

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ**

**CARLOS CORDEIRO SCHNEIDER**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE Cu(II) BIOINSPIRADOS  
NO SÍTIO ATIVO DE OXIGENASES**

**CURITIBA**

**2021**

**CARLOS CORDEIRO SCHNEIDER**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE Cu(II) BIOINSPIRADOS  
NO SÍTIO ATIVO DE OXIGENASES**

**Synthesis and characterization of Cu(II) complexes bioinspired in the active site of  
oxygenases**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Química, do Departamento Acadêmico de Química e Biologia – DAQBi, da Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Tiago Pacheco de Camargo



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Esta licença permite remixe, adaptação e criação a partir do trabalho, para fins não comerciais, desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es) e que licenciem as novas criações sob termos idênticos. Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.

**CARLOS CORDEIRO SCHNEIDER**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE Cu(II) BIOINSPIRADOS  
NO SÍTIO ATIVO DE OXIGENASES**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Química, do Departamento de Química e Biologia, da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).

Data de aprovação: 2 de dezembro de 2021

---

Tiago Pacheco de Camargo  
Doutor em Química  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

---

Fernando Molin  
Doutor em Química  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

---

Marcela Mohallem Oliveira  
Doutora em Química  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

**CURITIBA**

**2021**

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, ao Prof. Dr. Tiago Pacheco de Camargo, por ter me acolhido como seu aluno, pelo seu conhecimento e paciência em me orientar ao longo desses 4 anos de iniciação científica, fazendo parte essencial do meu aprendizado acadêmico, pelas discussões, sugestões e amizade em horas descontraídas no laboratório.

Ao Prof. Dr. Eduard Westphal e Prof. Dr. Fernando Molin, pelas sugestões, dicas e brincadeiras durante este período.

A Prof. Dra. Marcela Mohallem Oliveira, pelo incentivo e pela sabedoria em me guiar para a área que trabalho hoje.

Aos meus amigos do LM<sub>2</sub>C<sub>2</sub>, Mayana, Wilson, Tiago Lopes, Monike, Matheus, Gustavo e Catherine, que em algum ponto dessa trajetória, diariamente conviveram comigo e foram parte essencial do meu aprendizado, sempre com discussões descontraídas ao som de músicas de gosto duvidoso (geralmente colocadas por mim) e zoeiras infinitas sobre a vida.

Aos meus amigos de curso, Eduardo, Nicolas, Purim, Andre e Artur, por me acompanharem ao longo do curso e por serem o grupo de todas as matérias, com vocês as horas de almoço e horas vagas entre aulas sempre ficavam mais leves.

A minha família pelo incentivo e pelo qual nada disso seria possível sem seu apoio.

Ao Departamento de Química e Biologia da Universidade Tecnológica Federal do Paraná, pela viabilização deste trabalho.

E Ao CNPq e Fundação Araucária pelo apoio financeiro para a execução deste trabalho.

*“NÃO ENTRE EM PÂNICO”*  
*(Douglas Adams em “O Guia do Mochileiro*  
*das Galáxias”, 1979)*

## RESUMO

A química Inorgânica é a ciência que estuda o comportamento de compostos inorgânicos, bem como suas propriedades e estruturas, tendo inúmeras aplicações e ramificações. A Bioinorgânica tem como alvo, de um modo geral, estudar o papel e o comportamento dos metais em sistemas biológicos. Um dos sistemas biológicos de maior interesse tanto farmacológico como industrial são as enzimas. As enzimas atuam como catalisadores biológicos em organismos vivos, possuindo uma eficiência catalítica extraordinária e uma especificidade extremamente elevada, fazendo com que a velocidade de reação nos sistemas seja muito mais alta em comparação com catalisadores sintéticos. As classes de enzimas que catalisam reações redox na presença de oxigênio molecular são chamadas de oxigenases. A Galactose oxidase é uma enzima que catalisa a oxidação de álcoois primários a aldeídos, podendo oxidar outros substratos devido a presença de radicais livres em seu sítio ativo. Outro exemplo de oxigenase é a Superóxido dismutase de cobre-zinco, que catalisa o desproporcionamento do radical superóxido em oxigênio e peróxido de hidrogênio. Ambas possuem em seu sítio ativo íons Cu(II), um metal essencial para diversos funcionamentos celulares, sendo amplamente estudado e utilizado, com propriedades físicas e químicas bem definidas. Através destes conhecimentos, é possível mimetizar enzimas através da modelagem de novos complexos com estruturas semelhantes encontradas no sítio ativo destas enzimas. Com o intuito de estudar suas propriedades redox, o objetivo deste trabalho é a síntese e caracterização de dois complexos mononuclear de Cu(II) com o ligante N,N'-bis(piridinilmetileno)hidrazina. O ligante foi sintetizado através de metodologias adaptadas da literatura e caracterizados por técnicas espectroscópicas como  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -RMN e FT-IR. Os complexos foram sintetizados e também caracterizados por FT-IR e espectroscopia no UV-Vis. Como objetivo final, os complexos foram testados em reações de oxidação de moléculas orgânicas como catecóis e aminofenóis.

**Palavras-chave:** Bioinorgânica; Enzimas; Oxirredução.

## ABSTRACT

Inorganic chemistry is the science that studies the behavior, properties and structures of inorganic compounds, showing numerous applications and ramifications. Bioinorganic aims, in general, to study the role and behavior of metals in biological systems. One of the biological systems of greatest interest, both pharmacologically and industrially, are enzymes. Enzymes act as biological catalysts in living organisms, possessing extraordinary catalytic efficiency and extremely high specificity, making the reaction rate in systems much higher compared to synthetic catalysts. The classes of enzymes that catalyze redox reactions in the presence of molecular oxygen are called oxygenases. Galactose oxidase is an enzyme that catalyzes the oxidation of primary alcohols to aldehydes, which can oxidize other substrates due to the presence of free radicals in its active site. Another example of an oxygenase is copper-zinc superoxide dismutase, which catalyzes the disproportionation of the superoxide radical into oxygen and hydrogen peroxide. Both have in their active site Cu(II) ions, an essential metal for various cell functions, being widely studied and used, with well-defined physical and chemical properties. Through this knowledge, it is possible to mimic enzymes by modeling new complexes with similar structures found in the active site of these enzymes. In order to study its redox properties, the objective of this work is the synthesis and characterization of two mononuclear complexes of Cu(II) with the ligand N,N'-bis(pyridinylmethylene)hydrazine. The ligand will be synthesized using methodologies adapted from the literature and characterized by spectroscopic techniques such as  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -NMR and FT-IR. The complexes will be synthesized and also characterized by FT-IR and UV-Vis spectroscopy. As a final objective, the complexes will be tested in oxidation reactions of organic molecules such as catechols and aminophenols.

**Keywords:** Bioinorganic; Enzymes; Oxireduction.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação generalizada da coordenada de uma reação comparando uma reação catalisada por enzima com uma não catalisada. ES é o intermediário Enzima-Substrato e EP é o intermediário Enzima-Produto	11
Figura 2 - Esquema do sítio ativo da Galactose Oxidase.	12
Figura 3 - Mecanismo de ação da GaOX.	13
Figura 4 - Esquema do sítio ativo da Superóxido dismutase de Cobre-Zinco.	14
Figura 5 - Complexos de Cu(II) com ligantes tridentados. a = $[\text{CuL}(\text{N}_3)_2]$ e b = $[\text{Cu}(\text{bpma})(\text{Ph-COO})(\text{OH}_2)]^-$ . R=Fenil.	16
Figura 6 - Complexo $[\text{Cu}(\text{HISMIMI})\text{Cl}_2]$	16
Figura 7 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$ do BPMHi. * = $\text{CDCl}_3$	22
Figura 8 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ do BPMHi. * = $\text{CDCl}_3$	23
Figura 9 - Comparação dos espectros no infravermelho do ligante e complexos de 4000 a 400 $\text{cm}^{-1}$	24
Figura 10 - Comparação dos espectros no infravermelho do ligante e complexos de 1700 a 600 $\text{cm}^{-1}$ .	25
Figura 11 - Comparação do estudo de absorção dos complexos 1 e 2. $[\text{Complexo 1}] = 9,86 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ , $[\text{Complexo 2}] = 9,44 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$	26
Figura 12 - Estudo de absorção do complexo 1 com uma solução de NaOH (0,1 M).	28
Figura 13 - Estrutura molecular do complexo 1 descrita por Karmakar e colaboradores	29
Figura 14 - Modelo de oxidação aeróbica do 2-aminofenol para 2-amino-3-fenoxazinona	29
Figura 15 - Teste de reatividade do complexo 1 com 2-Aminofenol. $[\text{Complexo}] = 4,54 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ , $[\text{Substrato}] = 4,54 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ , com saturação de $\text{O}_2$ em etanol	30
Figura 16 - Modelo de oxidação aeróbica do o-catecol para o-quinona	30
Figura 17 - Teste de reatividade do complexo 1 com Catecol. $[\text{Complexo}] = 4,54 \times 10^{-5}$ , $[\text{Substrato}] = 4,54 \times 10^{-3}$ com saturação de $\text{O}_2$ em etanol.	31



