	144,03(8)
C(02)-O(01)	1,309(2)	O(04)-V-N(02)	105,12(8)
N(03)-N(02)	1,398(2)	O(01)-V-N(02)	81,34(6)
		O(03)-V-N(02)	73,68(6)

**ANEXO 3 – ESPECTROS DE ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO ELETRÔNICA
NA REGIÃO UV/VIS EM SOLUÇÃO DOS LIGANTES E DOS COMPLEXOS****L1**

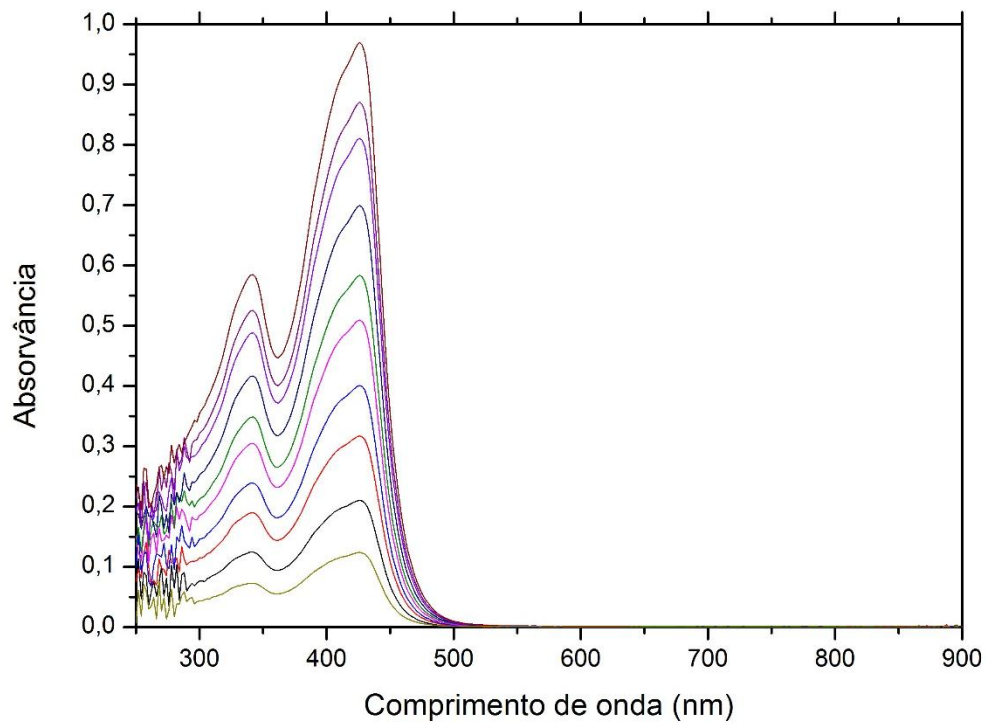
Concentração variando de $3,60 \times 10^{-6}$ M a $4,83 \times 10^{-5}$ M.

L2

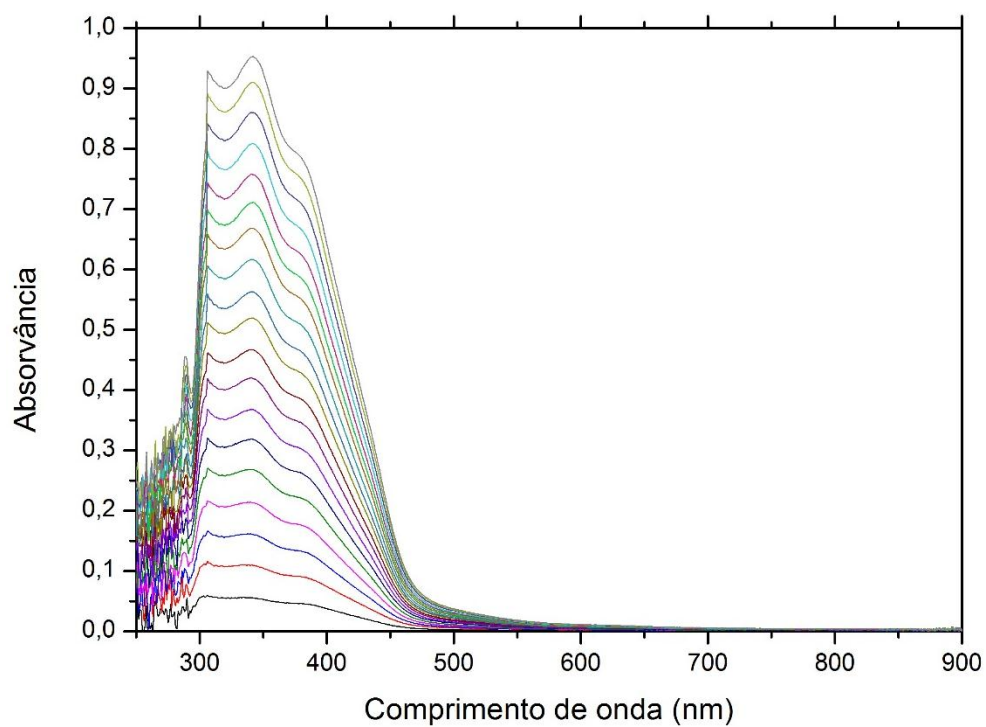
Concentração variando de $3,21 \times 10^{-6}$ M a $5,47 \times 10^{-5}$ M.

L3

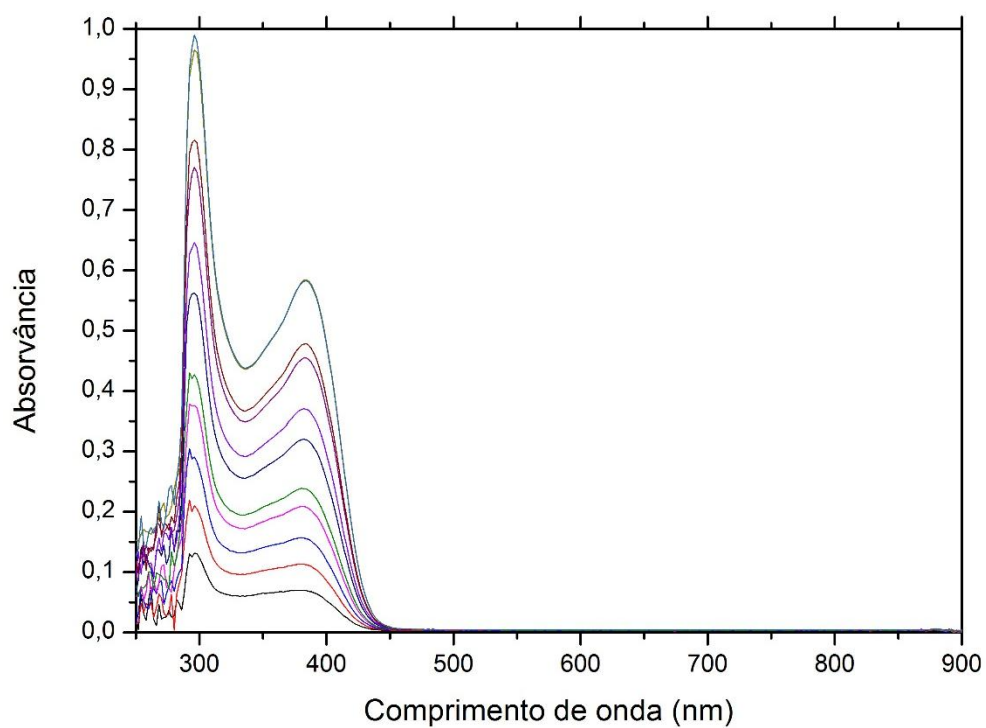
Concentração variando de $3,05 \times 10^{-6}$ M a $4,64 \times 10^{-5}$ M.

C1

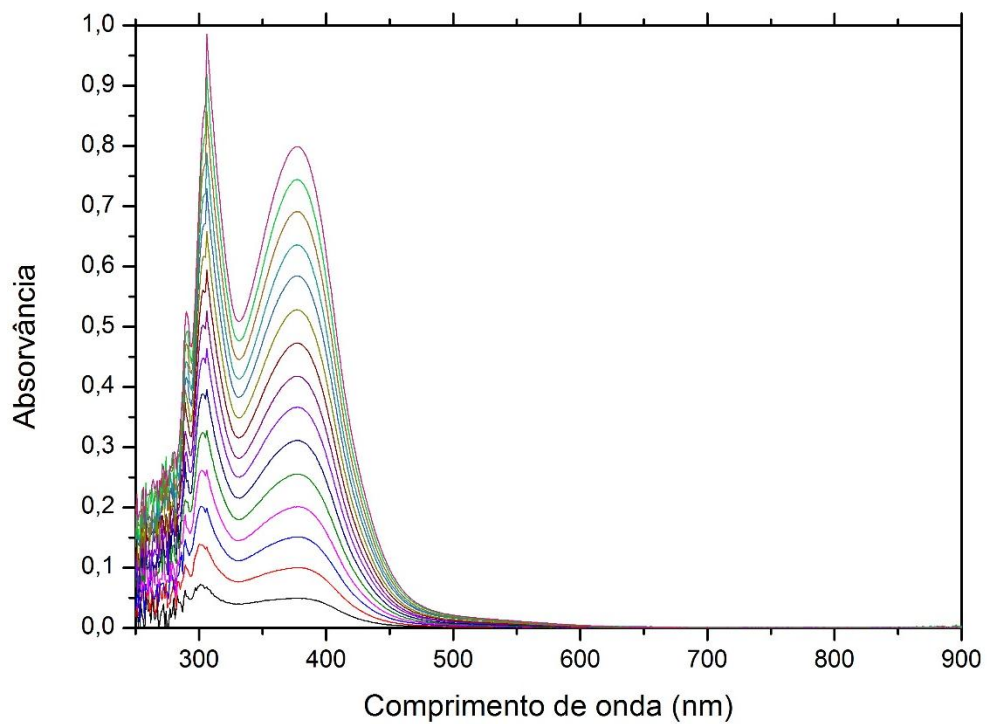
Concentração variando de $3,57 \times 10^{-6}$ M a $3,47 \times 10^{-5}$ M.

C3

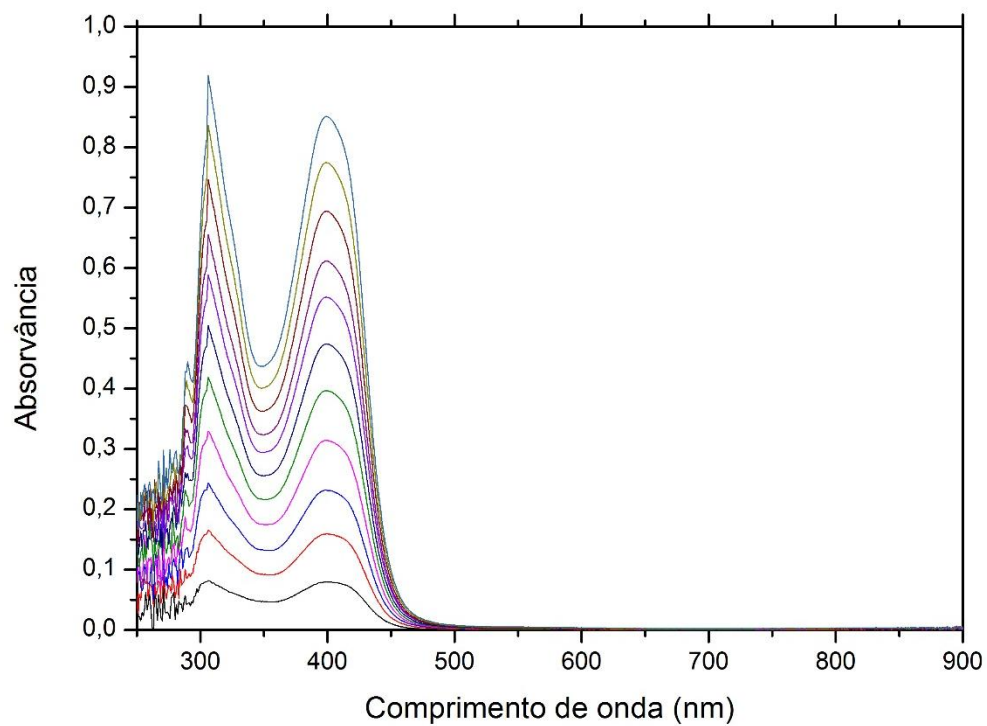
Concentração variando de $2,17 \times 10^{-6}$ M a $3,90 \times 10^{-5}$ M.

C5

Concentração variando de $2,40 \times 10^{-6}$ M a $2,55 \times 10^{-5}$ M.

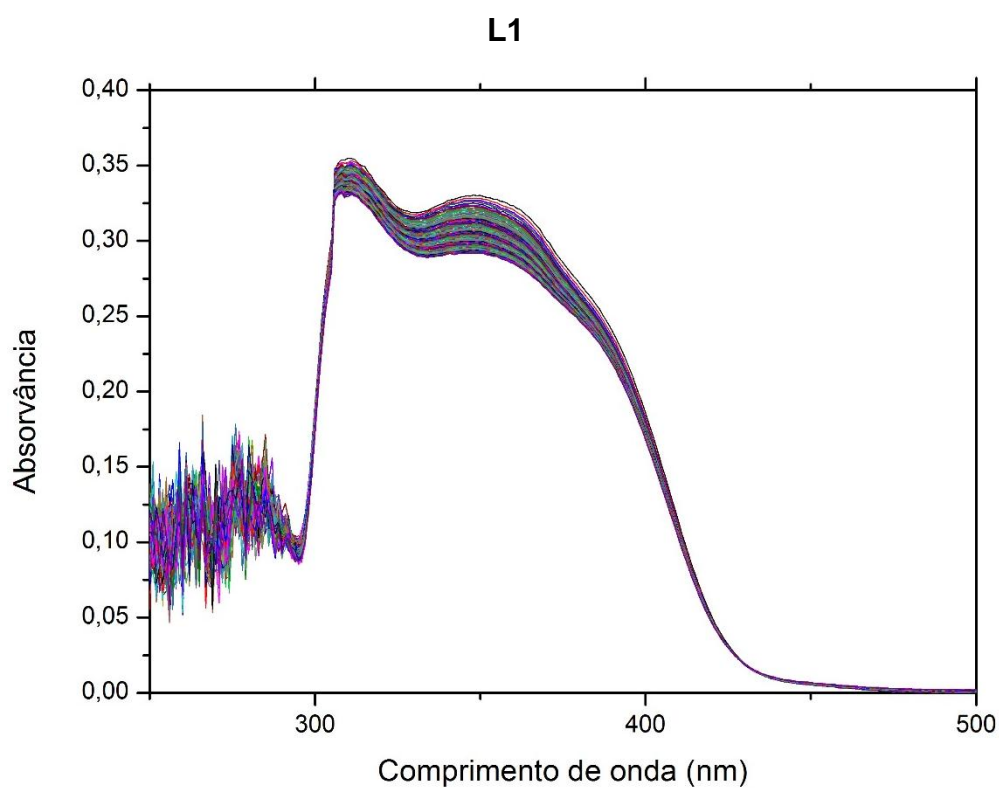
C6

Concentração variando de $2,31 \times 10^{-6}$ M a $3,32 \times 10^{-5}$ M.

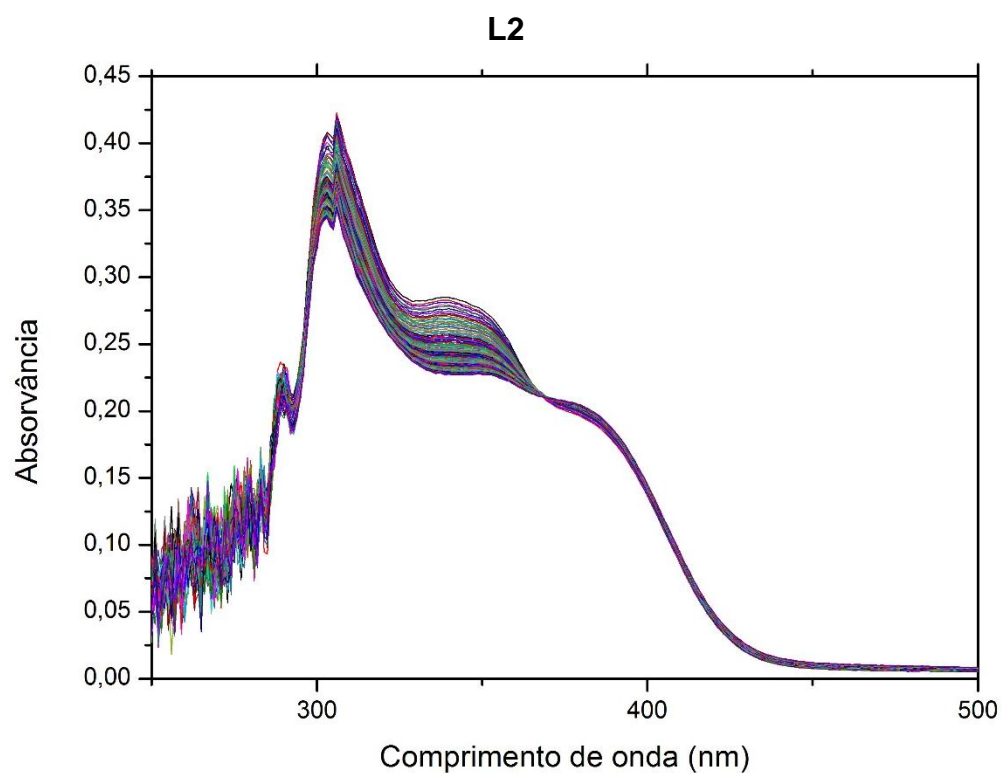
C7

Concentração variando de $2,47 \times 10^{-6}$ M a $2,63 \times 10^{-5}$ M.