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>9</b>
<b>1.1</b>	<b>Bioinorgânica</b>	<b>9</b>
<b>1.2</b>	<b>Enzimas</b>	<b>10</b>
1.2.1	Galactose Oxidase	11
1.2.2	Superóxido Dismutase de Cu-Zn	14
<b>1.3</b>	<b>Modelos Miméticos de Metaloenzimas</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>18</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral</b>	<b>18</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>19</b>
<b>3.1</b>	<b>Materiais</b>	<b>19</b>
<b>3.2</b>	<b>Métodos e instrumentação</b>	<b>19</b>
3.2.1	Espectroscopia no Infravermelho – FT-IR	19
3.2.2	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono – RMN- <sup>1</sup> H e RMN- <sup>13</sup> C	19
3.2.3	Espectroscopia no ultravioleta visível – UV-Vis	19
3.2.4	Estudos de Reatividade	20
<b>3.3</b>	<b>Síntese do Ligante</b>	<b>20</b>
3.3.1	N,N'-bis-(piridinilmetileno)hidrazina (BPMHi)	20
<b>3.3</b>	<b>Síntese dos Complexos</b>	<b>21</b>
3.3.1	Síntese do [Cu(BPMHi)(Cl <sub>2</sub> )] (1)	21
3.3.2	Síntese do [Cu(BPMHi)(2H <sub>2</sub> O)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (2)	21
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>	<b>22</b>
<b>4.1</b>	<b>Caracterização do ligante e complexos</b>	<b>22</b>
4.1.1	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono – RMN- <sup>1</sup> H e RMN- <sup>13</sup> C	22
4.1.2	Espectroscopia no Infravermelho – FT-IR	24
4.1.3	Espectroscopia no UV-Visível	26
4.1.4	Testes de reatividade	29
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>32</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>33</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Através do entendimento das estruturas e propriedades individuais de cada átomo é possível compreender o comportamento de moléculas, permitindo analisar e interpretar as inúmeras propriedades químicas dos elementos, sendo uma das características da área de química Inorgânica

Apesar da divisão entre a química orgânica, sendo a “química do carbono”, e a química inorgânica a química de todos os elementos com exceção do carbono, a sobreposição das áreas é necessária e na prática permite que estudos de diferentes moléculas sejam mais ricos e abrangentes (WELLER, 2017).

Diante das sobreposições das áreas da química, é possível aplicar técnicas diversas que também possibilitam a verificação de propriedades físicas, e ao introduzir novas áreas da ciência como Biologia e Física, engrandece o conhecimento da química através de aplicações no polo industrial e, com os avanços dos métodos analíticos, foi possível demonstrar a importância de elementos inorgânicos em processos bioquímicos, denominados elementos essenciais a vida. Exemplos destes elementos são Na, K, Mg, Ca, Cl, Fe, Zn e Cu, sendo que cada elemento tem um papel específico em diferentes sistemas biológicos (HOUSECROFT; SHARPE, 2013; ROAT-MALONE, 2002).

### 1.1 Bioinorgânica

Desde a metade do século XX, já havia artigos que discutiam a presença de metais em sistemas biológicos, porém não existia uma disciplina específica que estudasse a junção da biologia e química inorgânica. A partir de então com a criação da química Bioinorgânica houve um grande avanço nesta área, bem como um grande aumento no número de publicações. Um dos principais fatores foi a determinação de estruturas de raios X de proteínas e outras biomoléculas em alta resolução, utilizando difratometria de raios X e os mais diversos métodos espectroscópicos (RMN, EPR, EXAFS). Ao longo dos anos, essa área tem encontrado espaço em áreas que envolvem estudos antimicrobianos, neurais e principalmente na indústria farmacêutica (CHANG, 2017; COHEN, 2017; GRAY *et al.*, 2003; VIGANOR *et al.*, 2016).

Com o intuito de estudar o papel de metais em sistemas biológicos, a Bioinorgânica inclui tanto compostos que são encontrados na natureza, como os que tem metais introduzidos artificialmente, incluindo os metais que não são considerados essenciais a vida. Dessa forma,

uma das áreas de destaque da Bioinorgânica consiste em estudar novos compostos de coordenação modelos que imitem o comportamento de metaloproteínas (ROAT-MALONE, 2002).

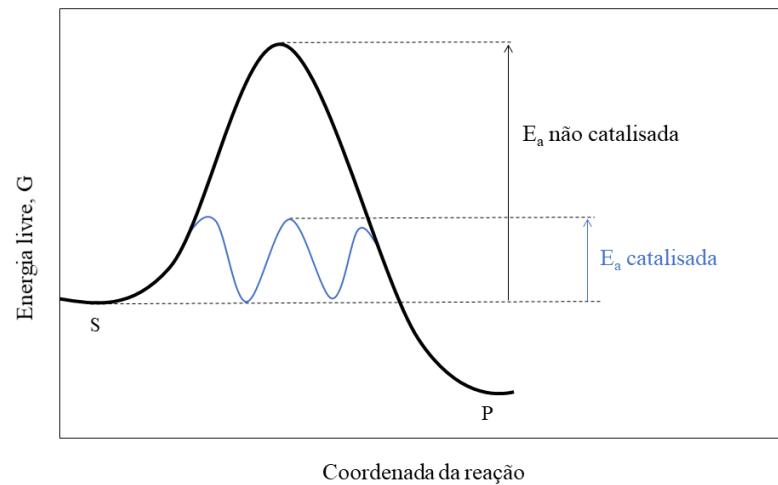
## 1.2 Enzimas

As enzimas em sua maioria são proteínas que atuam como catalisadores biológicos em organismos vivos, possuindo uma eficiência catalítica extraordinária e uma especificidade extremamente elevada, fazendo com que a velocidade de reação nos sistemas seja muito mais alta em comparação com catalisadores sintéticos.

Em uma reação bioquímica, existe uma barreira energética entre o substrato e o produto que será formado, sendo necessário que as moléculas superem o nível de energia desta barreira para reagirem. No topo da curva de energia tanto o decaimento para o produto quanto para o substrato tem a mesma probabilidade de acontecer, sendo este ponto denominado de estado de transição ( $\ddagger$ ). A diferença entre o nível mais alto de energia livre desse estado de transição e dos estados iniciais do substrato ou produto, é a energia de ativação ( $E_a$ ) (NELSON; COX, 2019).

O poder catalítico das enzimas é obtido através da diminuição da energia de ativação, através da diminuição da energia livre de formação do estado de transição. Isso é possível devido a aproximação dos substratos em conformações favoráveis que viabilizam essa diminuição, fazendo com que a enzima possa mudar o caminho de reação, aumentando sua velocidade. A Figura 1 a seguir mostra uma representação geral de como a reação toma caminhos diferentes quando é catalisada por enzimas.

**Figura 1 - Representação generalizada da coordenada de uma reação comparando uma reação catalisada por enzima com uma não catalisada. ES é o intermediário Enzima-Substrato e EP é o intermediário Enzima-Produto**



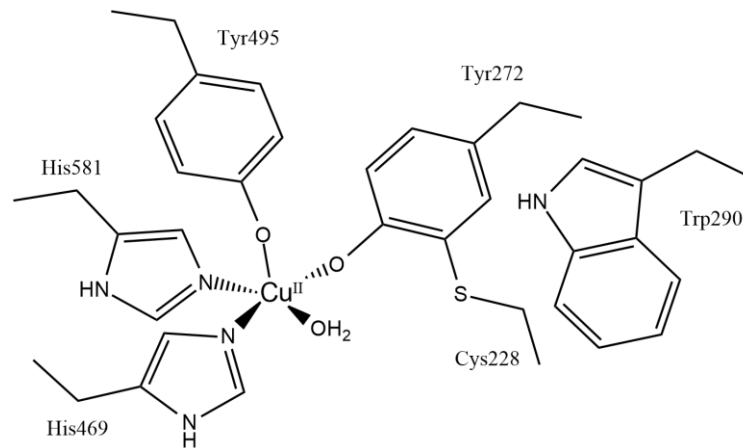
**Fonte: Autoria própria**

Enzimas podem ser classificadas de acordo com o tipo de reação que catalisam, como as hidrolases, que catalisam reações de hidrólise, e as oxidoredutases, que catalisam reações de transferência de elétrons. Um subgrupo que tem conexão com este trabalho, são as oxigenases, uma classe de enzimas que catalisam reações redox na presença de oxigênio molecular, falaremos sobre algumas delas a seguir.

### 1.2.1 Galactose Oxidase

A Galactose oxidase é uma metaloenzima mononuclear de cobre que catalisa a oxidação de álcoois primários a aldeídos, através da redução de oxigênio molecular, podendo oxidar outros substratos como a dihidroxiacetona devido a presença de radicais livres em seu sítio ativo, representado na Figura 2.

**Figura 2 - Esquema do sítio ativo da Galactose Oxidase.**

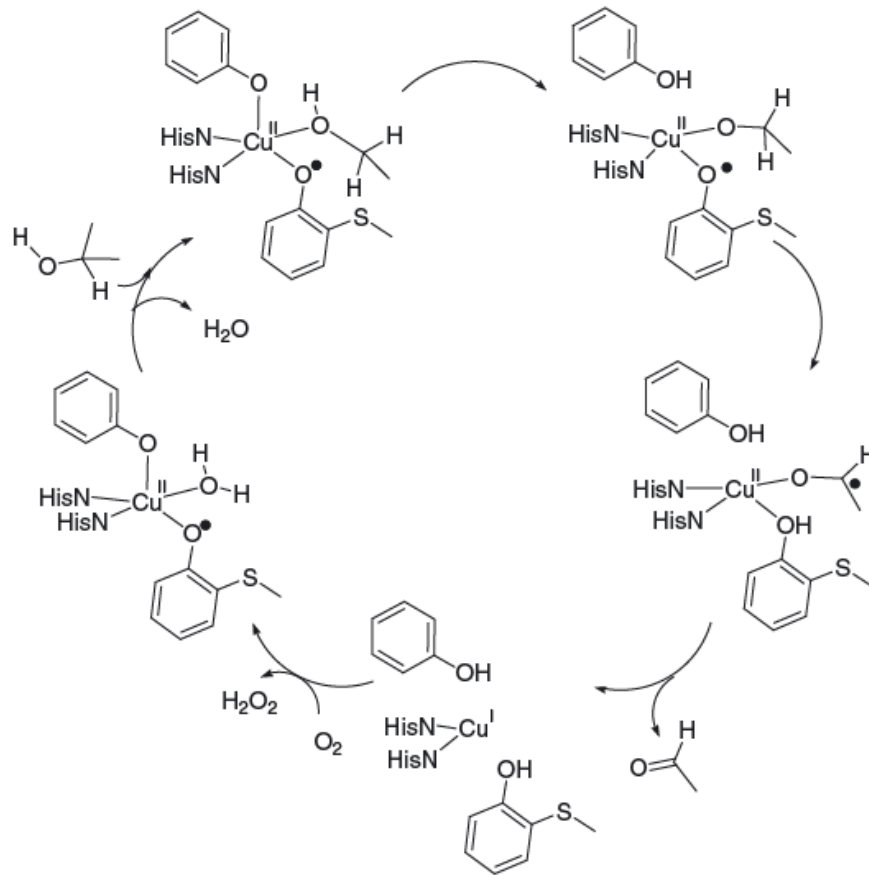


**Fonte: Autoria própria**

A GaOX apresenta um sítio ativo mononuclear de Cu(II) pentacoordenado em uma geometria de pirâmide de base quadrada distorcida. Como parte importante do sítio ativo, ela apresenta um radical fenoxil estável a temperatura ambiente, que é estabilizado pela presença de uma ligação covalente entre a cisteína e a tirosina, sendo uma característica essencial para o funcionamento do sítio ativo e a oxidação de álcoois. Desde a década de 80, estudos envolvendo a capacidade catalítica de proteínas com radicais livres tem sido de grande interesse acadêmico (HUMPHREYS *et al.*, 2009; ROGERS *et al.*, 2007; WHITTAKER, 2003).

Essa enzima é um exemplo raro de sistema onde não apenas o cobre tem o papel redox ativo e fonte de elétrons, mas a presença de um radical orgânico tem papel fundamental na transferência de elétrons que ocorre no sítio ativo, como mostra a Figura 3 a seguir.

Figura 3 - Mecanismo de ação da GaOX.



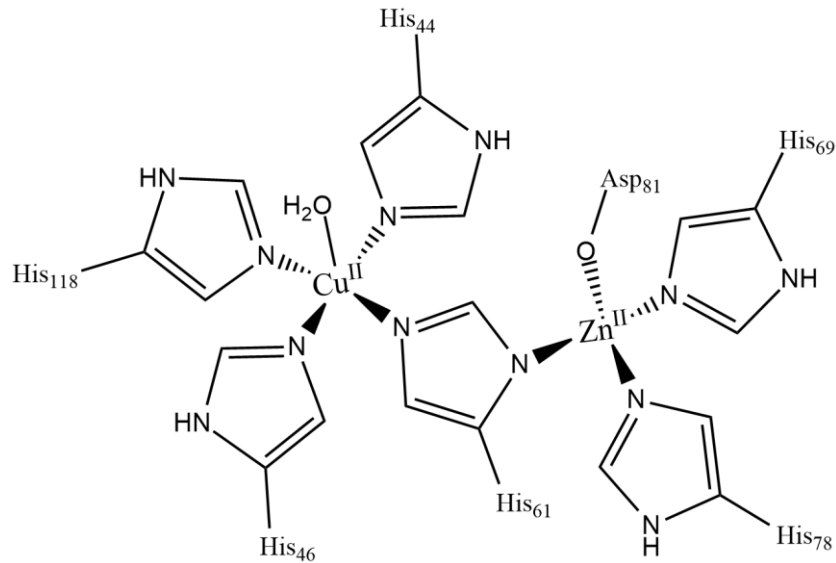
Fonte: Autoria Própria

Com a presença de um centro metálico de Cu(II), o mecanismo de ação da GaOX pode ser dividido em duas partes. Em um primeiro momento, ocorre a coordenação do substrato e abstração de um hidrogênio do substrato pelo radical tirosil, possibilitando uma transferência de elétron do novo radical acetil formado ao centro metálico, reduzindo o Cu(II) para Cu(I) e oxidando o substrato para aldeído. Em um segundo momento, oxigênio molecular é coordenado ao centro metálico, reoxidando o Cu(I) para Cu(II), regenerando o radical tirosil e se reduzindo a peróxido de hidrogênio, que é liberado no meio e substituído por água na esfera de coordenação, recomeçando o ciclo (HUMPHREYS *et al.*, 2009; THOMAS, 2010).

### 1.2.2 Superóxido Dismutase de Cu-Zn

Outro exemplo de oxigenase é a Superóxido dismutase de Cu-Zn (CuZnSOD), que catalisa o desproporcionalmente do radical superóxido em oxigênio e peróxido de hidrogênio. Ela possui um sítio ativo binuclear de Cobre e Zinco, como mostra a Figura 4:

**Figura 4 - Esquema do sítio ativo da Superóxido dismutase de Cobre-Zinco.**



**Fonte: Autoria própria**

As Superóxido Dismutases (SODs) estão presentes no citoplasma de células eucarióticas e bactérias, que são capazes de produzir o ânion superóxido ( $O_2^-$ ), um radical livre que é regulado pelas SODs, protegendo estruturas extracelulares e intracelulares de sofrer oxidação, prevenindo dano a elas (BORGSTAHL; OBERLEY-DEEGAN, 2018). Um mecanismo enzimático proposto para a CuZnSOD consiste na redução do Cu(II) pelo ânion radical superóxido com a liberação de oxigênio molecular, alternando com a oxidação do íon Cu(I) por outra molécula de superóxido, gerando peróxido de hidrogênio (HART *et al.*, 1999; SOARES, 2013). O átomo de Zn(II) nesse sistema não tem um papel catalítico, mas sim estrutural posicionando um imidazol (His61) como ponte para a estabilização do íon Cu(II) ao longo do sítio catalítico.

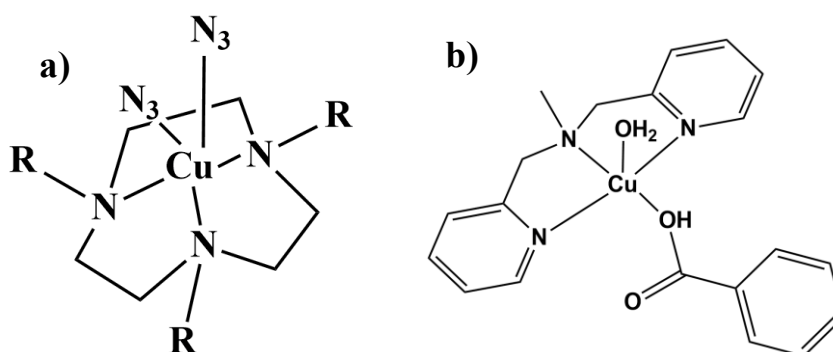
### 1.3 Modelos Miméticos de Metaloenzimas

O estudo das reações redox do par Cu(II)/Cu(I) em proteínas ao longo das décadas mostra como elas tem um papel importantíssimo para a vida. (PRIGGE *et al.*, 2004; STRANGE *et al.*, 2006) O uso de enzimas em geral revolucionou inúmeros estudos e proporcionou variadas aplicações na área medicinal, farmacológica e na indústria alimentícia. Porém, devido a sua baixa estabilidade térmica, baixa tolerabilidade para condições experimentais e alto custo de preparação e purificação, dificultam sua vasta aplicabilidade. Através do avanço tecnológico, a química biomimética tornou possível a reprodução das propriedades presentes nas enzimas em moléculas sintéticas, conseguindo ainda, superar suas vulnerabilidades. Com enzimas miméticas, além da capacidade catalítica, elas oferecem estruturas adaptáveis e menos complexas, grande tolerância a meios diferentes e maior estabilidade, puramente pela construção sintética baseada na similaridade do sitio ativo de enzimas (KUAH *et al.*, 2016).

Atualmente, uma área emergente é a aplicação de enzimas sintéticas como forma sustentável de se produzir combustível através da adição no processo de obtenção de biohidrogênio e bioetanol (TORRES CASTILLO *et al.*, 2021). Uma série de estudos de complexos de Cu(II) com diferentes ligantes para a apresentação de suas propriedades redox (PUCHOŇOVÁ *et al.*, 2017; RAMADAN, 2012) e com ligantes tridentados derivados do 1,4,7-triazaciclono nonano e N,N'-bis(piridinilmetil)amina, que apresentam geometria piramidal de base quadrada são encontrados na literatura. Yang e colaboradores publicaram um complexo mononuclear de Cu(II) com o ligante 1,4,7-tribenzil-1,4,7-triazaciclono nonano, determinando sua geometria como piramidal de base quadrada (Figura 5a) (YANG *et al.*, 2007). Qian e colaboradores demonstraram que um complexo de Cu(II) com o ligante N,N'-bis(piridinilmetil)metilamina (Figura 5b) também possui geometria piramidal de base quadrada promove uma interação intercalar e clivagem do DNA (QIAN *et al.*, 2011).



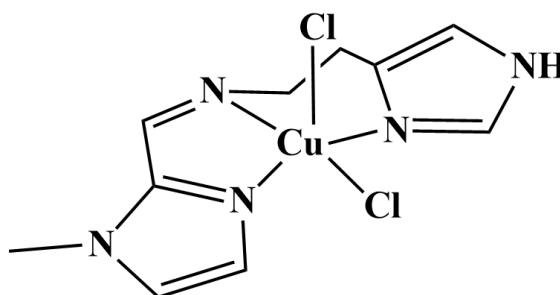
Figura 5 - Complexos de Cu(II) com ligantes tridentados. a =  $[\text{CuL}(\text{N}_3)_2]$  e b =  $[\text{Cu}(\text{bpma})(\text{Ph-COO})(\text{OH}_2)]^-$ . R=Fenil.