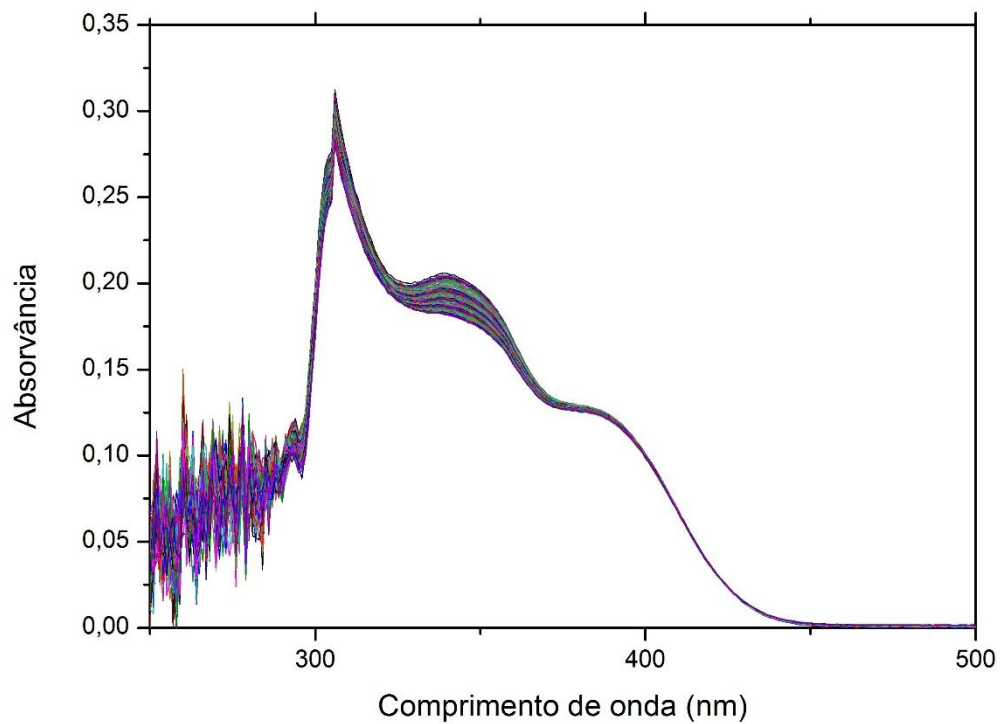
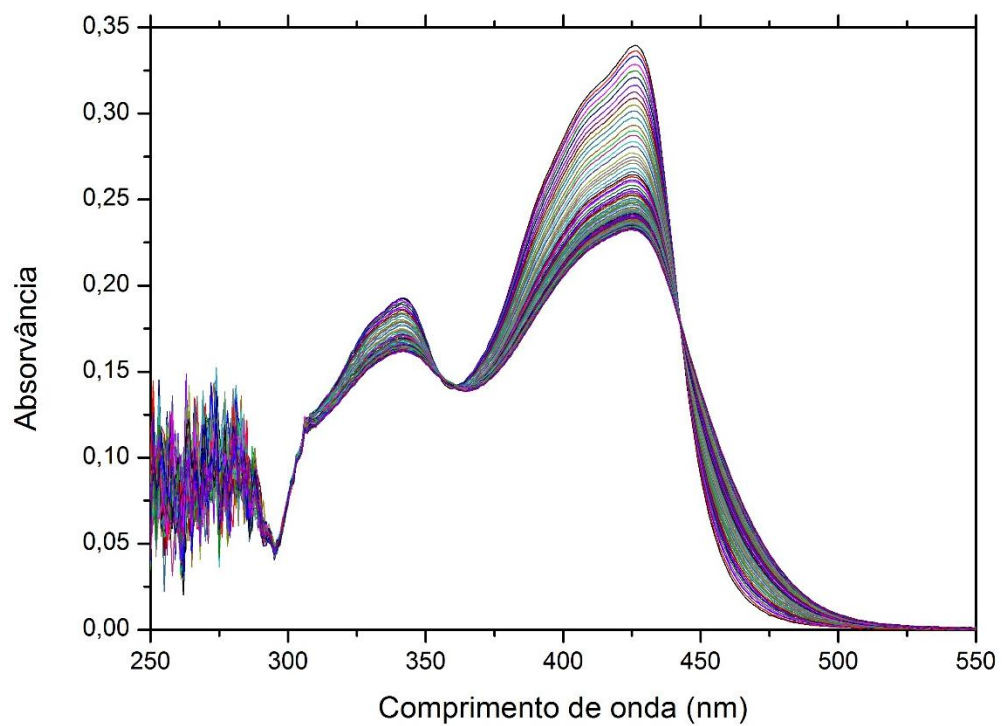
ANEXO 4 - ESPECTROS DE ESTABILIDADE EM SOLUÇÃO NA REGIÃO DE ABSORÇÃO DOS LIGANTES E COMPLEXOS

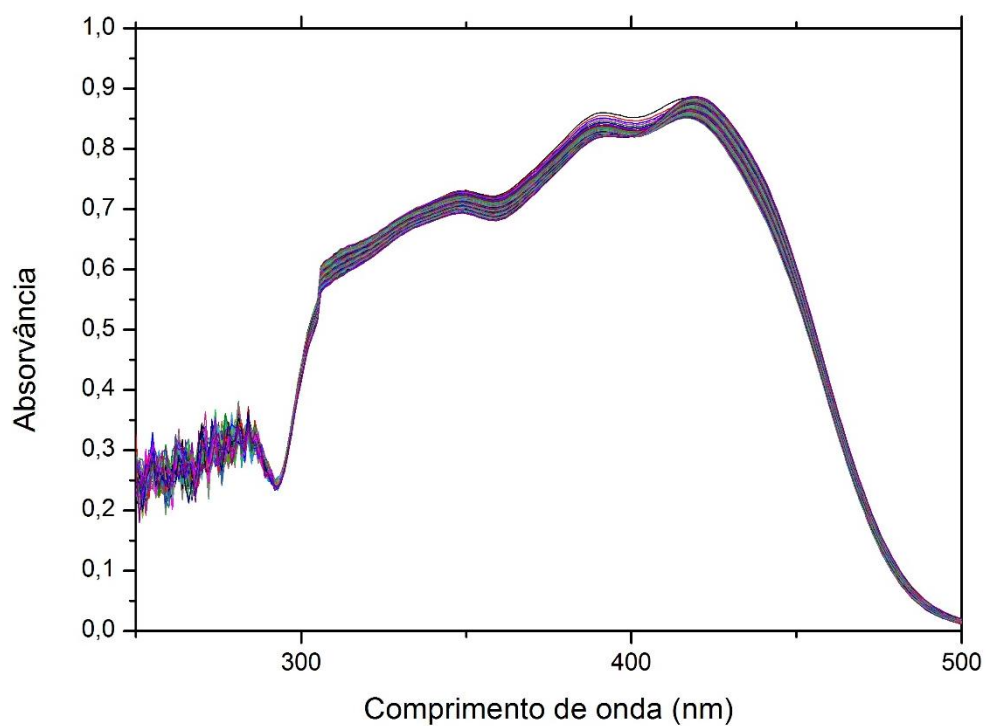


Concentração igual a $1,78 \times 10^{-5}$ M.

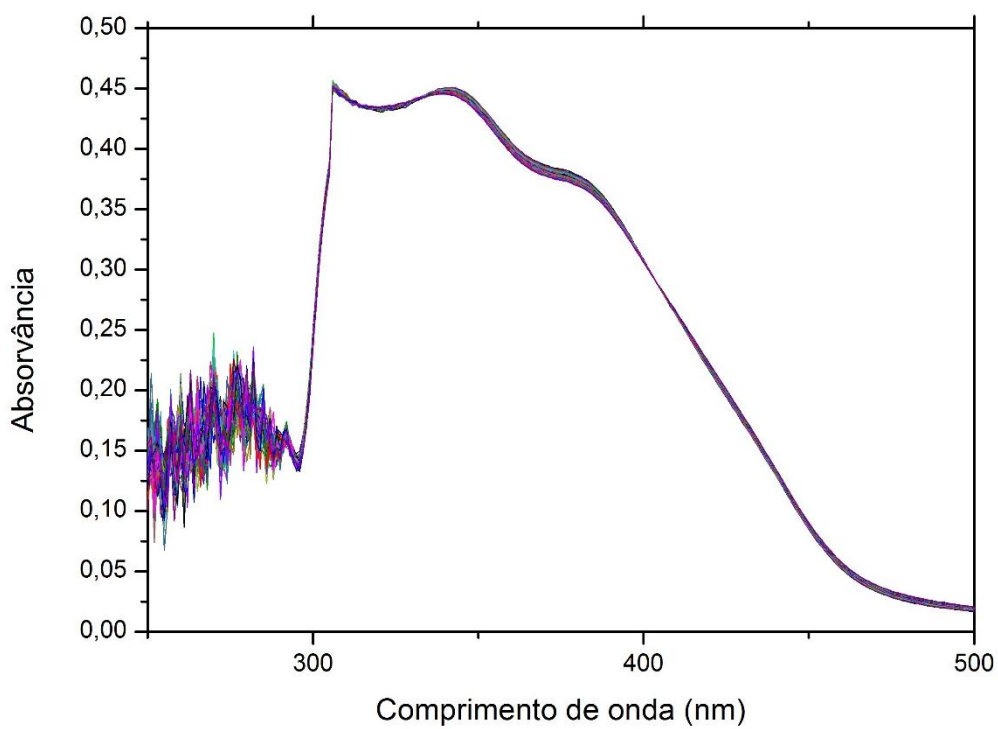


Concentração igual a $1,58 \times 10^{-5}$ M.

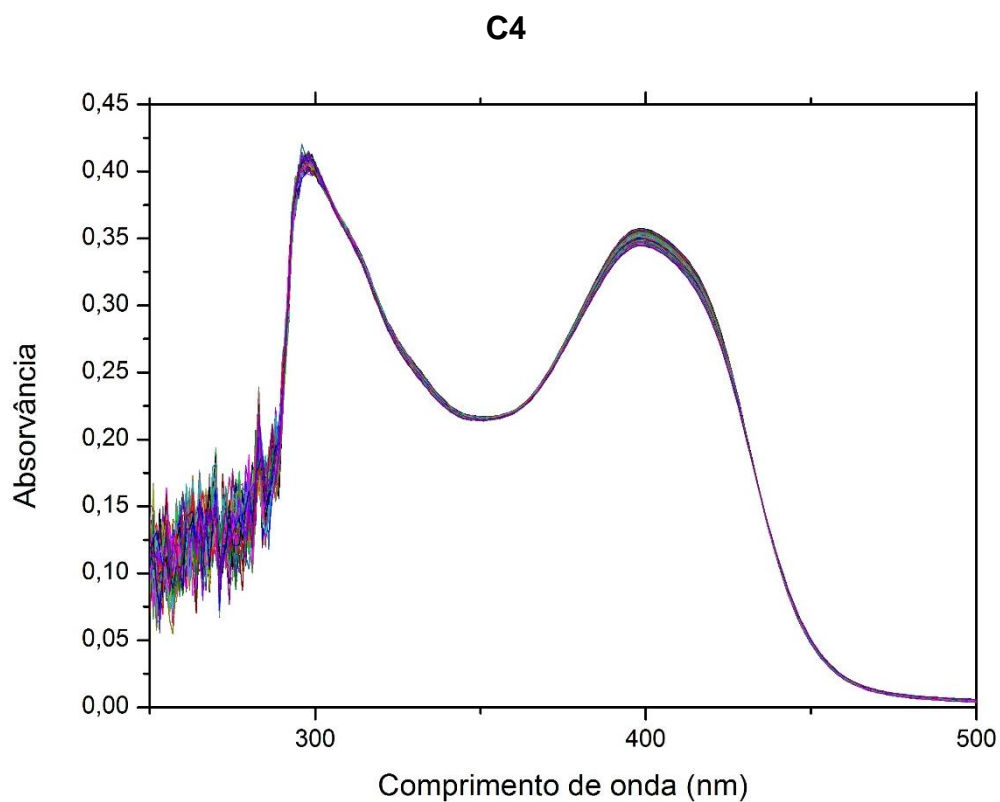
L3Concentração igual a $1,50 \times 10^{-5}$ M.**C1**Concentração igual a $1,27 \times 10^{-5}$ M.

C2

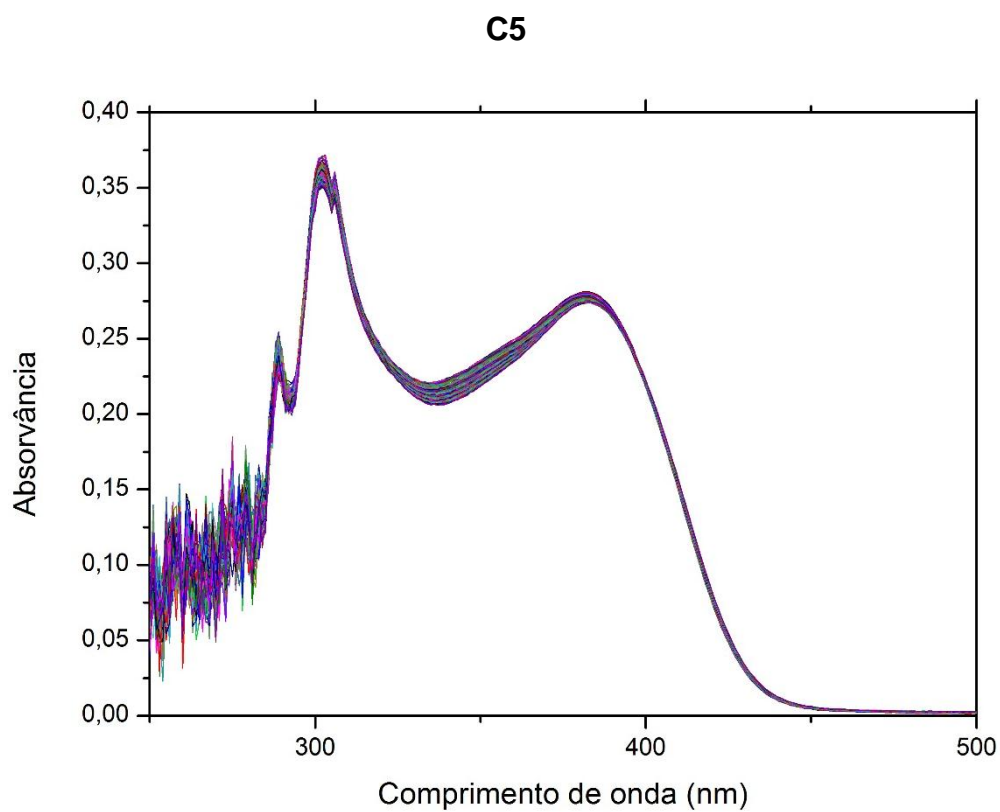
Concentração igual a $1,26 \times 10^{-5}$ M.

C3

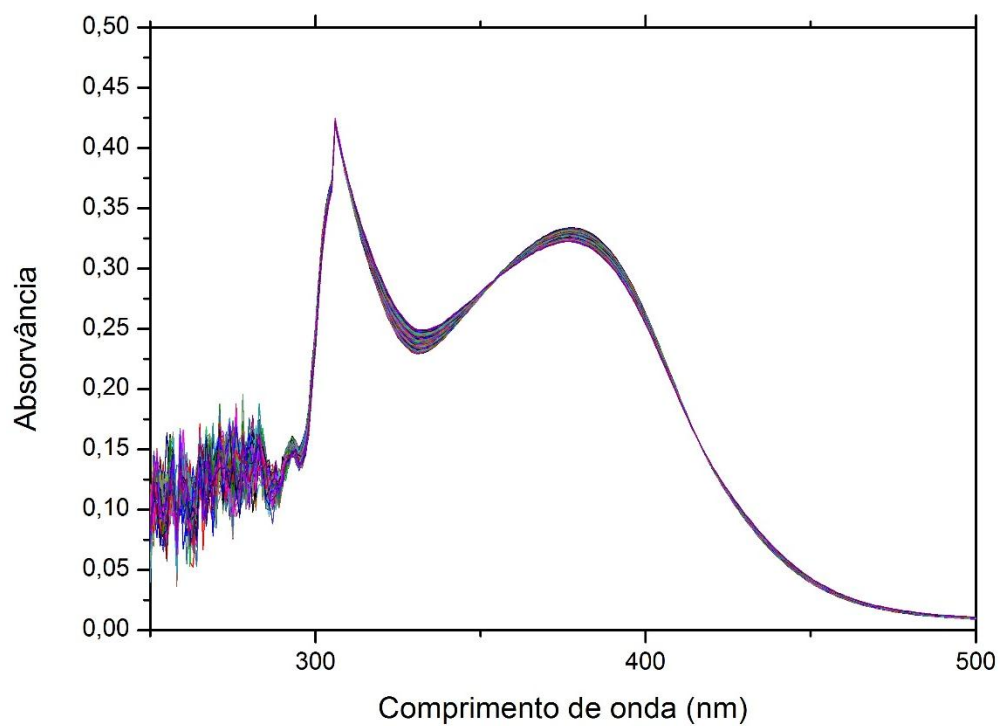
Concentração igual a $1,07 \times 10^{-5}$ M.



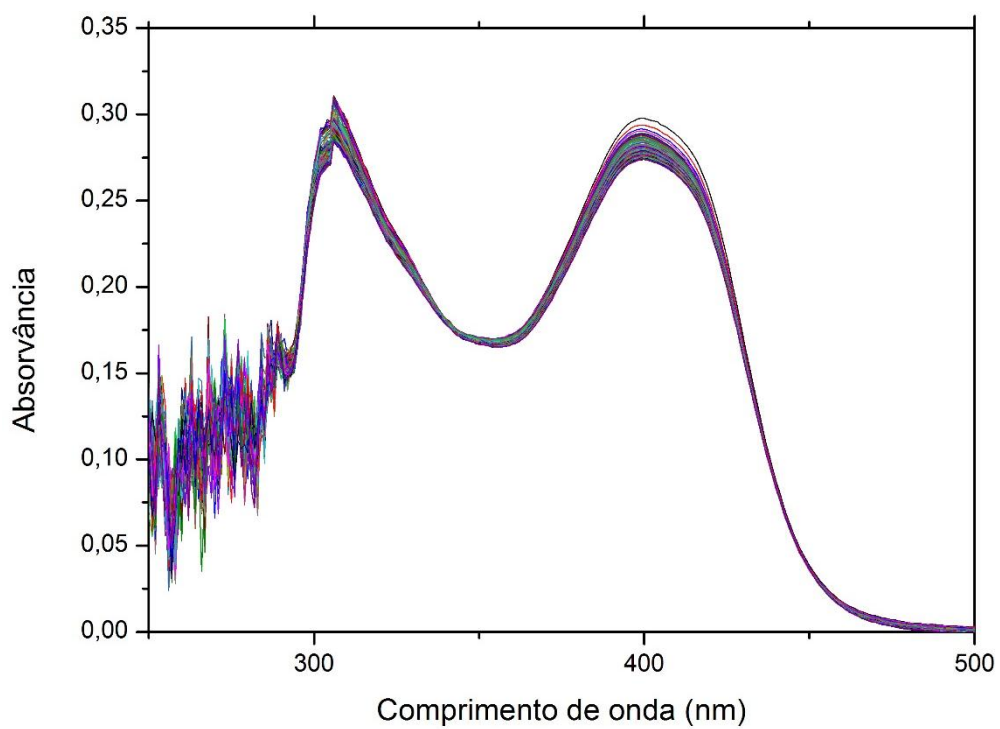
Concentração igual a $1,13 \times 10^{-5}$ M.