Fonte: Autoria Própria

Scarpellini e colaboradores reportaram que o complexo com um ligante apresentando uma imina, o  $[\text{Cu}(\text{HISMIMI})\text{Cl}_2]$ , além de apresentar geometria piramidal de base quadrada (Figura 6), mostrou ser ativo na hidrólise do 2,4-bdnpp e na clivagem do DNA tanto em condições aeróbicas quanto anaeróbicas, que de acordo com os autores, segue o mecanismo proposto do substrato utilizado (SCARPELLINI *et al.*, 2003).

Figura 6 - Complexo  $[\text{Cu}(\text{HISMIMI})\text{Cl}_2]$



Fonte: Autoria Própria

A partir do conhecimento existente na literatura sobre a química de coordenação aplicada a modelos biomiméticos, é proposto neste trabalho a síntese e caracterização estrutural e espectroscópica de um complexo inédito, o  $\text{Cu}(\text{BPMHi})(\text{ClO}_4)_2$  e outro complexo já conhecido da literatura, o  $\text{Cu}(\text{BPMHi})\text{Cl}_2$ , ambos coordenados com o ligante N,N'-bis(piridinilmetileno)hidrazina (BPMHi). Karmakar e colaboradores reportaram a síntese e a estrutura cristalina do  $\text{Cu}(\text{BPMHi})\text{Cl}_2$ , além de suas propriedades físico-químicas (KARMAKAR *et al.*, 2007). Será realizado um estudo comparativo de suas propriedades estruturais, bem como sua aplicação em reações redox. Para isso, iremos realizar reações testes com diferentes substratos orgânicos como catecóis, e aminofenóis, afim de verificar o potencial

de aplicação deste catalisador, bioinspirado no sítio ativo de oxigenases, em diferentes sistemas redox.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Síntese, caracterização estrutural e estudo de reatividade em sistemas redox de dois complexos de Cu(II) mononucleares contendo o ligante N,N'-bis(piridinilmetileno)hidrazina inspirado no sitio ativo de oxigenases para testes em reações oxidorreduativas.

### 2.2 Objetivos específicos

1. Síntese, purificação e caracterização do ligante N,N'-bis-(piridinilmetileno)hidrazina;
2. Síntese e caracterização dos complexos de Cu(II) com o ligante sintetizado;
3. Caracterização do ligante através de ressonância magnética nuclear (RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C) e espectroscopia no infravermelho (FT-IR);
4. Caracterização dos complexos através de espectroscopia no infravermelho (FT-IR) e espectroscopia no ultravioleta visível (UV-Vis)
5. Estudo de reatividade em reações redox frente a diferentes substratos orgânicos, como catecóis e aminofenóis

### **3 PARTE EXPERIMENTAL**

#### **3.1 Materiais**

Todos os reagentes e solventes utilizados para este trabalho foram obtidos de forma comercial, com grau de pureza adequada.

#### **3.2 Métodos e instrumentação**

##### **3.2.1 Espectroscopia no Infravermelho – FT-IR**

Os espectros analisados na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Varian modelo 640-IR, na região de 4000-600  $\text{cm}^{-1}$  no Laboratório Multiusuário de Análises Químicas do Departamento de Química e Biologia da UTFPR, sendo as amostras sólidas analisadas através da técnica de pastilha de KBr.

##### **3.2.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono – RMN- $^1\text{H}$ e RMN- $^{13}\text{C}$**

Os espectros de RMN- $^1\text{H}$  foram obtidos em um espectrofotômetro Bruker DPX 200 operando a 200 MHz, e os espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  foram obtidos no mesmo equipamento, operando a 50 MHz, no Laboratório Multiusuário de Ressonância Magnética Nuclear do Departamento de Química a UFPR. Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm, usando TMS como referência interna, usando clorofórmio deuterado como solvente.

##### **3.2.3 Espectroscopia no ultravioleta visível – UV-Vis**

Os espectros na região do ultravioleta visível foram obtidos para os complexos em um espectrofotômetro da marca Varian modelo Carry 50Conc, com lâmpadas de tungstênio e deutério, no Laboratório Multiusuário de Análises Químicas do Departamento de Química e Biologia da UTFPR. As análises foram feitas utilizando solventes de grau espectroscópico e cubetas de quartzo com capacidade para 3 mL e 1,00 cm de caminho óptico, com valores de  $\epsilon$  em  $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ .

### 3.2.4 Estudos de Reatividade

O complexo [Cu(BPMHi)(Cl<sub>2</sub>)] teve sua atividade catalítica estudada através da reação de oxidação do substrato 2-aminofenol e o-catecol, realizados sob condições de 100 vezes de excesso dos substratos, sendo monitorado por um espectrofotômetro UV-Vis da marca Varian modelo Carry 50Conc, também no Laboratório Multiusuário de Análises Químicas do Departamento de Química e Biologia da UTFPR.

## 3.3 Síntese do Ligante

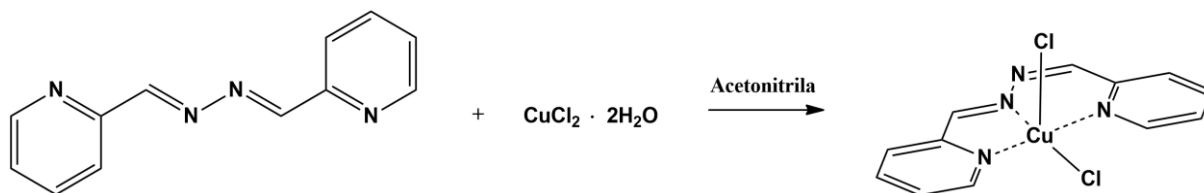
### 3.3.1 N,N'-bis-(piridinilmetileno)hidrazina (BPMHi)



A síntese do BPMHi foi feita com modificações da literatura (KARMAKAR *et al.*, 2007). Em um balão de 50 mL, foi colocado 0,25 mL (4,17 mmol) de hidrato de hidrazina 80% juntamente com 8 mL de THF seco. Em um béquer foi pesado 0,857 g de 2-piridincarboxaldeído (8,34 mmol), solubilizado em 2 mL de THF seco e adicionado em partes na solução de hidrato de hidrazina. Ao final, foi adicionado uma gota de ácido acético e colocou-se a reação sob agitação durante overnight. Em seguida, o volume da solução foi diminuído pela metade e a reação transferida para um béquer e colocado em um freezer, ocorrendo a precipitação de um sólido amarelo cristalino que foi filtrado em um filtro de placa porosa e lavado com éter. Massa obtida: 0,3120 g (35%). O composto foi caracterizado por IV, RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C. IV em KBr (cm<sup>-1</sup>): ν(O-H) 3415; ν(C-H<sub>ar</sub>) 3050; ν(C-H<sub>alif</sub>) 2958; ν(C=N) 1631; ν(C=C) 1585; ν(C-N<sub>ar</sub>) 1307; ν(N-N) 1037; δ(C-H) 779. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.38 (2H, t, PyH), 7,81 (2H, t, PyH), 8,13 (2H, d, PyH), 8,69 (2H, s, Py-CH=N), 8,73 (2H, d, PyH). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 162,12; 152,82; 149,97; 136,58; 125,14; 122,49.

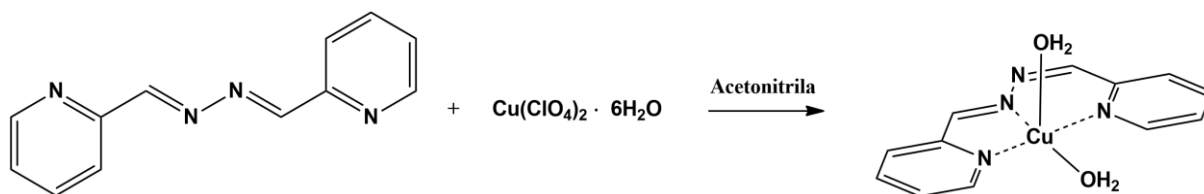
### 3.3 Síntese dos Complexos

#### 3.3.1 Síntese do [Cu(BPMHi)(Cl<sub>2</sub>)] (1)



A síntese do complexo foi feita com modificações da literatura (KARMAKAR *et al.*, 2007). Em um béquer de 50 mL, foi pesado 0,5 mmol de cloreto de cobre dihidratado e solubilizado em 10 mL de Acetonitrila. Em seguida, em um outro béquer foi pesado 0,5 mmol do BPMHi e solubilizado também em 10 mL de Acetonitrila. Após solubilizado, a solução de BPMHi foi adicionada lentamente sobre a solução do metal, apresentando um precipitado verde ao final da adição, que foi filtrado sob vácuo em uma placa porosa. Massa obtida: 0,106 g (61 %). O composto foi caracterizado por IV. IV em KBr (cm<sup>-1</sup>):  $\nu(\text{O-H})$  3430;  $\nu(\text{C-H}_{\text{ar}})$  3058;  $\nu(\text{C-H}_{\text{alif}})$  2967  $\nu(\text{C=N})$  1629;  $\nu(\text{C=C})$  1591;  $\nu(\text{C-N}_{\text{ar}})$  1351;  $\nu(\text{N-N})$  1047;  $\delta(\text{C-H})$  788.