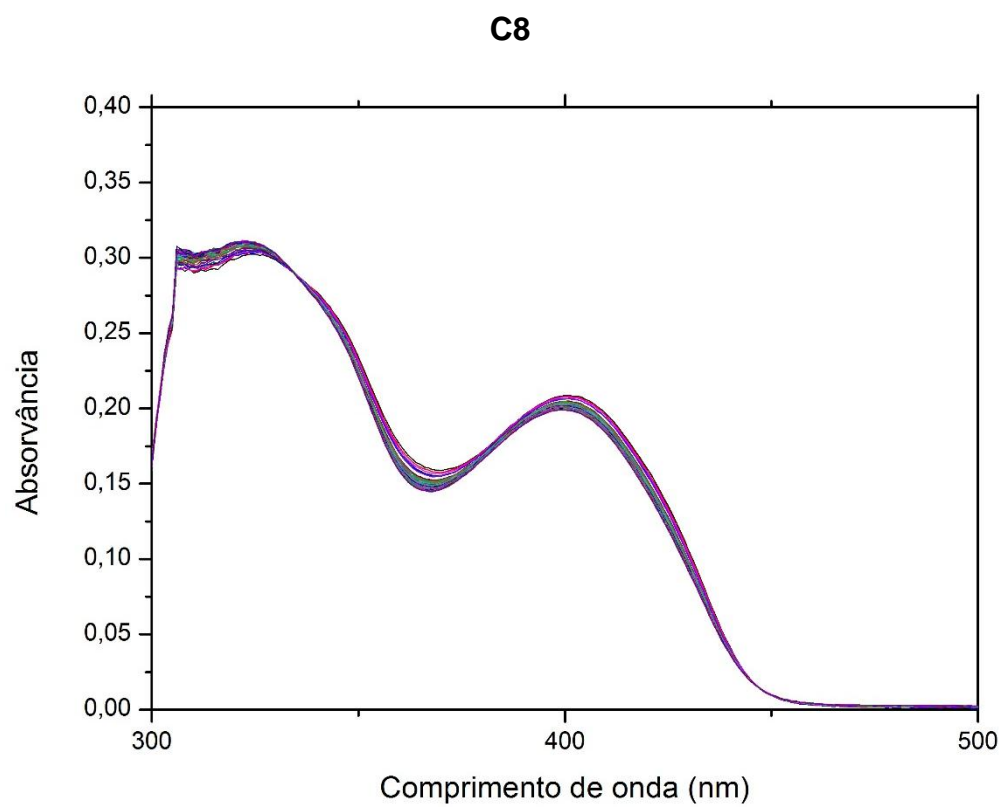
Concentração igual a $1,25 \times 10^{-5}$ M.

C6

Concentração igual a $1,14 \times 10^{-5}$ M.

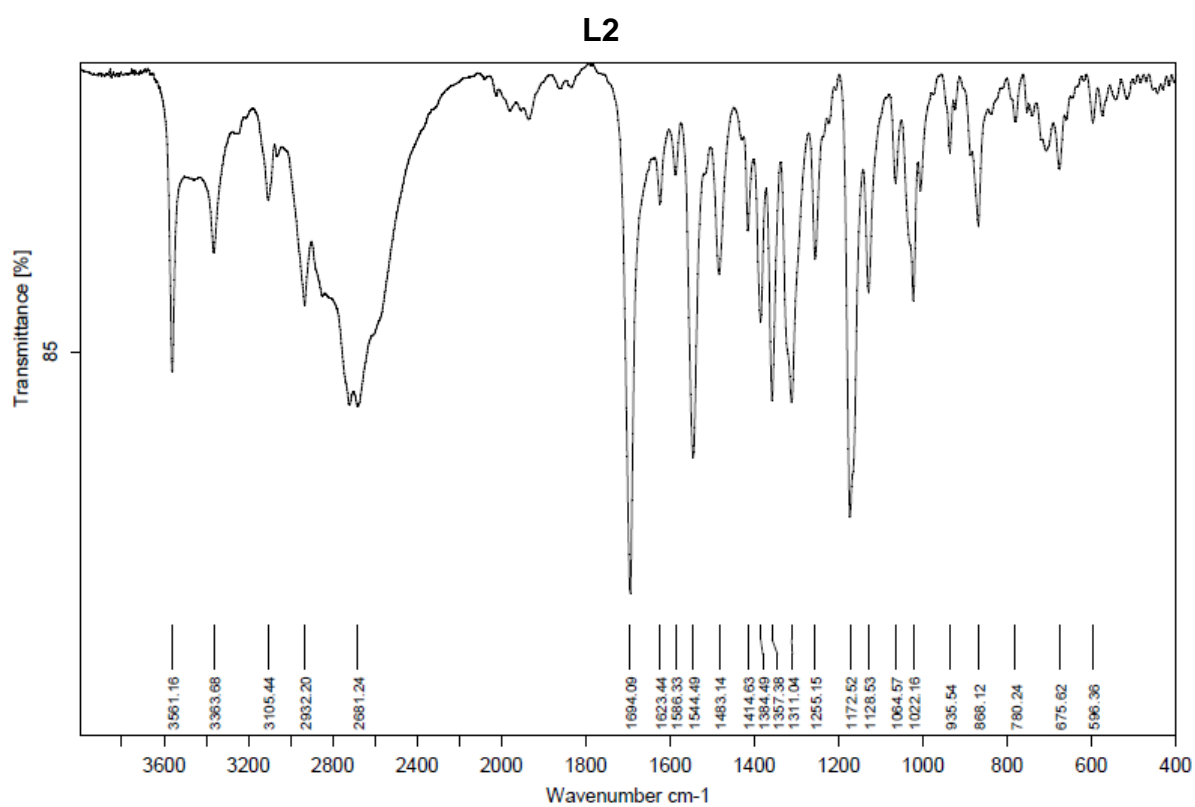
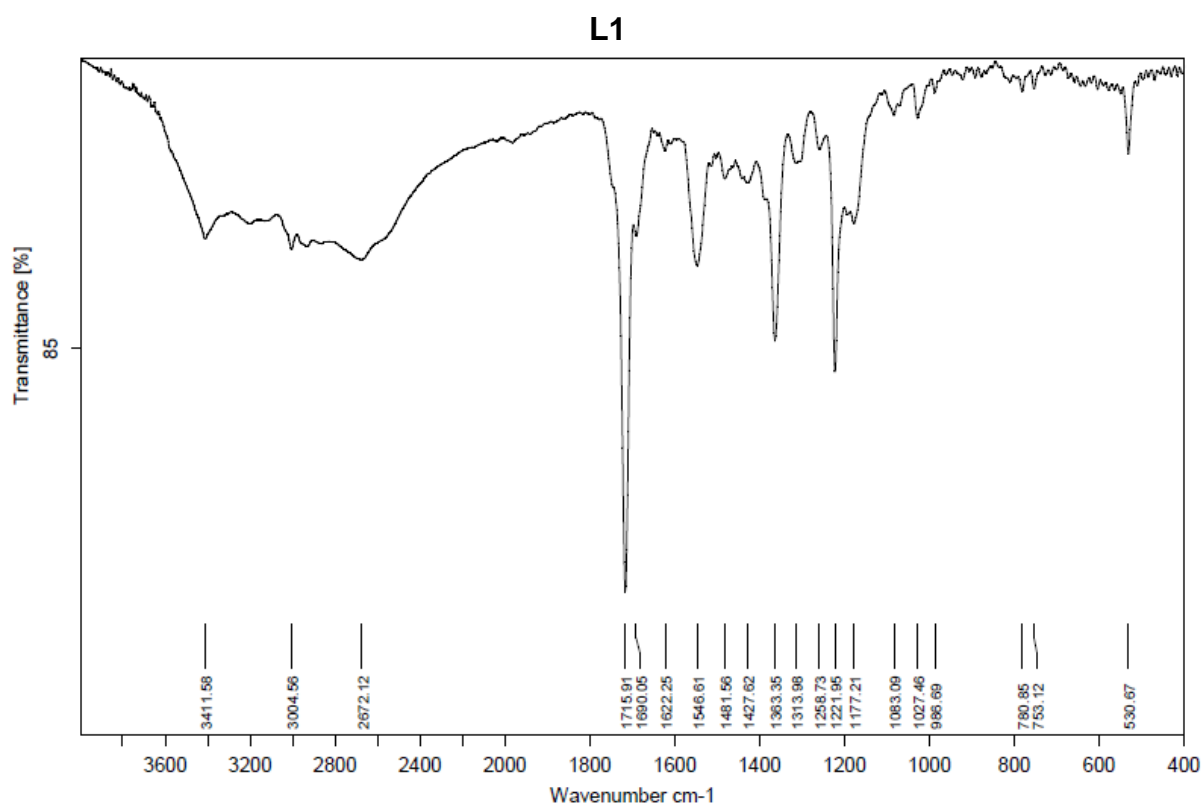
C7

Concentração igual a $1,22 \times 10^{-5}$ M.

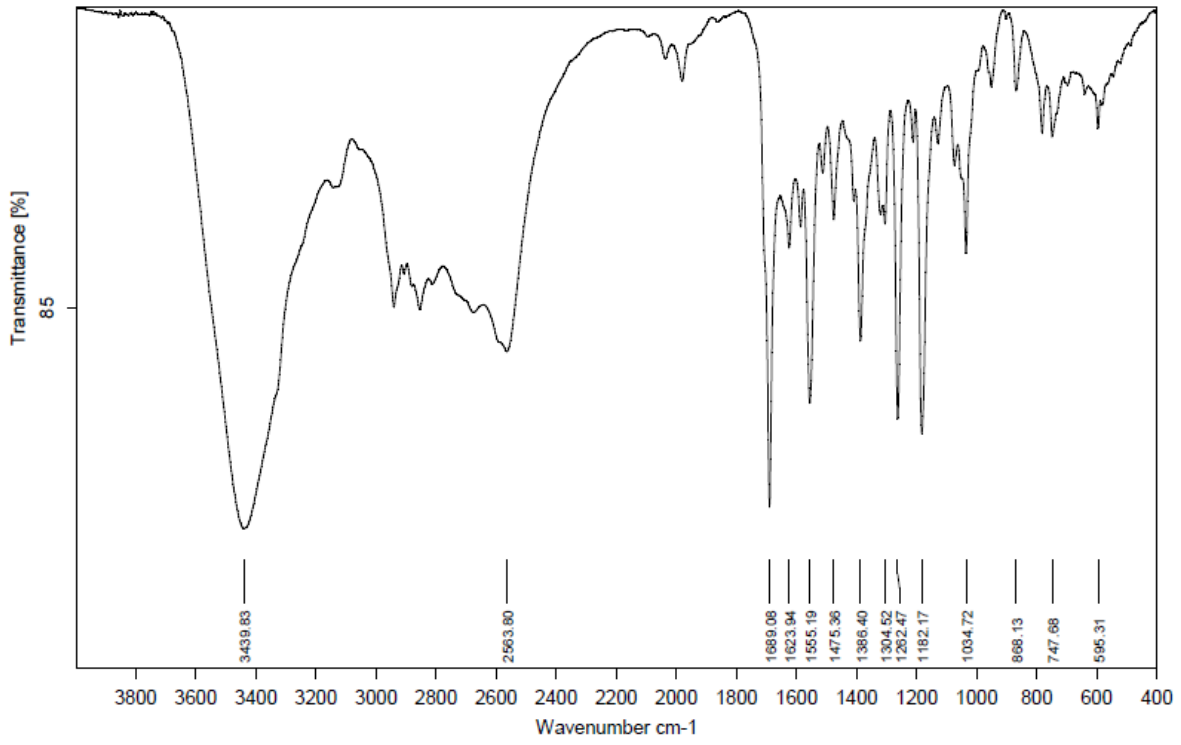


Concentração igual a $1,22 \times 10^{-5}$ M.

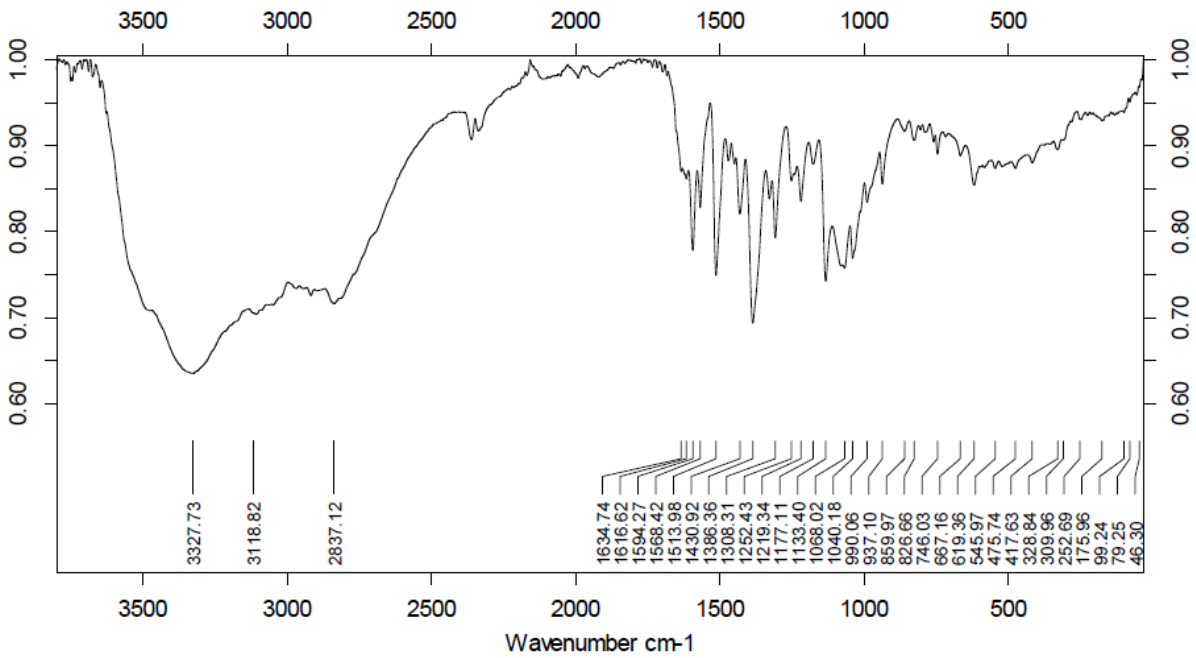
ANEXO 5 – ESPECTROS DE ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DOS LIGANTES E COMPLEXOS

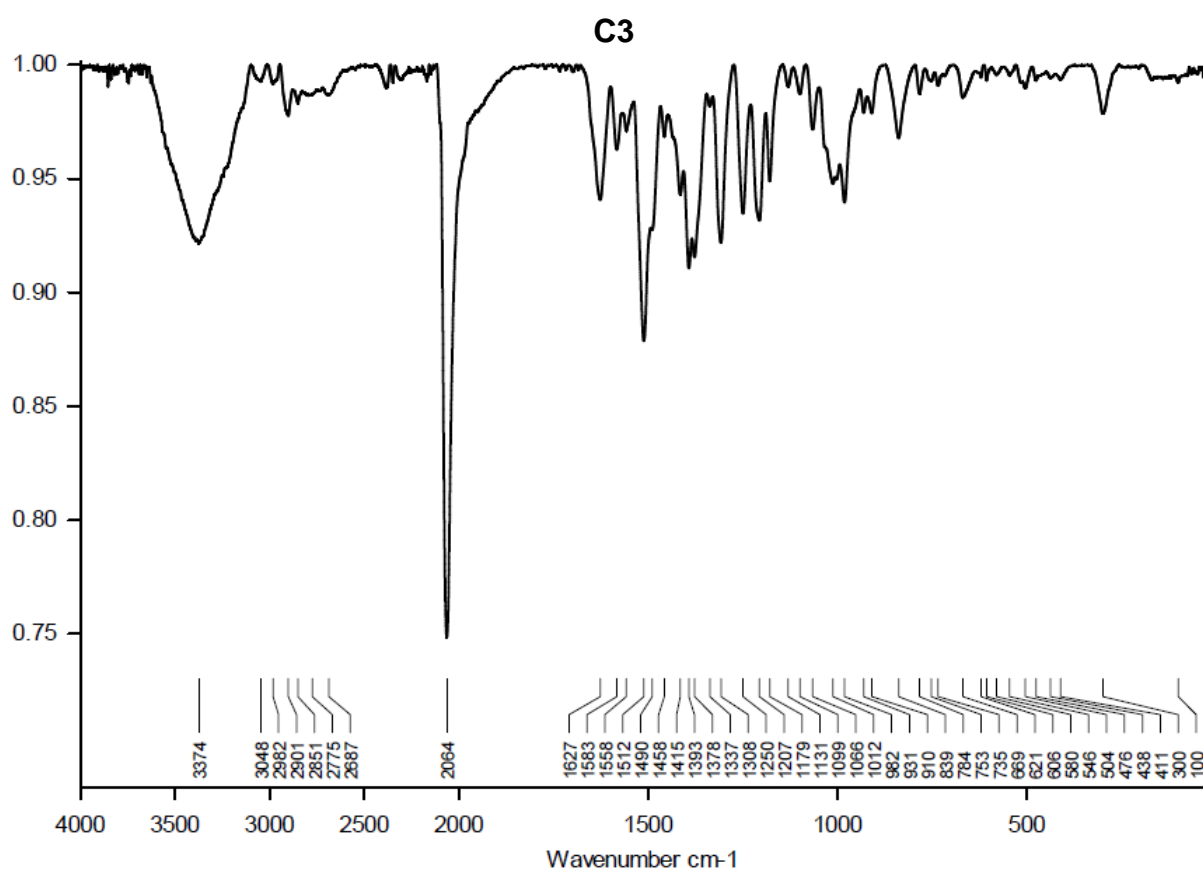
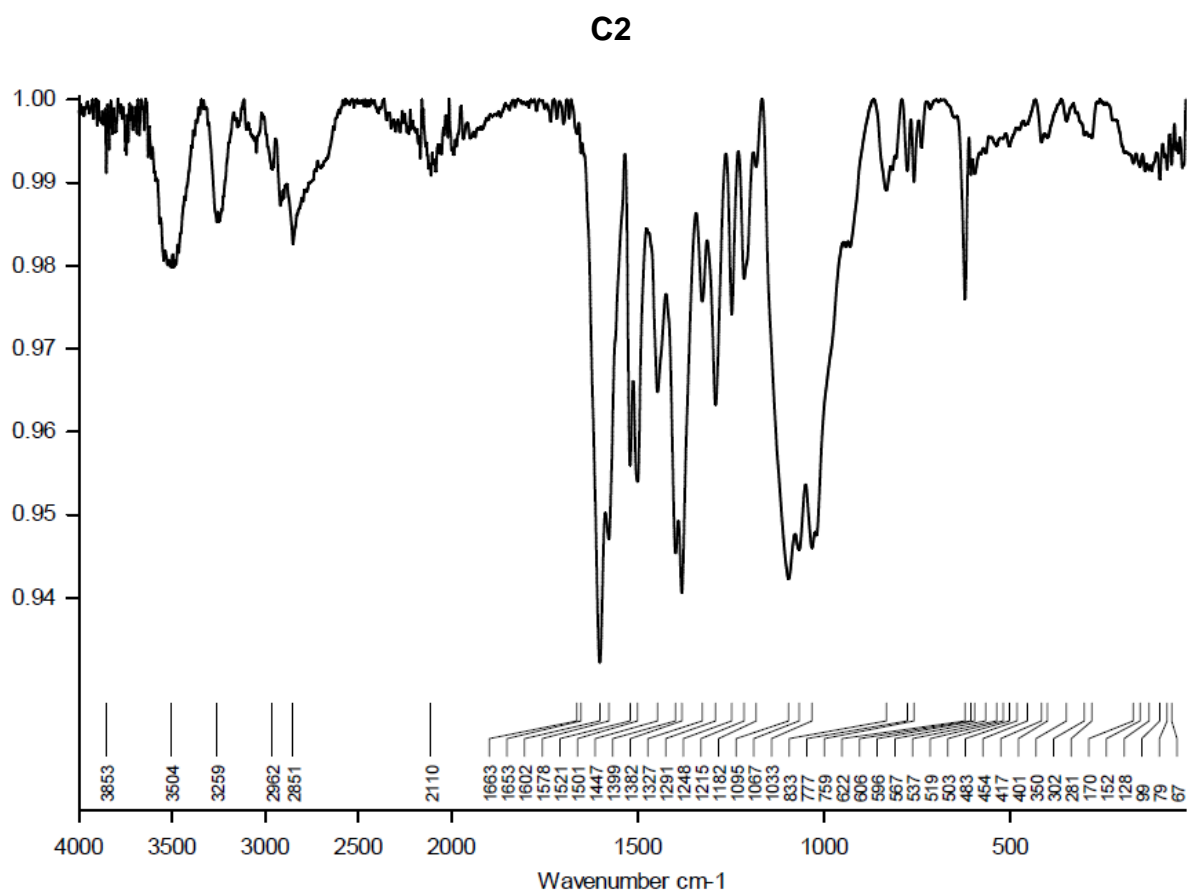