#### 3.3.2 Síntese do [Cu(BPMHi)(2H<sub>2</sub>O)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (2)



Em um béquer de 50 mL, foi pesado 0,5 mmol de perclorato de cobre hexahidratado e solubilizado em 10 mL de Acetonitrila. Em seguida, em um outro béquer foi pesado 0,5 mmol do BPMHi e solubilizado em 10 mL de Acetonitrila. Após solubilizado, a solução de BPMHi foi adicionada lentamente sobre a solução do metal, apresentando uma coloração verde escura ao final da adição. A reação foi rotaevaporada e um sólido verde escuro foi observado. Massa obtida 0,161 g (64 %). O composto foi caracterizado por IV. IV em KBr (cm<sup>-1</sup>):  $\nu(\text{O-H})$  3448;  $\nu(\text{C=N})$  1629;  $\nu(\text{C-N}_{\text{ar}})$  1351;  $\nu(\text{Cl-O})$  1087;  $\delta(\text{C-H})$  781

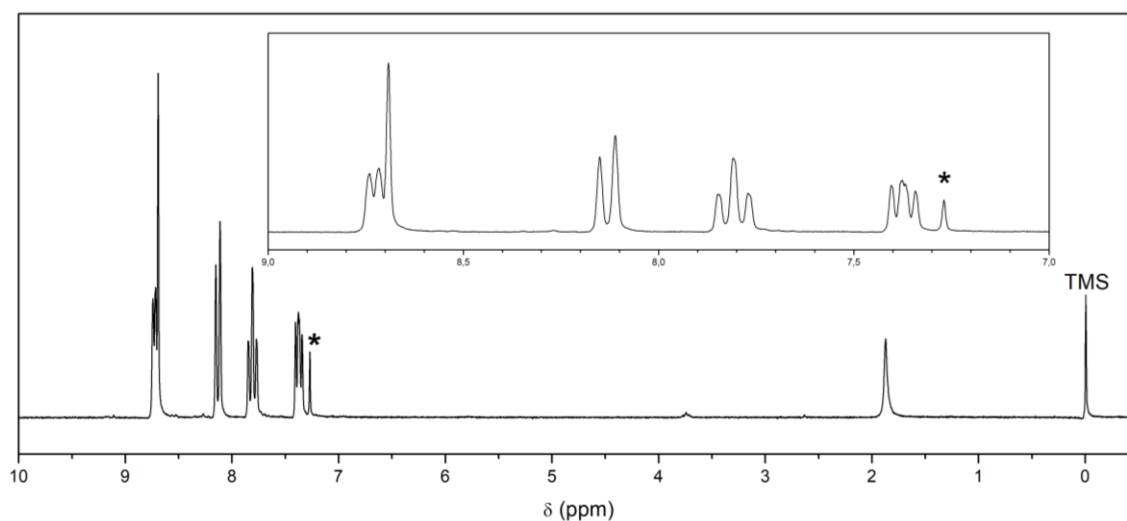
## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 4.1 Caracterização do ligante e complexos

#### 4.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono – RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C

Com a síntese bem sucedida do ligante descrita na parte experimental, foi possível analisar sua estrutura por RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C, através da integração e atribuição dos sinais como mostra a Figura 7 e Figura 8.

Figura 7 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do BPMHi. \* = CDCl<sub>3</sub>



Fonte: Autoria Própria

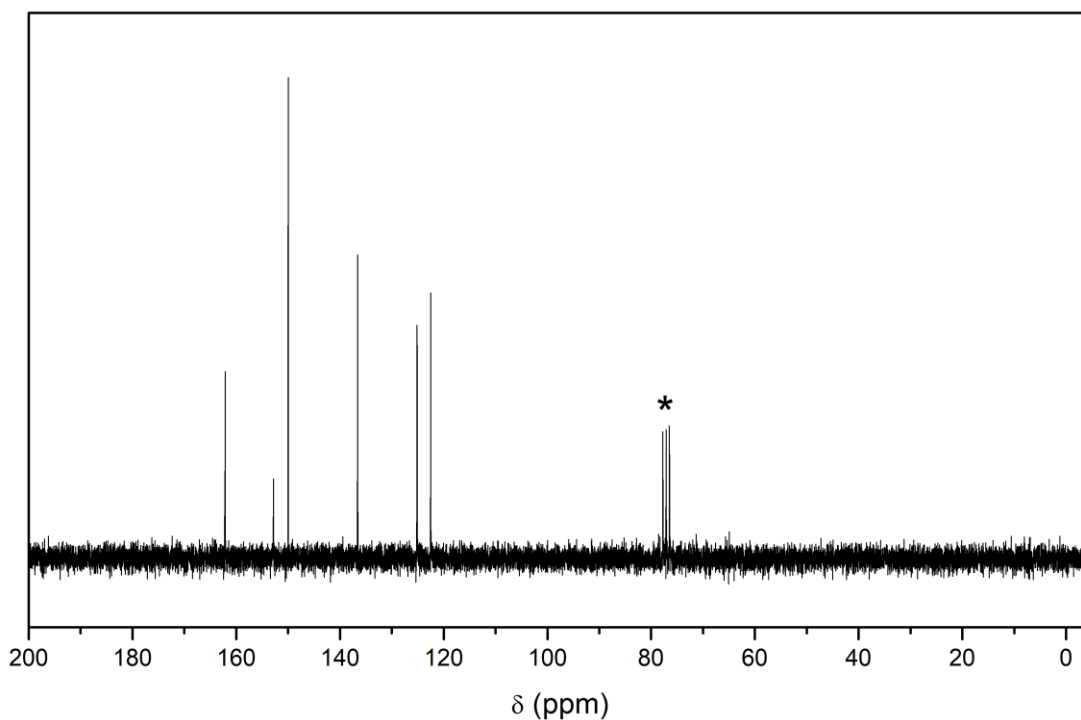
Na Tabela 1, é possível observar as atribuições feitas do espectro de RMN-<sup>1</sup>H para o ligante. O estudo feito por Arulmani e colaboradores através da técnica de correlação espectroscópica (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY) que estuda prótons vizinhos de uma molécula orgânica, confirma as atribuições. (ARULMANI *et al.*, 2015)

Tabela 1 - Atribuições do RMN-<sup>1</sup>H do ligante

$\delta$ (ppm)	Atribuição
7,38	2H, t, PyH
7,81	2H, t, PyH
8,13	2H, d, PyH
8,69	2H, s, Py-CH=N
8,73	2H, d, PyH

Fonte: Autoria Própria

**Figura 8 - Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do BPMHi. \* = CDCl<sub>3</sub>**



**Fonte: Autoria Própria**

Na Tabela 2, é possível observar as atribuições feitas do espectro de RMN-<sup>13</sup>C para o ligante. Arulmani e colaboradores também confirmam a atribuição dos sinais. (ARULMANI *et al.*, 2015)

**Tabela 2 - Atribuições do RMN-<sup>13</sup>C do ligante**

$\delta$ (ppm)	Atribuição
122,49	C para Py
125,14	C meta Py
136,58	C meta Py
149,97	C orto Py
152,82	C quaternário Py
162,12	Py-CH=N

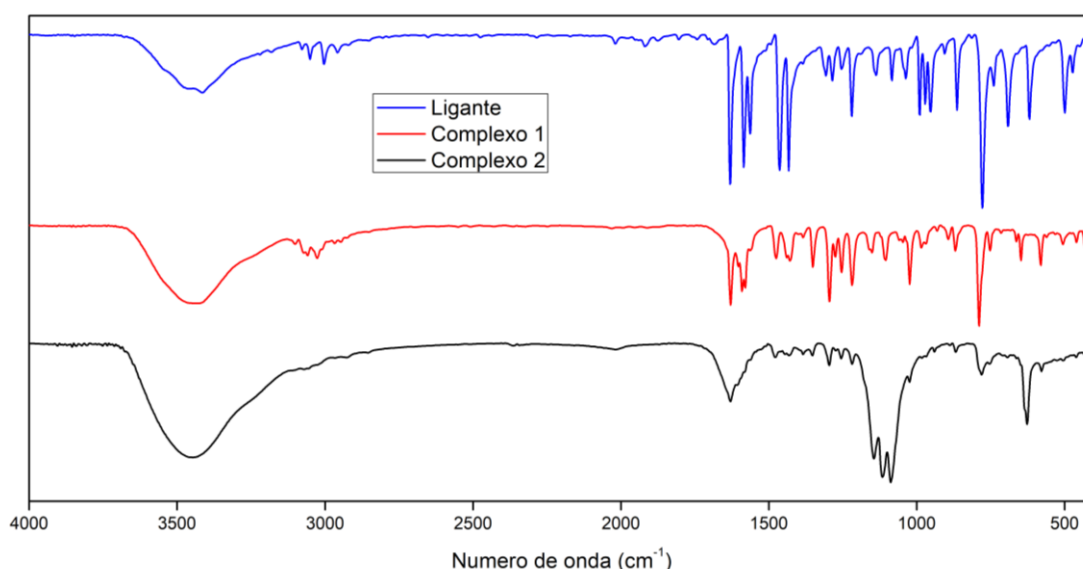
**Fonte: Autoria Própria**



#### 4.1.2 Espectroscopia no Infravermelho – FT-IR

A partir das sínteses do ligante BPMHi e dos complexos **1** e **2** descritos na parte experimental, foi possível efetuar a caracterização por espectroscopia no infravermelho dos compostos, apresentados na Figura 9. Pode-se observar uma banda alargada intensa na região de  $3400\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação O-H. No ligante esta banda pode ser atribuída a moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$  residuais vindas do processo de síntese e purificação. A intensidade maior desta banda no complexo **2** pode ser atribuída as moléculas de água coordenadas ao centro metálico. As bandas na região de  $3050\text{ cm}^{-1}$  do ligante e complexos são referentes a deformação axial da banda C-H dos anéis aromáticos, e na região de  $2960\text{ cm}^{-1}$  do ligante e complexo **1** são referentes a ligação C-H alifático. No complexo **2** não é possível ver com clareza este estiramento devido a sobreposição da banda da ligação O-H.