L3

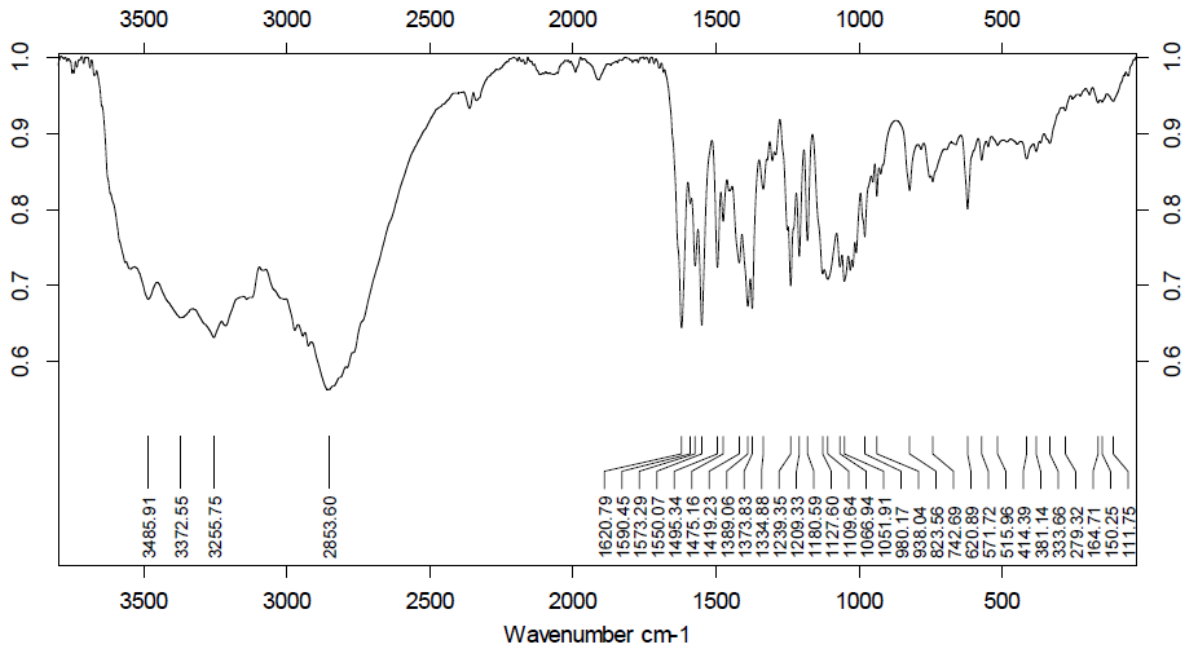


C1

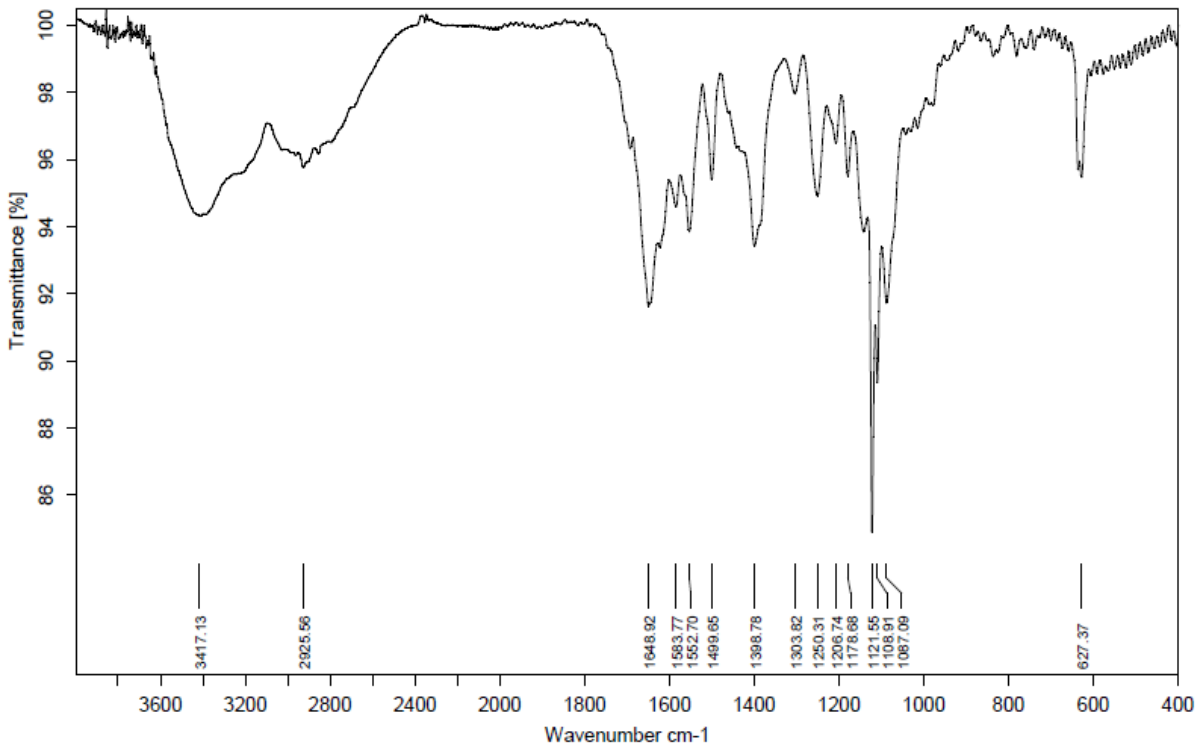




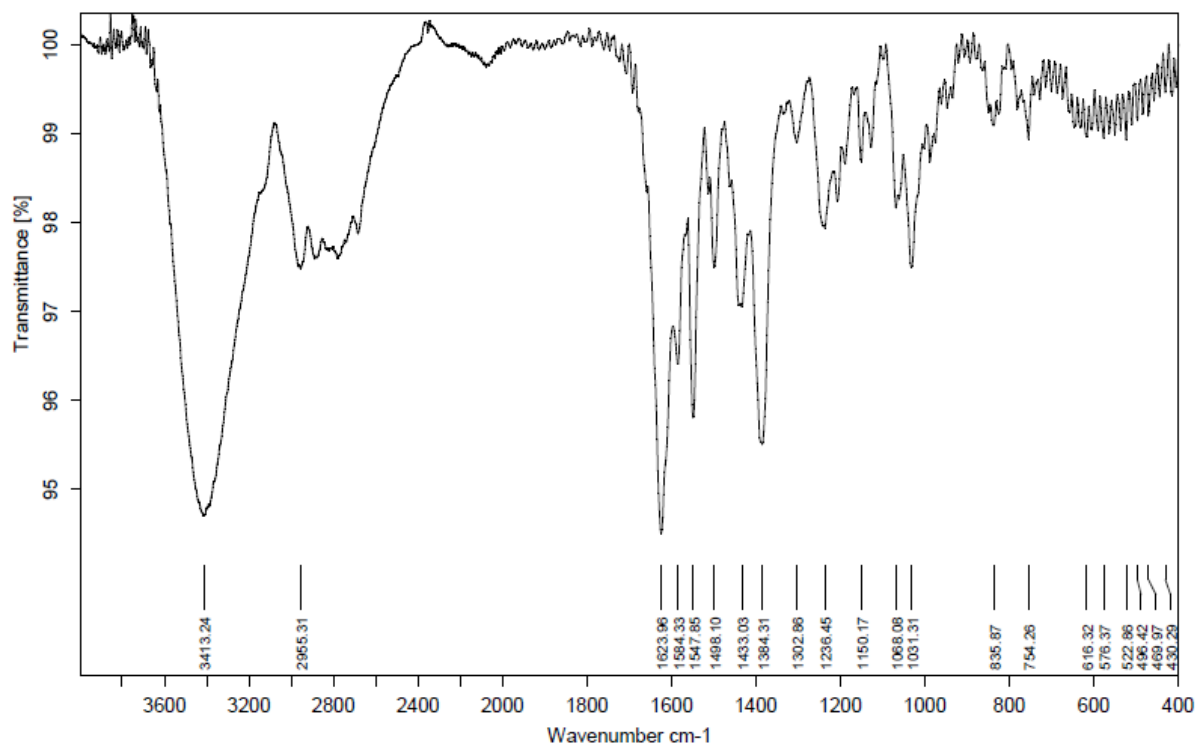
C4



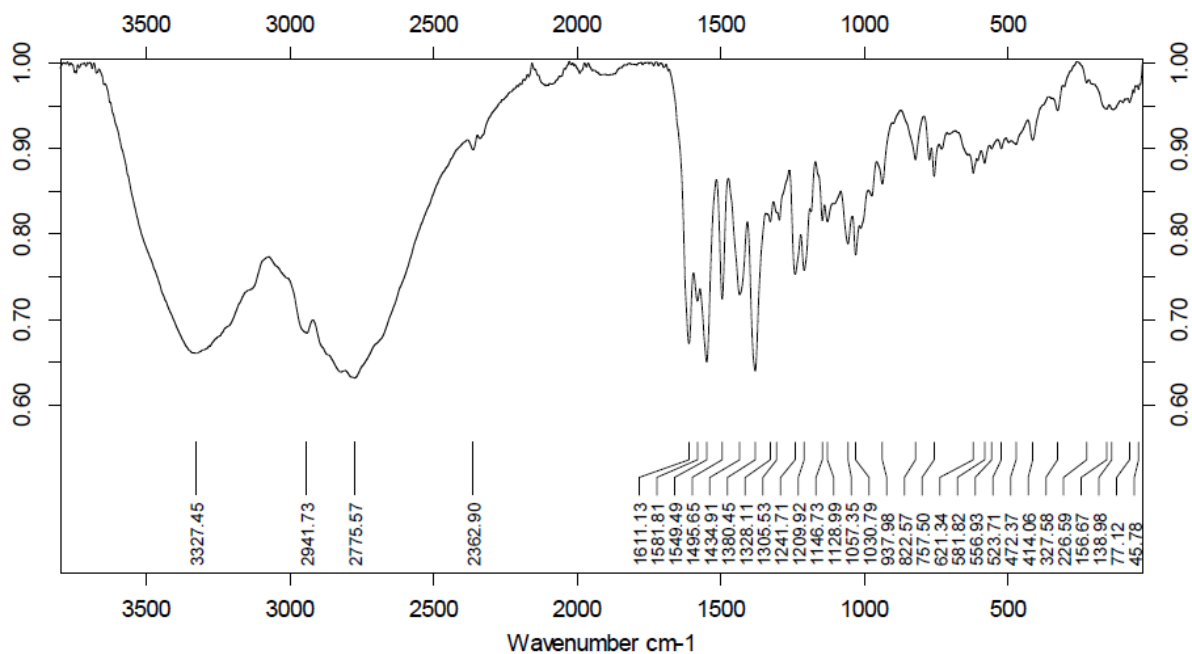
C5



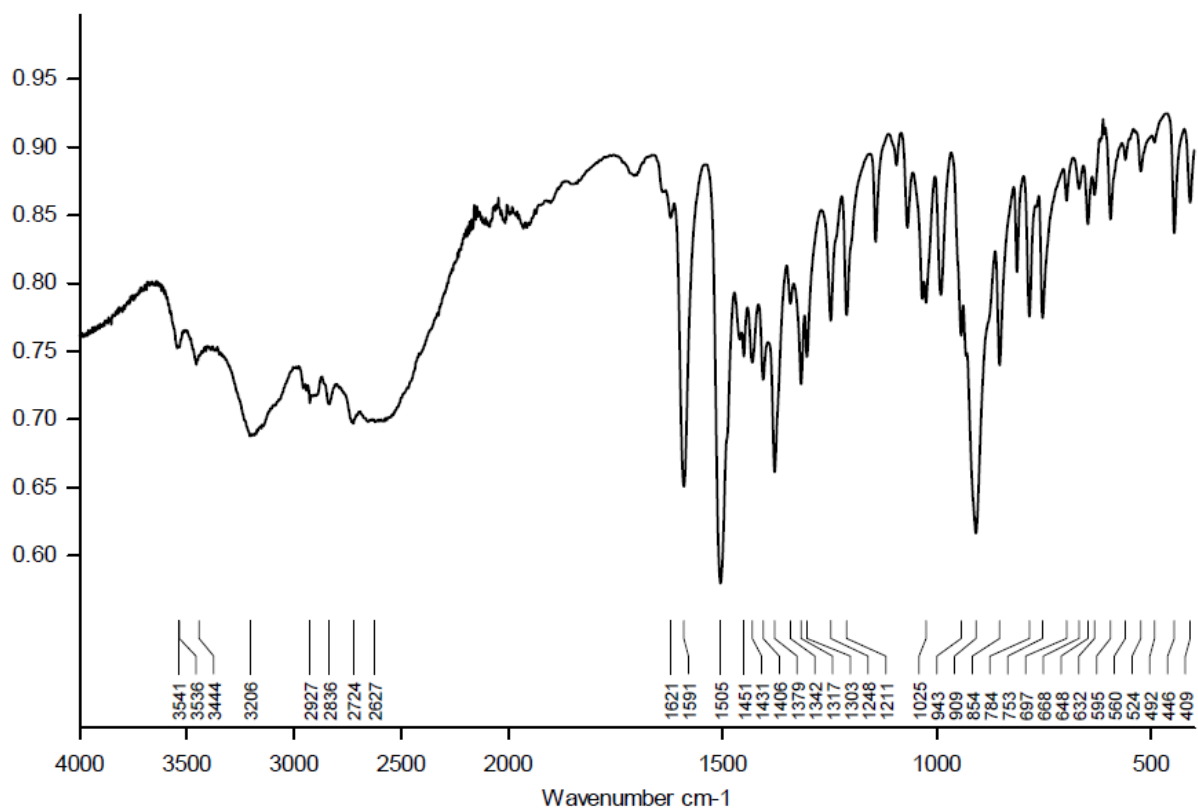
C6



C7

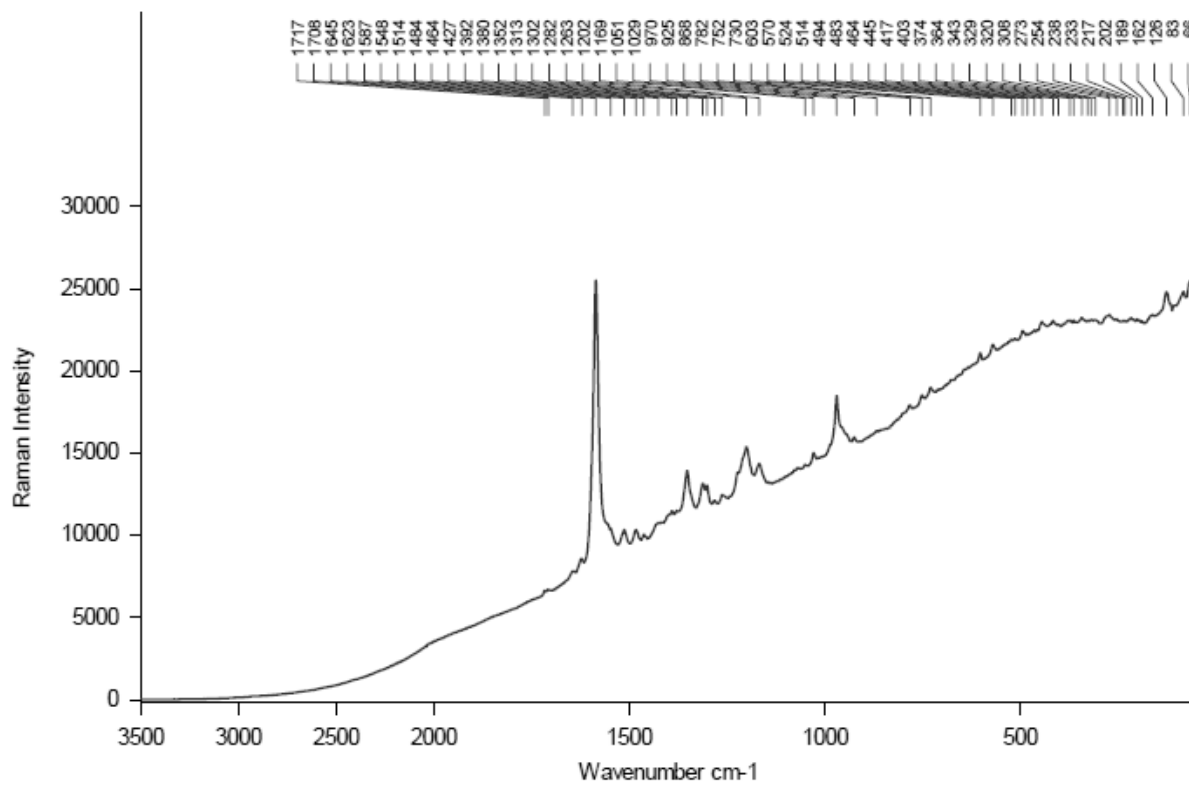


C8

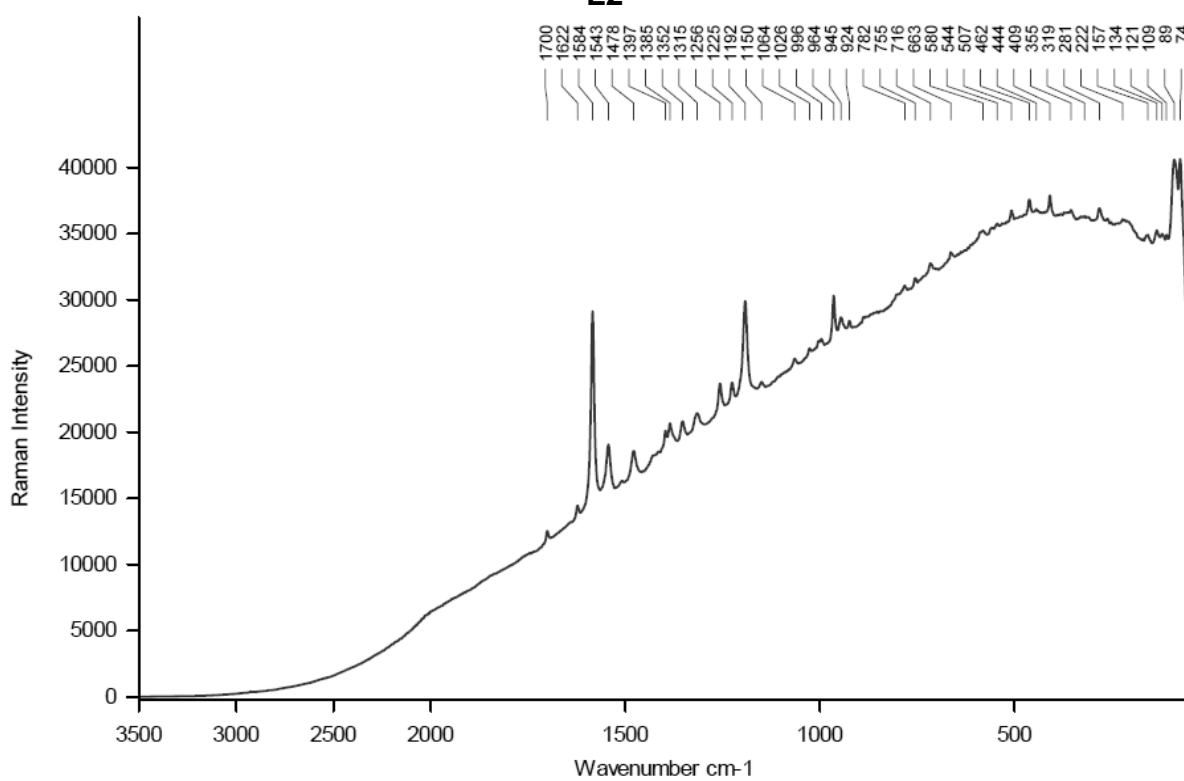


ANEXO 6 – ESPECTROS DE ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL RAMAN DOS LIGANTES E COMPLEXOS

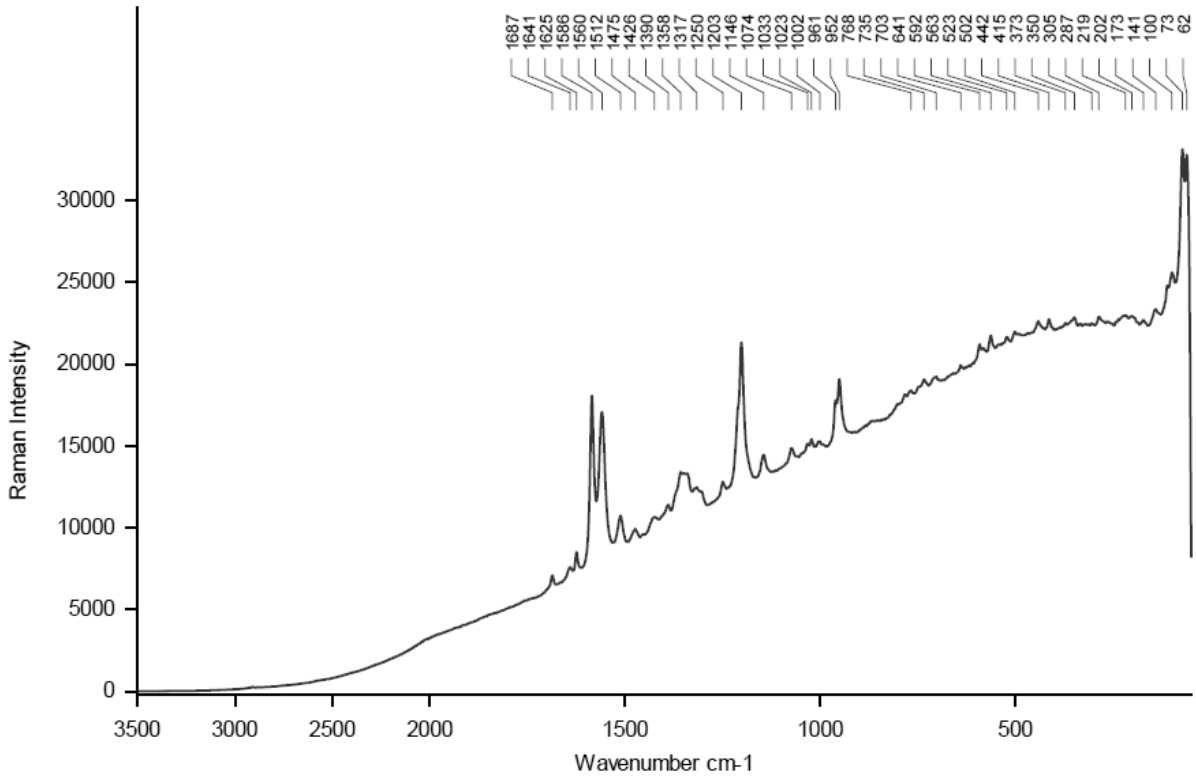
L1



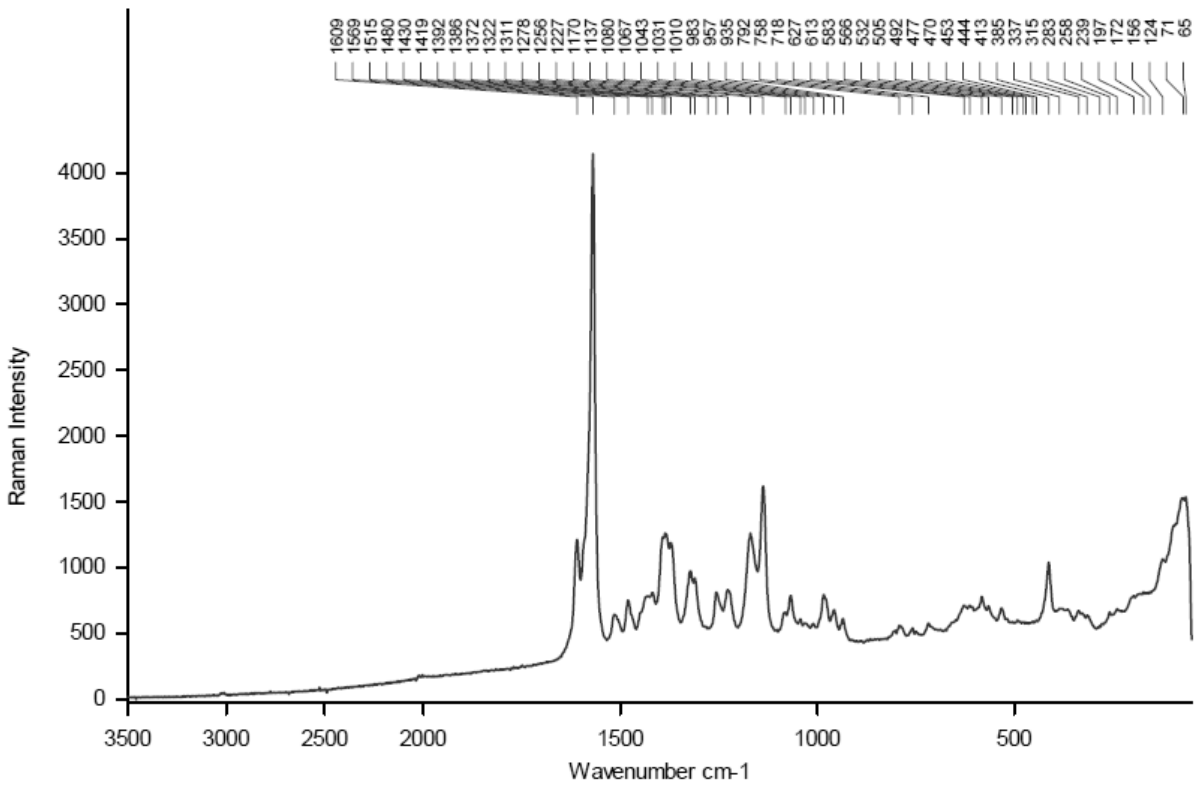
L2



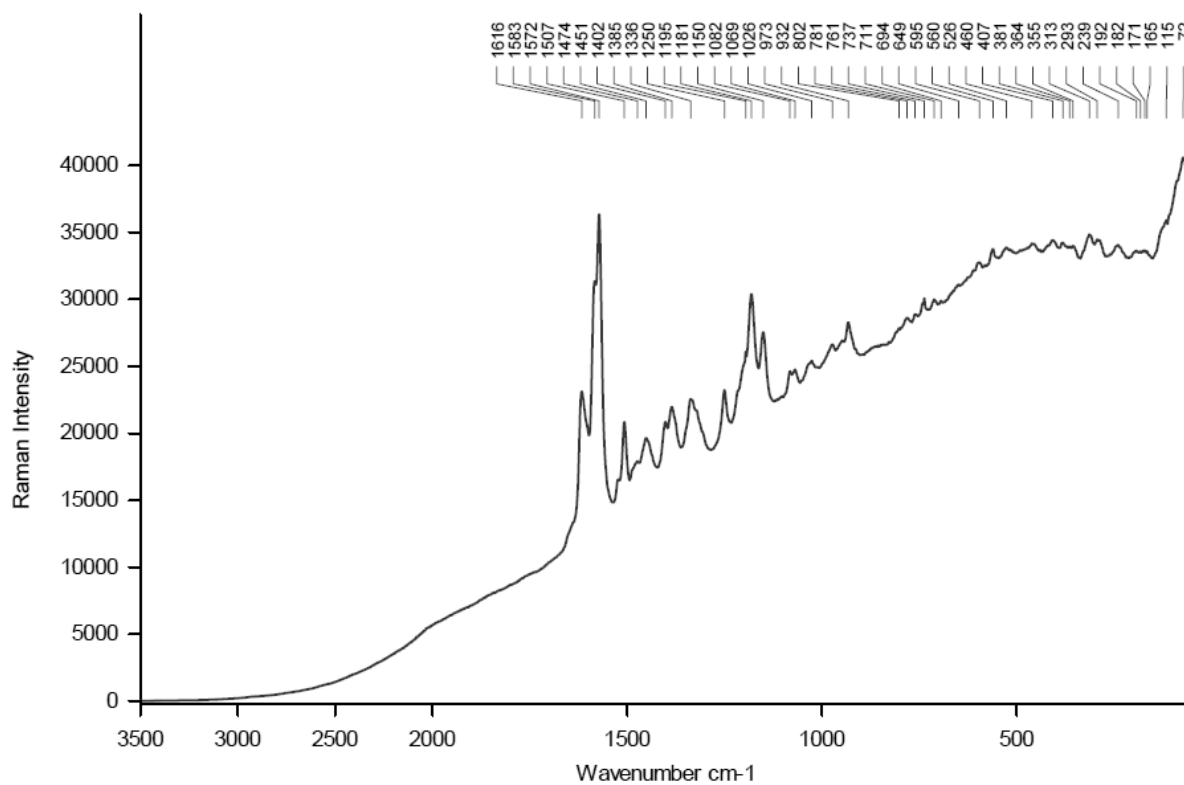
L3



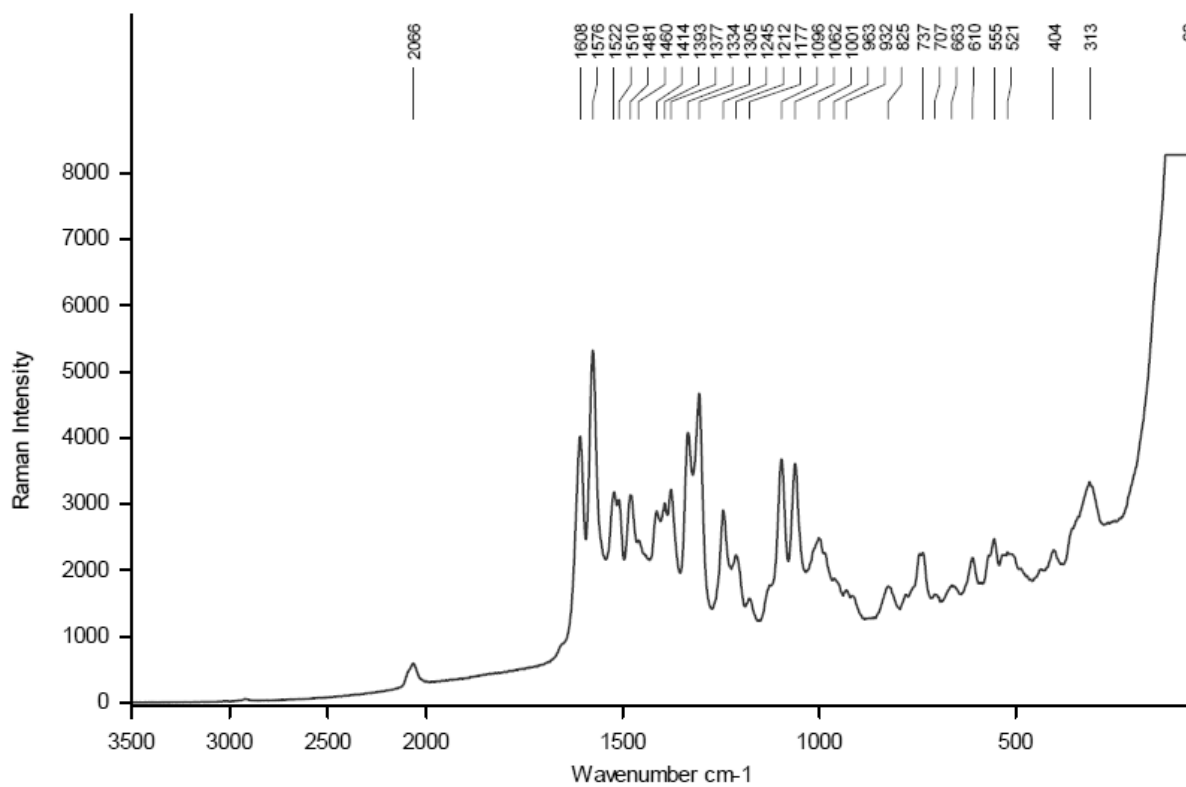
C1

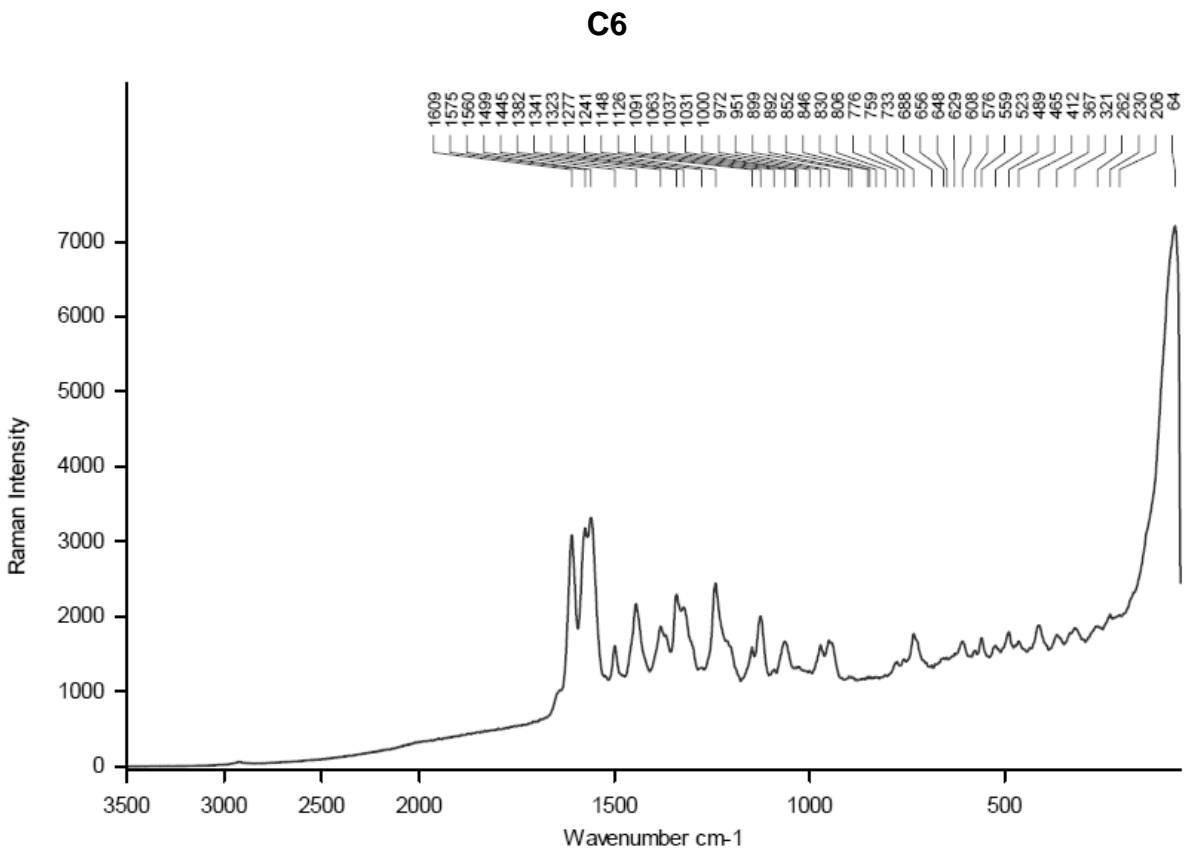
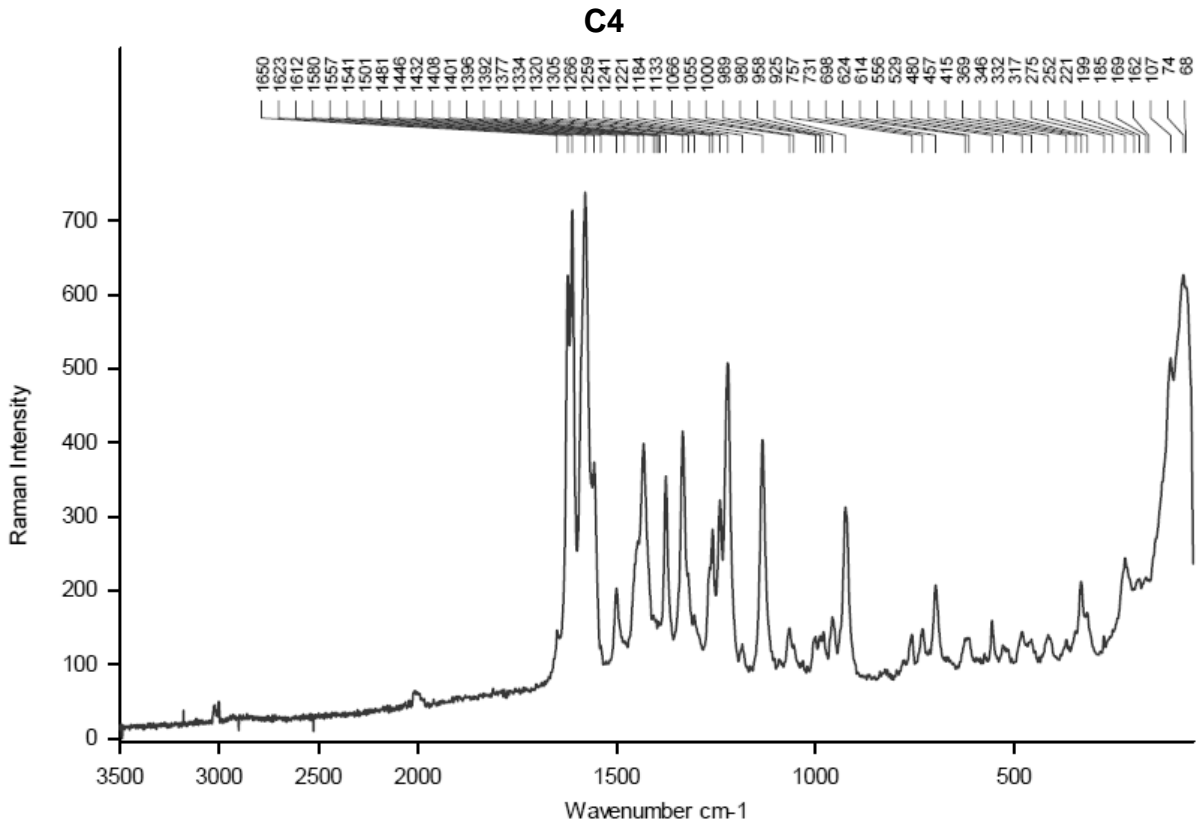