**Figura 9 - Comparação dos espectros no infravermelho do ligante e complexos de  $4000$  a  $400\text{ cm}^{-1}$**

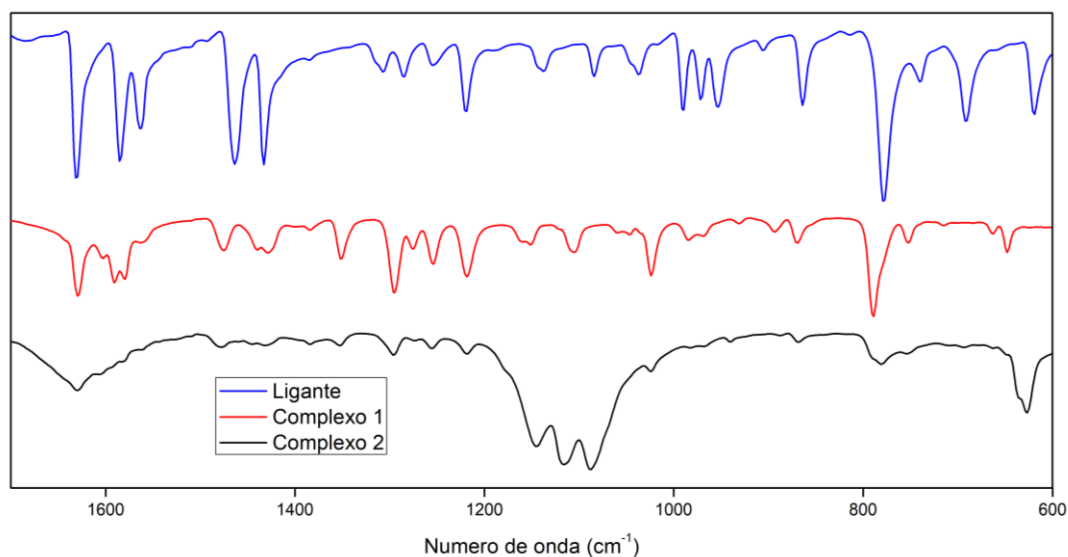


**Fonte: Autoria Própria**

Na Figura 10, pode ser observado com mais clareza os sinais entre  $1700$  e  $600\text{ cm}^{-1}$ . Devido a intensidade relativa do sinal do estiramento da ligação O-H entorno de  $3400\text{ cm}^{-1}$  e do estiramento das ligações Cl-O do íon  $\text{ClO}_4^-$  por volta de  $1100\text{ cm}^{-1}$  no complexo **2**, houve uma diminuição de intensidade dos demais sinais quando comparado com o ligante e complexo **1**. O complexo **2** mostra três sinais, em  $1087$ ,  $1116$  e  $1145\text{ cm}^{-1}$  referentes ao contraíon  $\text{ClO}_4^-$ , podendo ser atribuídos a dois  $\text{ClO}_4^-$  presentes no centro metálico e um não coordenado ao íon Cu(II) do complexo. O sinal em  $1631\text{ cm}^{-1}$  no ligante e  $1629\text{ cm}^{-1}$  em ambos os complexos são

referentes ao estiramento da ligação C=N aromático das piridinas. Em 1600-1500  $\text{cm}^{-1}$  são observados sinais do estiramento da ligação C=C, com um leve deslocamento dos sinais dos complexos comparado ao ligante. Também há um deslocamento do estiramento da ligação C-N aromática das piridinas do ligante, em 1310  $\text{cm}^{-1}$ , comparado com os complexos, em 1351  $\text{cm}^{-1}$ , devido a coordenação com o centro metálico.

**Figura 10 - Comparação dos espectros no infravermelho do ligante e complexos de 1700 a 600  $\text{cm}^{-1}$ .**



**Fonte: Autoria Própria**

Na Tabela 3 pode-se observar as atribuições de cada banda do ligante e complexos.

**Tabela 3 - Atribuições das bandas no infravermelho dos complexos 1, 2 e ligante**

Banda	Ligante ( $\text{cm}^{-1}$ )	Complexo 1 ( $\text{cm}^{-1}$ )	Complexo 2 ( $\text{cm}^{-1}$ )
v(O-H)	3415	3430	3448
v(C-H <sub>ar</sub> )	3050	3058	3056
v(C-H <sub>alif</sub> )	2958	2967	-
v(C=N)	1631	1629	1629
v(C=C)	1585	1591	-
v(C-N <sub>ar</sub> )	1307	1351	1351
v(Cl-O)	-	-	1087, 1116, 1145
v(N-N)	1037	1047	-
$\delta$ (C-H)	779	788	781

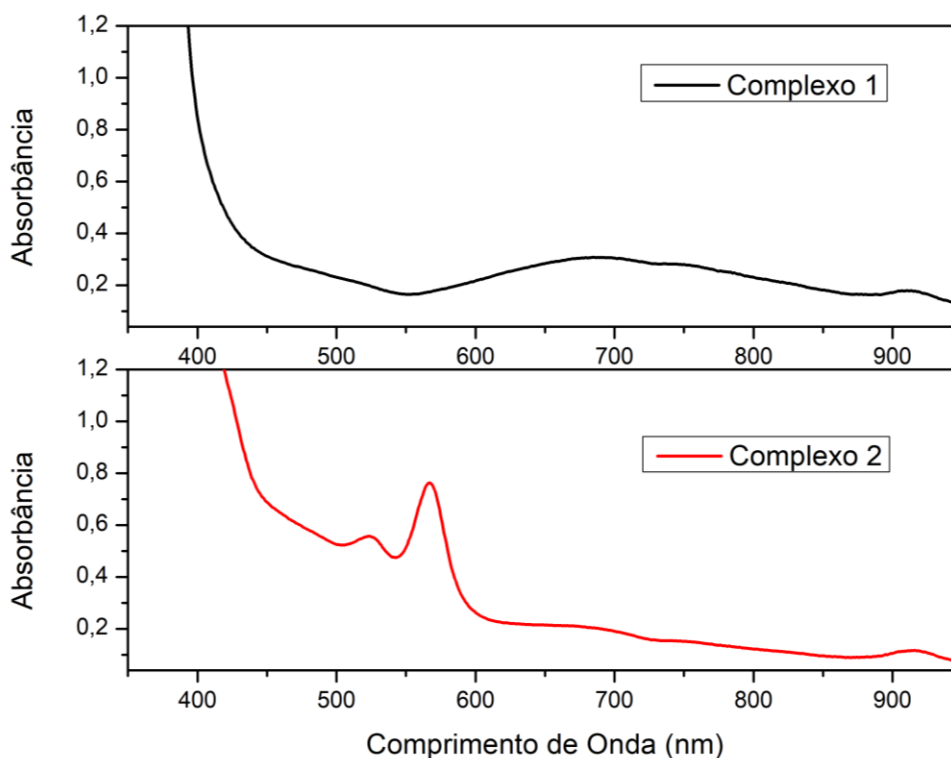
**Fonte: Autoria Própria**

#### 4.1.3 Espectroscopia no UV-Visível

Os espectros no UV-Vis dos complexos foram observados na região entre 400 e 900 nm. Com a influência de um campo ligante na coordenação com o cobre, os orbitais d degenerados sofrem um desdobramento, ocorrendo transições eletrônicas do tipo d-d, que é influenciada pela natureza dos ligantes e pela geometria do centro metálico coordenado. Com isso, espectros eletrônicos de complexos de Cu(II) podem ser estudados para obter-se informações sobre sua geometria e esfera de coordenação. Como complexos de Cu(II) sofrem o efeito Jahn-Teller (H.A. JAHN AND E. TELLER, 1937), os espectros eletrônicos podem apresentar uma transição alargada na região entre 600-750nm, podendo ser uma transição d-d proibida por Laporte, caracterizada por um valor de baixa intensidade do coeficiente de absortividade molar ( $\epsilon$ ) (LEVER, 1984). Geralmente complexos de Cu(II) pentacoordenados apresentam dois tipos de geometria, complexos piramidais de base quadrada apresentam uma banda de alta energia na região do visível com um ombro de baixa energia, já os complexos com geometria bipiramidal trigonal têm uma banda de baixa energia com um ombro de alta energia na região do visível. (LEVER, 1984; UMA *et al.*, 1994)

Os espectros no UV-Vis dos complexos 1 e 2 estão representados na Figura 11.

Figura 11 - Comparação do estudo de absorção dos complexos 1 e 2. [Complexo 1] =  $9,86 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ , [Complexo 2] =  $9,44 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$

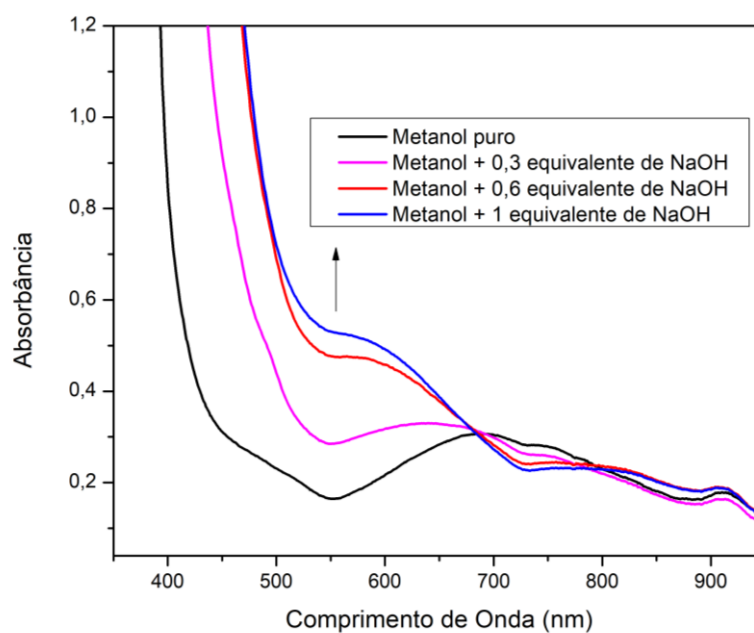


Fonte: Autoria Própria

Os espectros do complexo 1 e 2 apresentam uma banda alargada de baixa intensidade na região de 690 nm ( $\epsilon_{\text{Complexo 1}} = 311,36 \text{ L.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ ;  $\epsilon_{\text{Complexo 2}} = 217,16 \text{ L.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ ), referente a transição d-d. É possível ver um ombro ao lado da banda na região de 690 nm no complexo 1, sendo possível a atribuição de uma geometria piramidal de base quadrada distorcida. Scarpellini e colaboradores reportaram um complexo de Cu(II) pentacoordenado semelhante ao BPMHi, o  $[\text{Cu}(\text{HISMIMI})\text{Cl}_2]$ , com um ligante  $\text{N}_3$ -doador com anéis piridínicos e imidazólicos. A análise espectroscópica deste complexo apresenta uma banda na região de 600-700 nm, muito semelhante ao complexo 1. O composto  $[\text{Cu}(\text{HISMIMI})\text{Cl}_2]$  apresenta uma geometria piramidal de base quadrada levemente distorcida, confirmada por difratometria de raios X, o que nos indica que a geometria encontrada no complexo 1 deve ser a mesma. (SCARPELLINI *et al.*, 2003)

Na região abaixo de 400nm ambos apresentam a bandas do tipo  $\pi$ - $\pi$  e  $n$ - $\pi$ , atribuídas a transições internas do ligante (KARMAKAR *et al.*, 2007). Na Figura 12, está representado um espectro no UV-Vis do complexo 1 com adição de uma solução de NaOH (0,1 M). As principais alterações observadas com a adição da base são a diminuição da banda na região de 690 nm e o aumento da banda na região de 580 nm. Este comportamento pode ser explicado pela formação de uma ligação Cu-OH que gera uma TCLM. Em alguns complexos conhecidos na literatura a presença do ligante hidroxilo pode facilitar a formação de um dímero do tipo  $[(\text{L})\text{Cu}(\mu\text{-OH})_2\text{Cu}(\text{L})]$ . Esta alteração mostrada na Figura 12 **Erro! Fonte de referência não encontrada.** pode ser justificada pela formação de um dímero, mas para comprovar a formação destas espécies, outros experimentos são necessários.

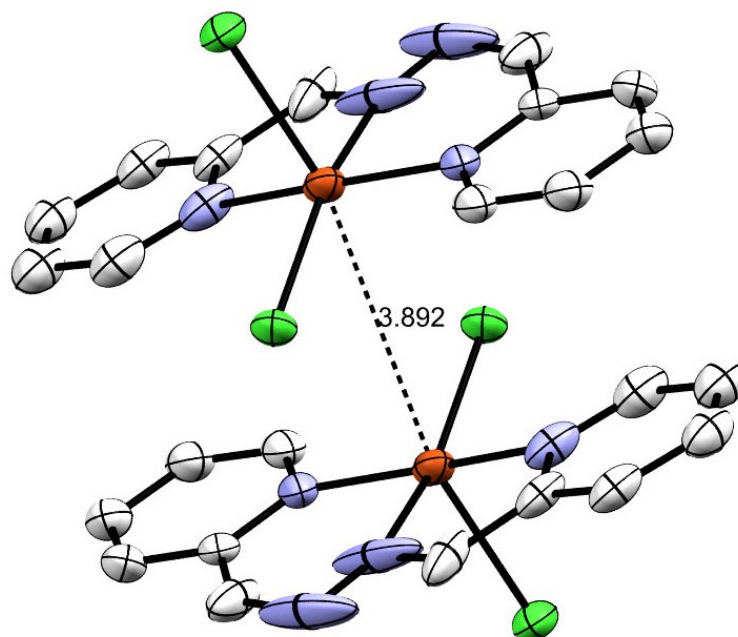
Figura 12 - Estudo de absorção do complexo 1 com uma solução de NaOH (0,1 M).



Fonte: Autoria Própria

Karmakar e colaboradores em seu estudo sobre o  $[\text{Cu}(\text{BPMHi})(\text{Cl}_2)]$ , analisaram por difratometria de raios X a estrutura do complexo, confirmando o que foi visto na espectroscopia no UV-Vis, com uma geometria piramidal de base quadrada penta coordenado, com o alongamento do eixo Z (KARMAKAR *et al.*, 2007), demonstrada na Figura 13.

Figura 13 - Estrutura molecular do complexo 1 descrita por Karmakar e colaboradores



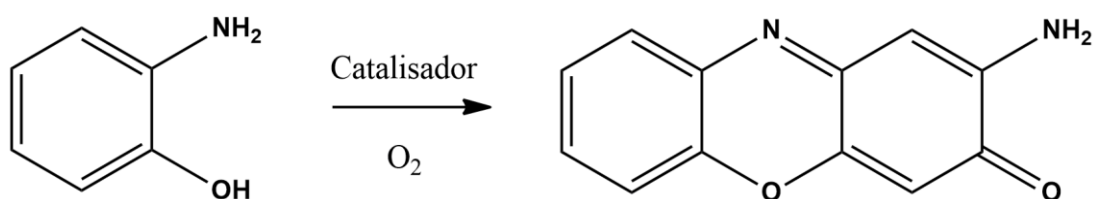
Fonte: Autoria Própria

Com as informações obtidas apenas para o complexo 1 foi possível ter uma noção melhor de sua estrutura, por isso escolhemos este complexo para a realização dos testes de reatividade. O complexo 2 será mais estudado, de modo a se obter mais informações sobre sua estrutura.

#### 4.1.4 Testes de reatividade

Uma forma de estudar a atividade catalítica de complexos em reações redox é o emprego de substratos modelo sob condições de excesso de substrato a uma temperatura constante. Uma reação de oxidação encontrado na literatura (PODDER; MANDAL, 2020) baseado em um bioprocesso é a atividade de oxidação do 2-aminofenol para 2-amino-3-fenoxazinona na presença de  $O_2$ , como mostra a Figura 14.

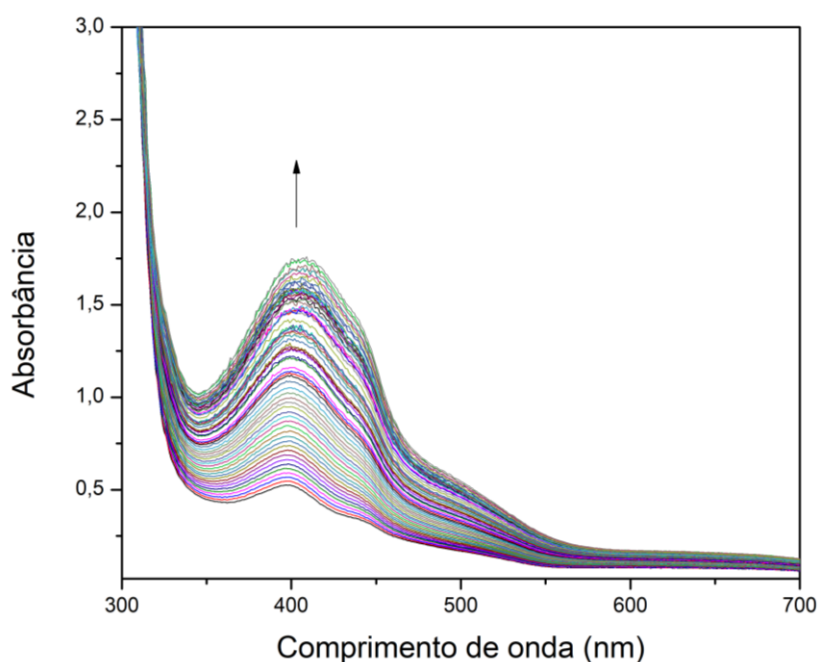
Figura 14 - Modelo de oxidação aeróbica do 2-aminofenol para 2-amino-3-fenoxazinona



Fonte: Autoria Própria

O estudo da reatividade do substrato 2-aminofenol foi realizado com o complexo 1 como catalisador na presença de O<sub>2</sub> em um pH 7,5~8 em etanol como solvente, durante 20 minutos, acompanhado por espectroscopia no UV-Vis, como mostra a Figura 15. A formação da banda cromófora da fenoxazinona é evidenciada em 400 nm (PODDER; MANDAL, 2020; SOHTUN *et al.*, 2019), mostrando que o complexo 1 é ativo para a catálise da conversão de 2-aminofenol para 2-amino-3-fenoxazinona.

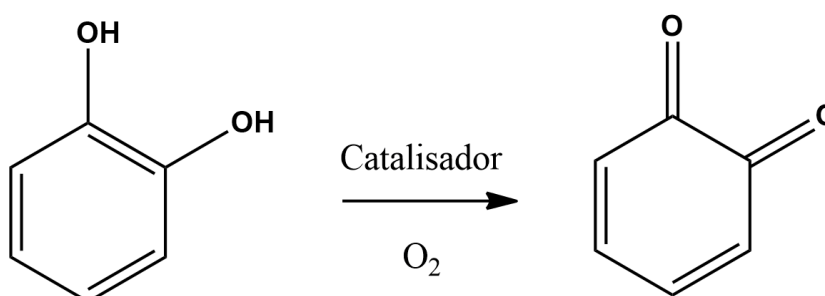
**Figura 15 - Teste de reatividade do complexo 1 com 2-Aminofenol. [Complexo] =  $4,54 \times 10^{-5}$  mol.L<sup>-1</sup>, [Substrato] =  $4,54 \times 10^{-3}$  mol.L<sup>-1</sup>, com saturação de O<sub>2</sub> em etanol**



**Fonte: Autoria Própria**

Outro estudo de reatividade já conhecido da literatura é a oxidação de catecóis para quinonas, como mostra a Figura 16.