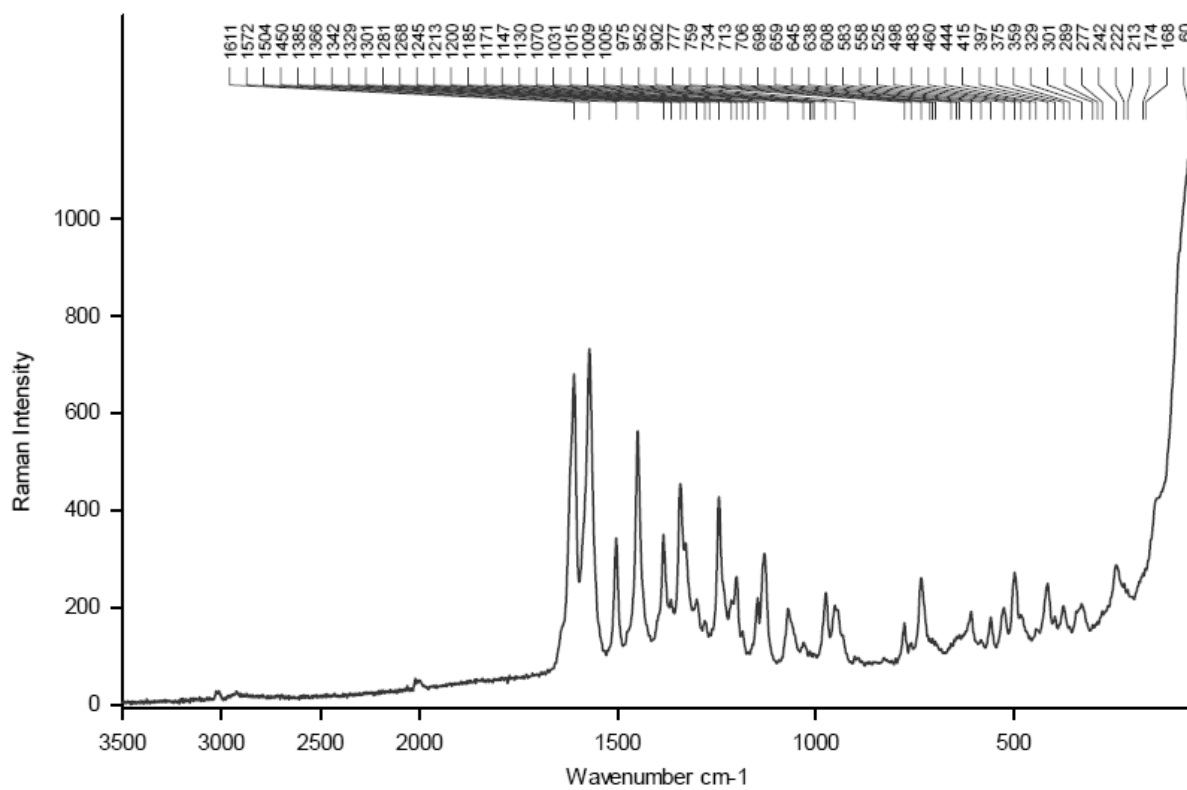
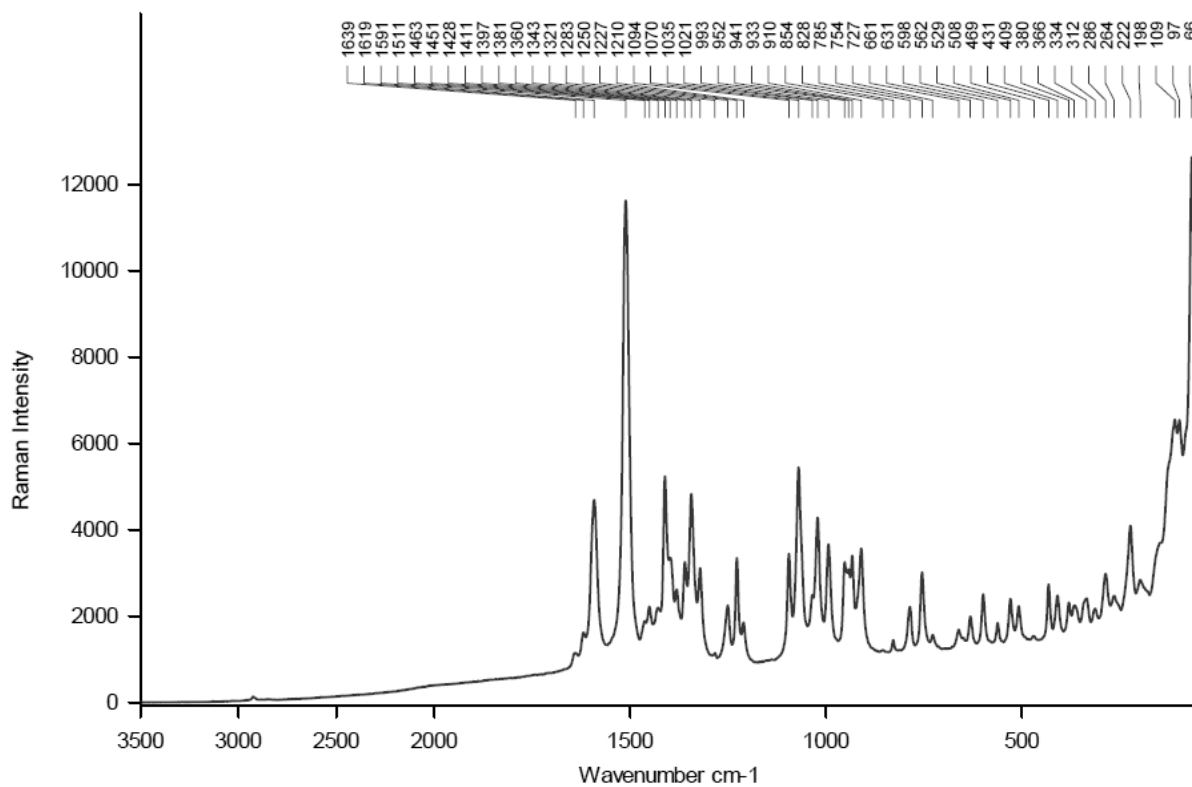
C2

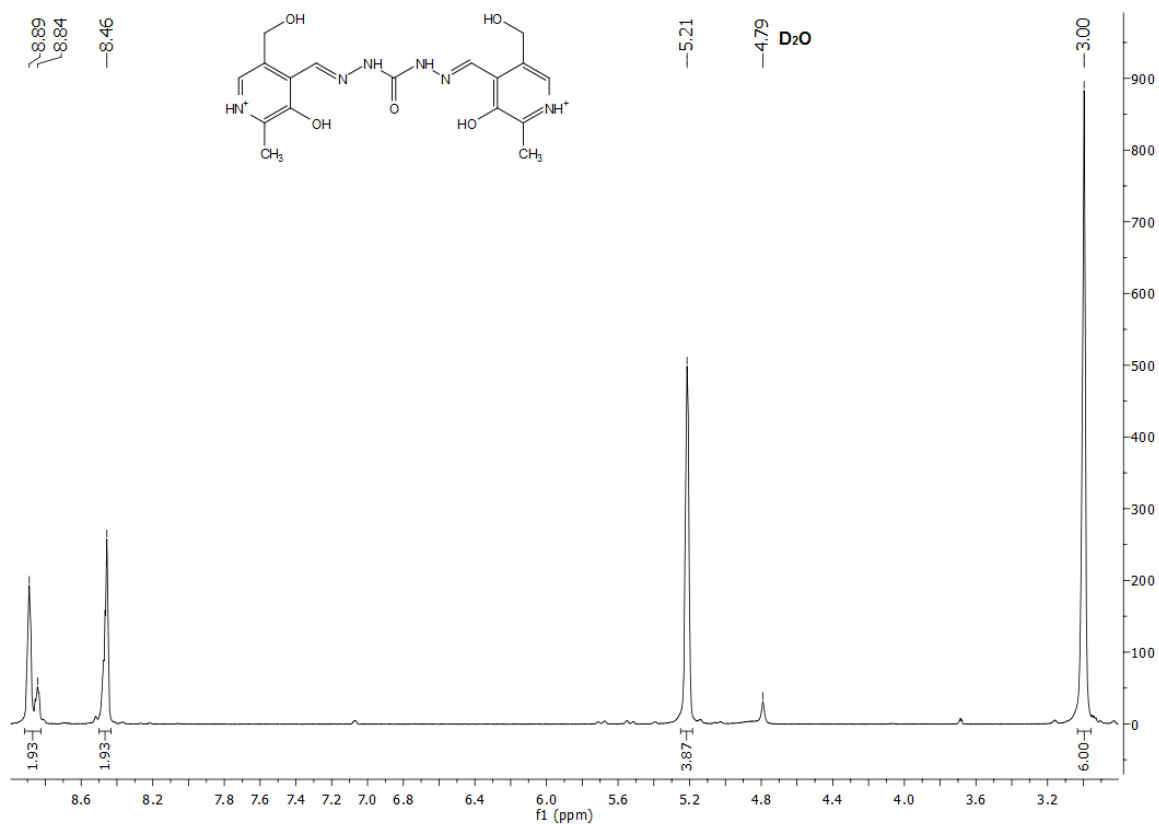
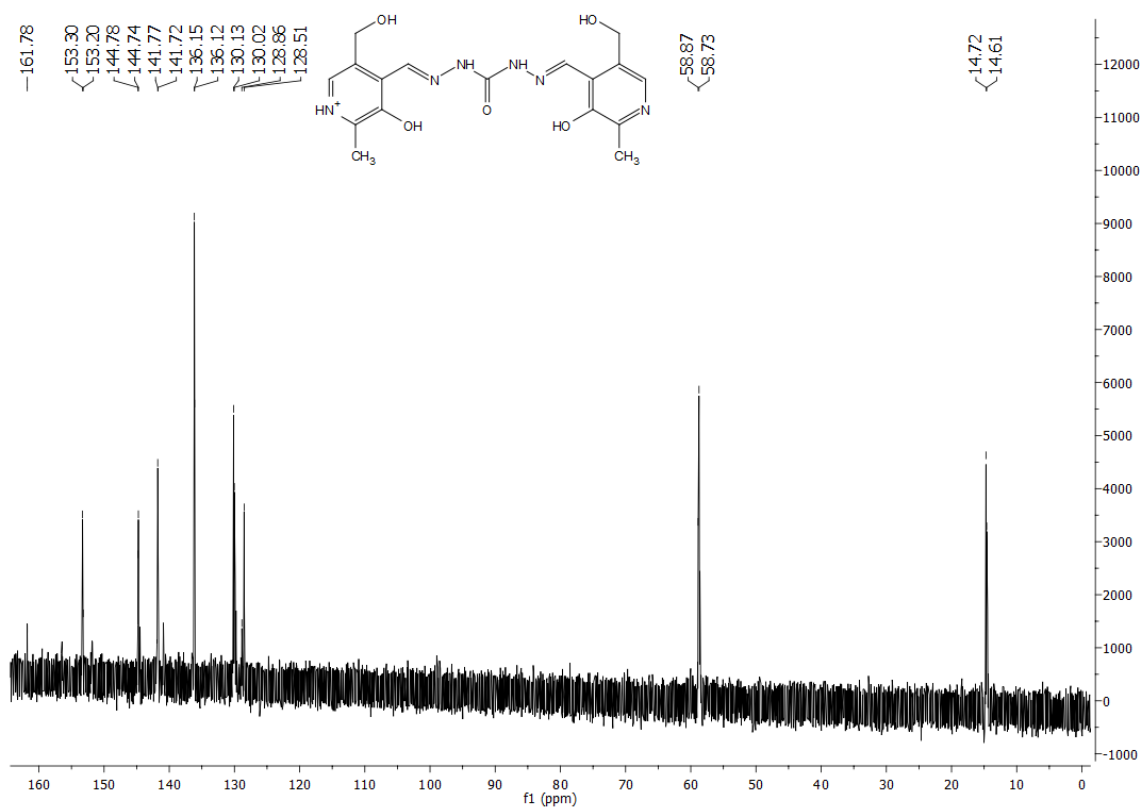


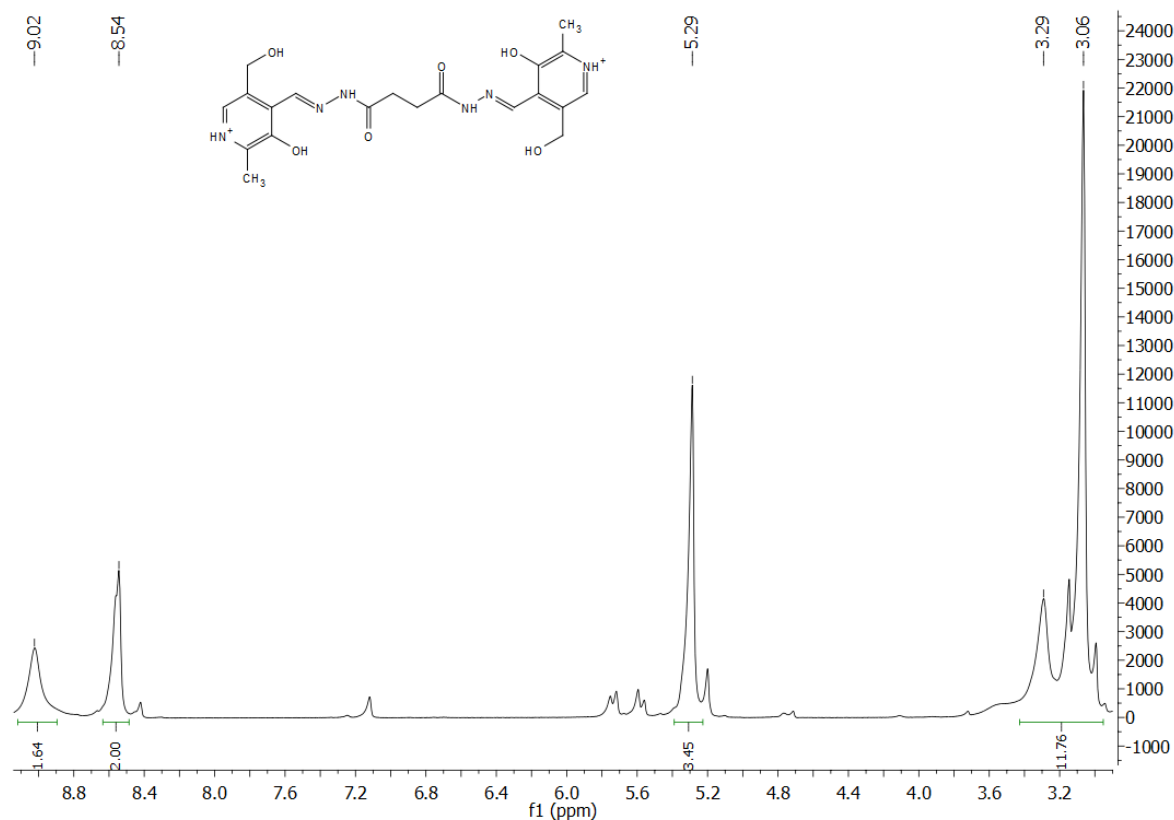
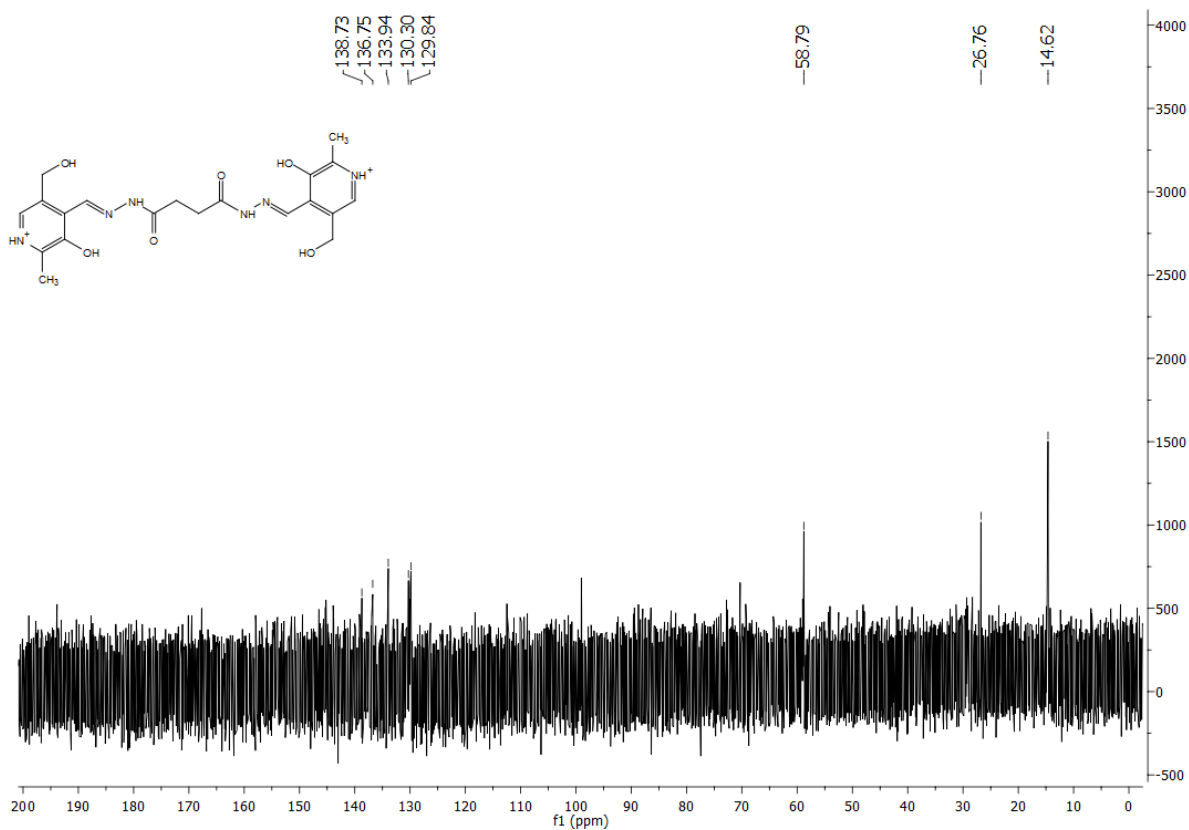
C3

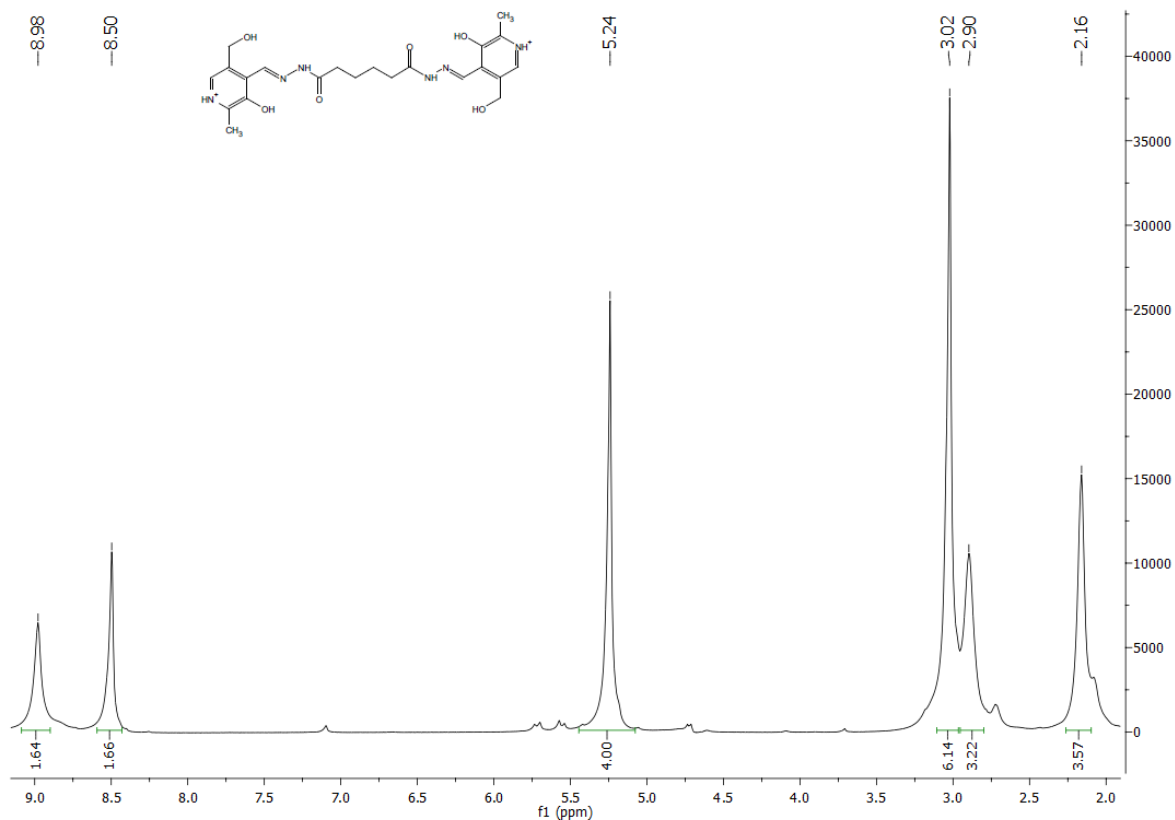
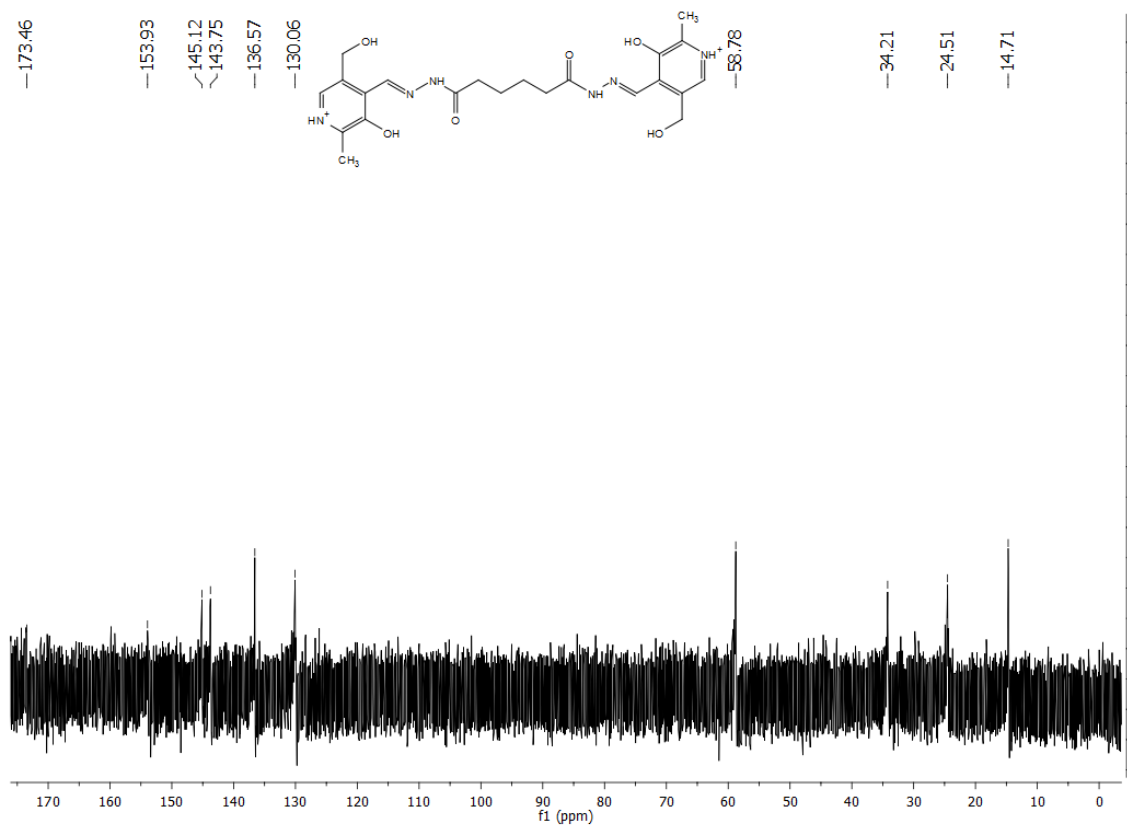




C7**C8**

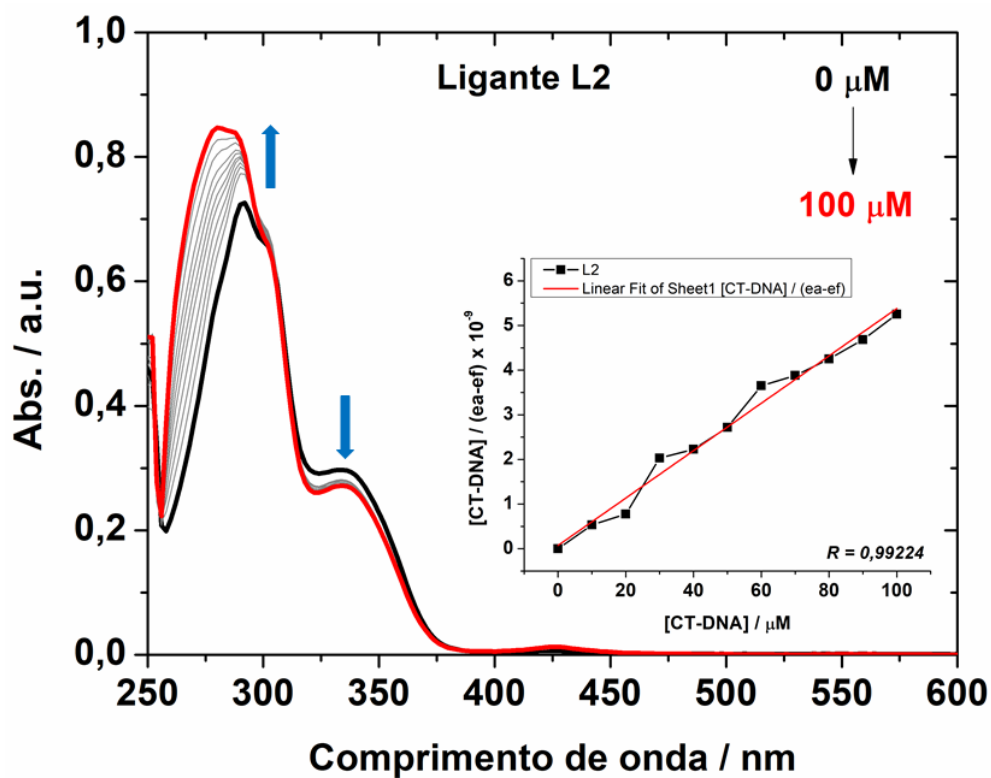
ANEXO 7 – ESPECTROS DE RESSÔNANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) DE ^1H e ^{13}C DOS LIGANTES**Espectro de RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) de L1****Espectro de RMN ^{13}C (D_2O , 100 MHz) de L1**

Espectro de RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) de L2Espectro de RMN ^{13}C (D_2O , 100 MHz) de L2

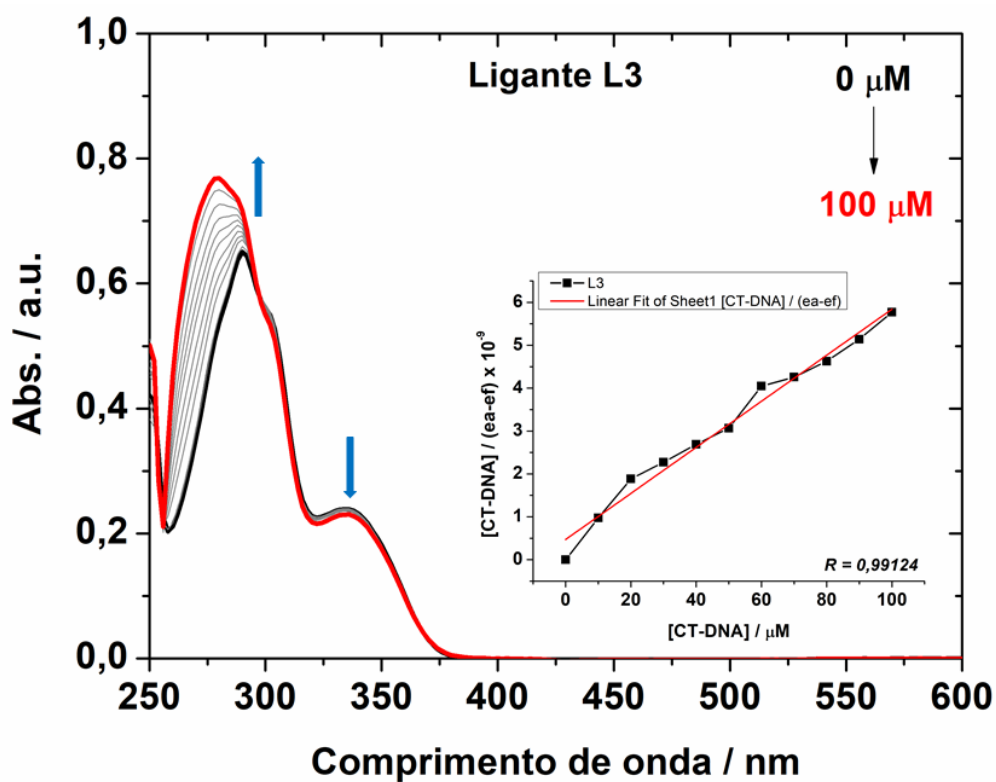
Espectro de RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) de L3Espectro de RMN ^{13}C (D_2O , 100 MHz) de L3

ANEXO 8 - ESPECTROS DE ABSORÇÃO ELETRÔNICA NA REGIÃO DO UV/VIS DE TITULAÇÃO DE CT-DNA EM SOLUÇÃO DE LIGANTE OU DE COMPLEXO DOS DIFERENTES COMPOSTOS AVALIADOS

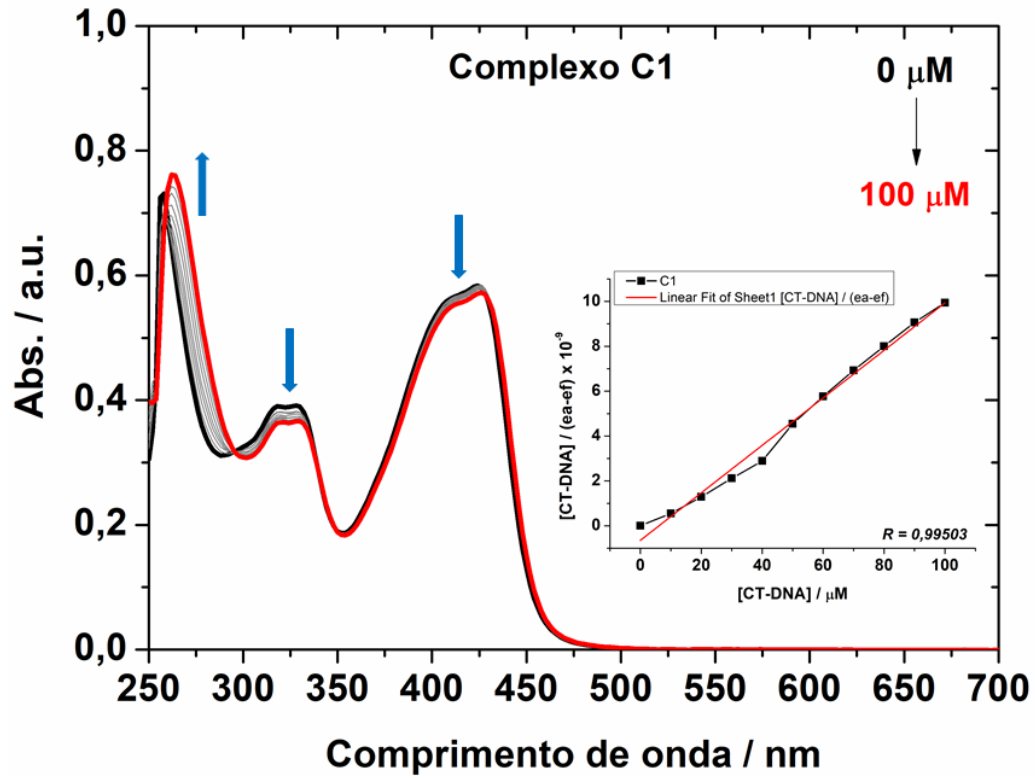
L2



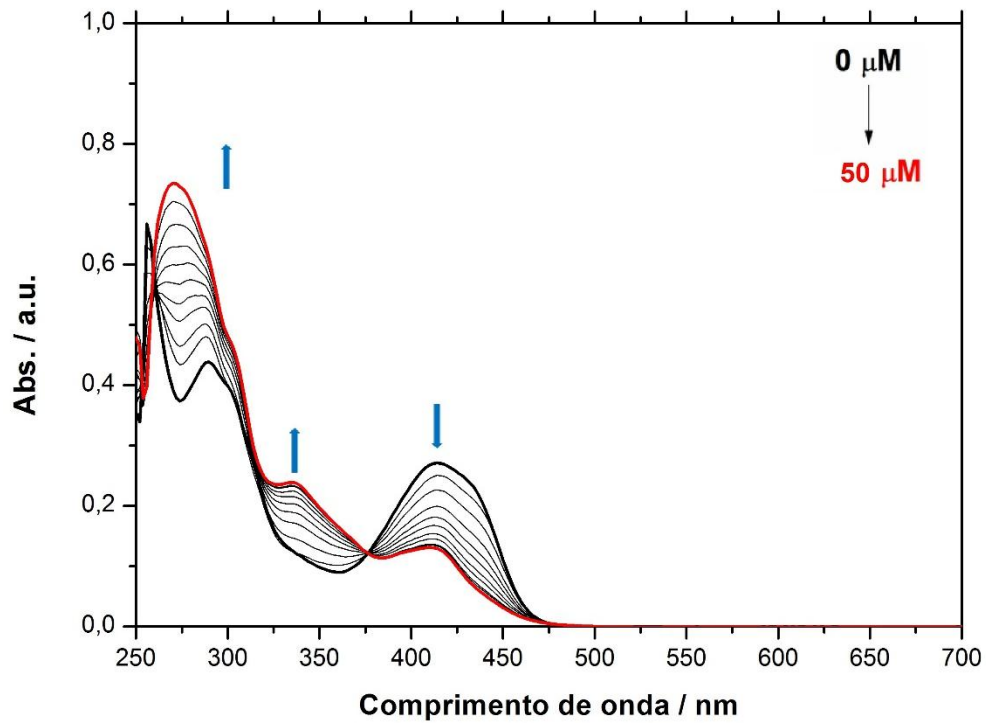
L3



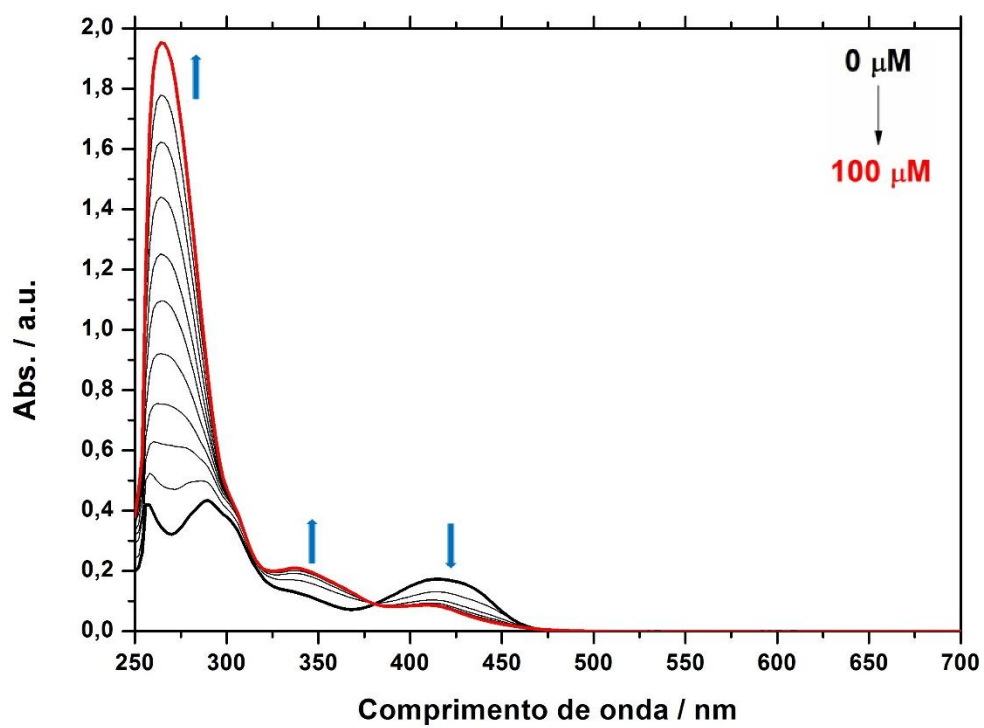
C1

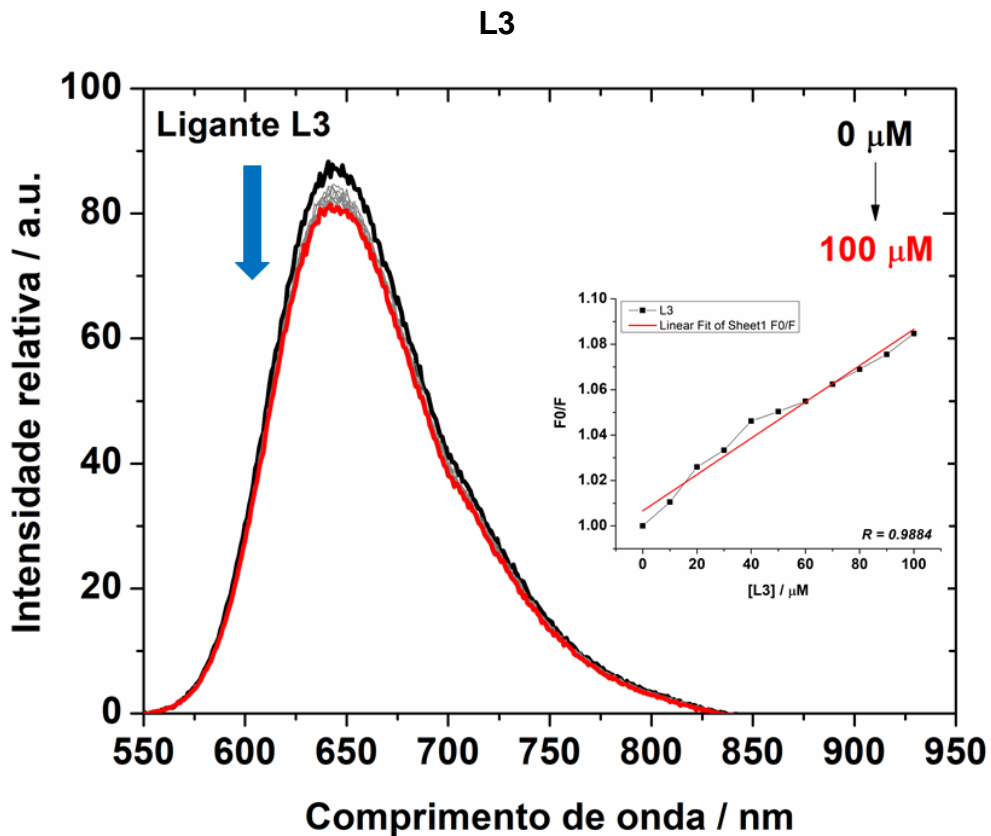
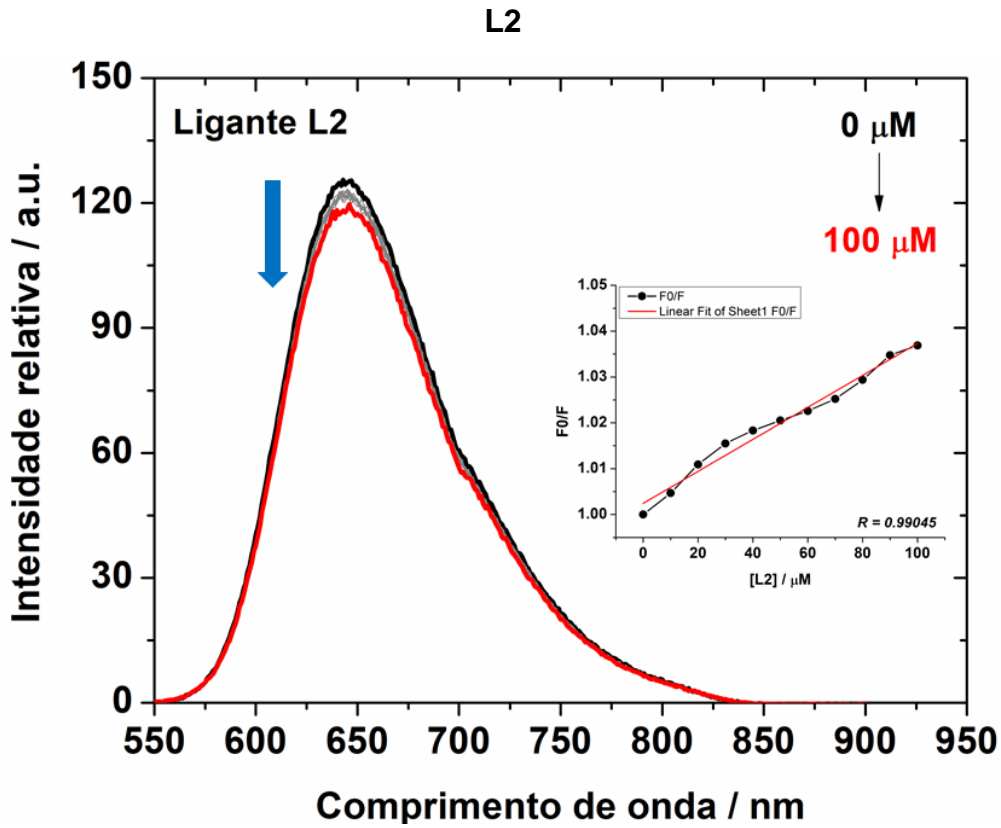


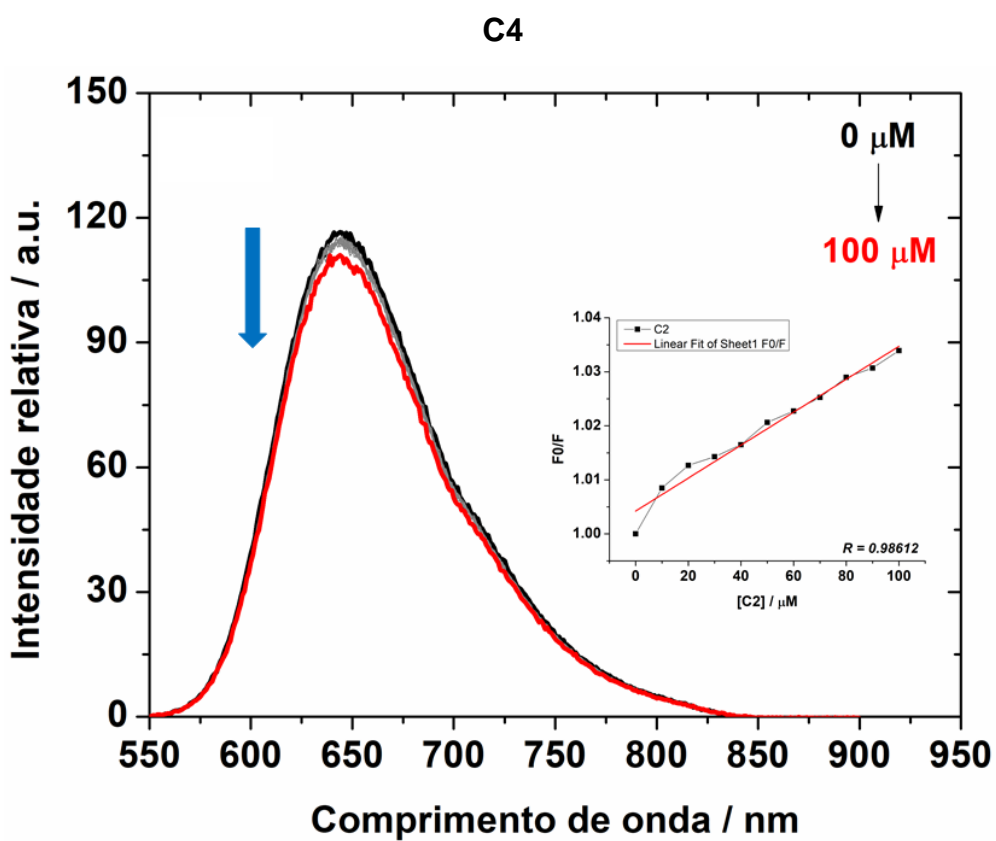
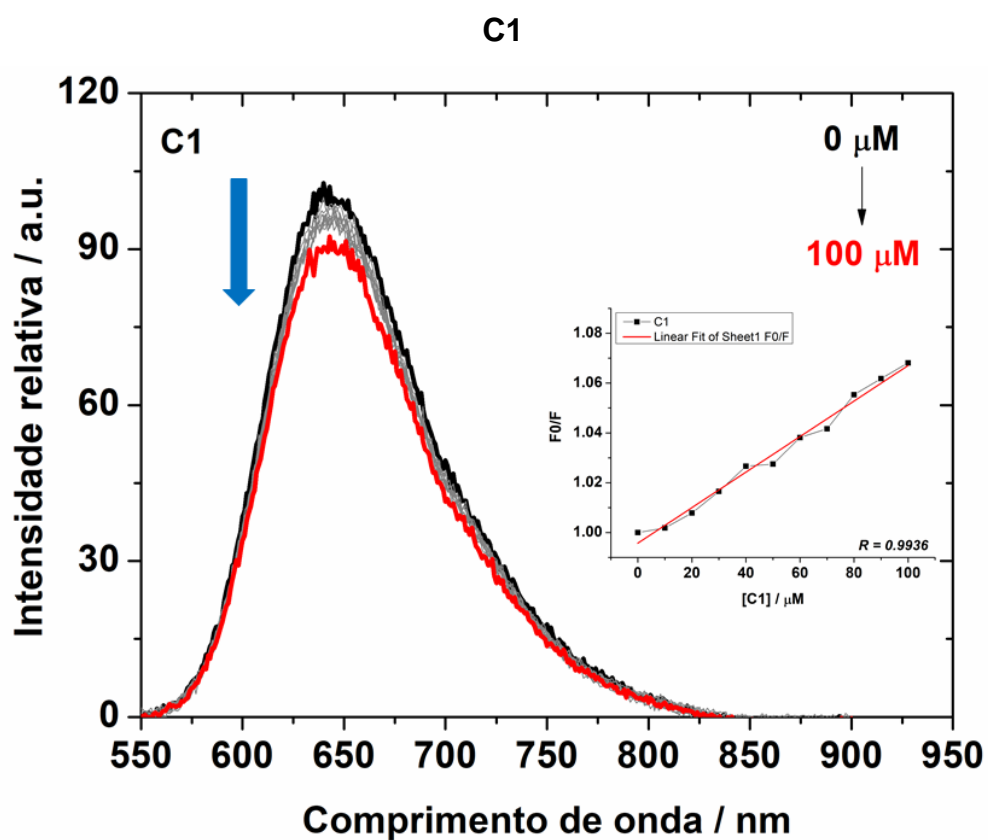
C4



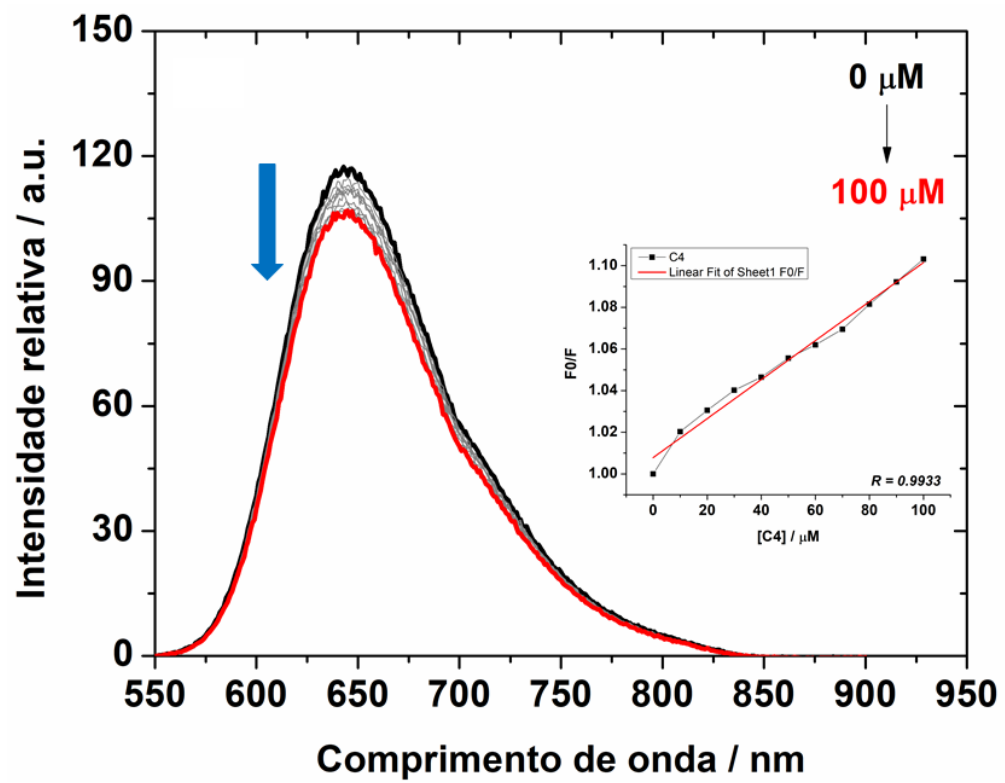
C7



ANEXO 9 - ESPECTROS DE FOTOLUMISCÊNCIA DE TITULAÇÃO DE LIGANTE OU COMPLEXO EM SOLUÇÃO DE *EB-DNA* DOS DIFERENTES COMPOSTOS AVALIADOS



C7



ANEXO 10 – RESULTADOS DE DOCKING MOLECULAR PARA INTERAÇÃO ENTRE DNA E LIGANTES E COMPLEXOS

L2.1

Resíduo de base nitrogenada	Tipo de interação	Distância (Å)
DA-17	Van der Waals	2,30
DT-07	Van der Waals	2,50
DA-06	Van der Waals	2,80
DA-18	Van der Waals	2,80
Desoxirribose-DA-18	Van der Waals	2,80
DT-08	Ligação de hidrogênio	1,70
DT-19	Ligação de hidrogênio	2,80

DA = Adenina, DT = Timina.

L2.2

Resíduo de base nitrogenada	Tipo de interação	Distância (Å)
DA-18	Van der Waals	2,20
DT-08	Van der Waals	2,30
DT-20	Van der Waals	2,50
Desoxirribose-DT-08	Van der Waals	2,90
DT-19	Van der Waals	3,00
DA-17	Van der Waals	3,70
DT-07	Ligação de hidrogênio	2,00
DA-06	Ligação de hidrogênio	2,60

DA = Adenina, DT = Timina.

C1

Resíduo de base nitrogenada	Tipo de interação	Distância (Å)
DT-20	Van der Waals	2,00
DA-05	Van der Waals	2,20
DA-06	Van der Waals	3,40
DG-04	Ligação de hidrogênio	1,90
Fosfato-DC-23	Ligação de hidrogênio	2,20
Desoxirribose-DT-07	Ligação de hidrogênio	2,30
DG-22	Ligação de hidrogênio	2,40
DC-21	Ligação de hidrogênio	3,20

DA = Adenina, DC = Citosina, DG = Guanina, DT = Timina.

C4

Resíduo de base nitrogenada	Tipo de interação	Distância (Å)
DA-05	Van der Waals	2,20
Fosfato-DG-22	Van der Waals	2,40
Desoxirribose-DA-06	Van der Waals	2,60
DC-21	Ligação de hidrogênio	1,90
DG-04	Ligação de hidrogênio	2,40
DA-06	Ligação de hidrogênio	2,70
DT-20	Ligação de hidrogênio	3,80

DA = Adenina, DC = Citosina, DG = Guanina, DT = Timina.

C7

Resíduo de base nitrogenada	Tipo de interação	Distância (Å)
Desoxirribose -DC-21	Van der Waals	1,50
Fosfato-DT-07	Van der Waals	2,90
Desoxirribose-DT-20	Van der Waals	3,10
DA-06	Van der Waals	3,70
DT-20	Van der Waals	3,70
DA-05	Van der Waals	3,80
DT-08	Ligação de hidrogênio	3,40

DA = Adenina, DC = Citosina, DT = Timina.