**Figura 16 - Modelo de oxidação aeróbica do o-catecol para o-quinona**

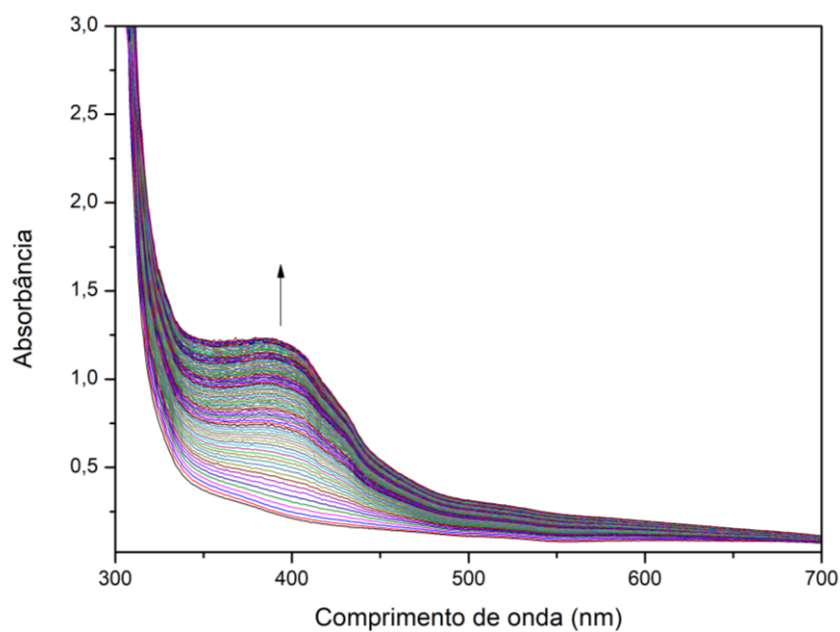


**Fonte: Autoria Própria**

O estudo da reatividade também foi realizado com o complexo 1 como catalisador em meio aeróbico em etanol, com pH 7,5~8, sendo acompanhado por espectroscopia no UV-Vis,

como mostra a Figura 17. A formação da o-quinona também pode ser evidenciada pelo aumento da banda cromófora na região de 400 nm (DAS *et al.*, 2018; NATARAJAN *et al.*, 2019), mostrando que o complexo 1 também é ativo para a reação de oxidação do o-catecol para o-quinona. Com estes testes, o complexo 1 se mostra uma molécula promissora para futuros estudos cinéticos mais detalhados envolvendo reações redox com diferentes substratos.

**Figura 17 - Teste de reatividade do complexo 1 com Catecol. [Complexo] =  $4,54 \times 10^{-5}$ , [Substrato] =  $4,54 \times 10^{-3}$  com saturação de O<sub>2</sub> em etanol.**



**Fonte: Autoria Própria**



## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como principais resultados obtidos neste projeto, o ligante N,N'-bis-(piridinilmetileno)hidrazina foi sintetizado com uma rota alternativa da literatura, e caracterizado por IV, RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C para a síntese de dois complexos, um já conhecido da literatura, o [Cu(BPMHi)(Cl<sub>2</sub>)] e outro inédito, o [Cu(BPMHi)(2H<sub>2</sub>O)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, ambos sintetizados também com modificações da literatura e caracterizados por espectroscopia no infravermelho e UV-Visível.

Os espectros eletrônicos dos complexos mostraram bandas na região de 690 nm e um ombro na região de 700 nm do [Cu(BPMHi)(Cl<sub>2</sub>)]. Este conjunto de bandas pode ser atribuídas a transições do tipo d-d, condizentes com uma geometria piramidal de base quadrada distorcida, comuns para um sistema d<sup>9</sup>, conforme confirmado por dados da literatura.

Os testes de reatividade mostraram-se positivos para o complexo 1, sendo ativo para a catálise tanto do 2-aminofenol para 2-amino-3-fenoxazinona quanto do o-catecol para o-quinona, um comportamento promissor para futuros testes de reações oxirredutivas. Como perspectivas do trabalho, se propõe a continuação da caracterização dos complexos por espectrometria de massa e difratometria de raios X, além de outros testes de reatividade, juntamente com estudos eletroquímicos.

## REFERÊNCIAS

ARULMANI, R. *et al.* Spectral and conformational studies on 3-pyridinealdazine by DFT approach. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, [s. l.], v. 138, p. 660–666, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.12.006>

BORGSTAHL, Gloria E.O.; OBERLEY-DEEGAN, Rebecca E. Superoxide dismutases (SODs) and SOD mimetics. **Antioxidants**, [s. l.], v. 7, n. 11, p. 7–9, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox7110156>

CHANG, Christopher J. Bioinorganic life and neural activity: Toward a chemistry of consciousness? **Accounts of Chemical Research**, [s. l.], v. 50, n. 3, p. 535–538, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00531>

COHEN, Seth M. A Bioinorganic Approach to Fragment-Based Drug Discovery Targeting Metalloenzymes. **Accounts of Chemical Research**, [s. l.], v. 50, n. 8, p. 2007–2016, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00242>

DAS, Kalipada *et al.* Protein binding, DFT/TDDFT calculation and catecholase activity of five coordinated distorted square pyramidal/trigonal bipyramidal Cu(II) complexes. **Polyhedron**, [s. l.], v. 149, n. ii, p. 7–16, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.04.008>

GRAY, Harry B *et al.* 21st century. [s. l.], v. 100, n. 7, 2003.

H.A. JAHN AND E. TELLER. Stability of Polyatomic Molecules in Degenerate Electronic States I-Orbital Degeneracy. **Proc. R. Soc. London**, [s. l.], v. 161, p. 220–235, 1937.

HART, P. John *et al.* A structure-based mechanism for copper-zinc superoxide dismutase. **Biochemistry**, [s. l.], v. 38, n. 7, p. 2167–2178, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/bi982284u>

HOUSECROFT, Catherine E.; SHARPE, Alan E. **Química Inorgânica**. 4. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2013.

HUMPHREYS, Kristi J. *et al.* Galactose oxidase as a model for reactivity at a copper superoxide center. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 131, n. 13, p. 4657–4663, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja807963e>

KARMAKAR, Ruma *et al.* Two new copper(II) complexes with the shortest (N-N) diazine based rigid ligand: Example of unusual tridentate coordination mode. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], v. 826, n. 2–3, p. 75–81, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2006.04.040>

KUAH, Evelyn *et al.* Enzyme Mimics: Advances and Applications. **Chemistry - A European Journal**, [s. l.], v. 22, n. 25, p. 8404–8430, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/chem.201504394>

LEVER, A. B. P. **Inorganic Electronic Spectroscopy**. 2<sup>a</sup>ed. [S. l.: s. n.], 1984.

NATARAJAN, Anitha *et al.* Catecholase activity of mononuclear copper(II) complexes of tridentate 3N ligands in aqueous and aqueous micellar media: Influence of stereoelectronic factors on catalytic activity. **Inorganica Chimica Acta**, [s. l.], v. 485, p. 98–111, 2019.

NELSON, David L.; COX, Michael M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

PODDER, Nirmalya; MANDAL, Sukanta. Aerobic oxidation of 2-aminophenol catalysed by a series of mononuclear copper( ii ) complexes: phenoxazinone synthase-like activity and mechanistic study . **New Journal of Chemistry**, [s. l.], v. 44, n. 29, p. 12793–12805, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/d0nj02558e>

PRIGGE, Sean T. *et al.* Dioxygen Binds End-On to Mononuclear Copper in a Precatalytic Enzyme Complex. **Science**, [s. l.], v. 304, n. 5672, p. 864–867, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1094583>

PUCHOŇOVÁ, Miroslava *et al.* Synthesis, spectral, magnetic properties, electrochemical evaluation and SOD mimetic activity of four mixed-ligand Cu(II) complexes. **Inorganica Chimica Acta**, [s. l.], v. 455, p. 298–306, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2016.10.034>

QIAN, Jing *et al.* Synthesis, crystal structure, spectroscopy, and nuclease activity of copper(II) complexes containing N,N-bis(2-pyridylmethyl)amine ligand. **Journal of Coordination Chemistry**, [s. l.], v. 64, n. 11, p. 1991–2001, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00958972.2011.585643>

RAMADAN, Abd El Motaleb M. Syntheses and characterization of new tetraazamacrocyclic copper(II) complexes as a dual functional mimic enzyme (catalase and superoxide dismutase).

**Journal of Coordination Chemistry**, [s. l.], v. 65, n. 8, p. 1417–1433, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00958972.2012.673719>

ROAT-MALONE, Rosette M. **Bioinorganic Chemistry : A Short Course**. Hoboken: John Wiley & Sons, 2002.

ROGERS, Melanie S. *et al.* The stacking tryptophan of galactose oxidase: A second-coordination sphere residue that has profound effects on tyrosyl radical behavior and enzyme catalysis. **Biochemistry**, [s. l.], v. 46, n. 15, p. 4606–4618, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/bi062139d>

SCARPELLINI, Marciela *et al.* Phosphate Diester Hydrolysis and DNA Damage Promoted by New *cis*-Aqua/Hydroxy Copper(II) Complexes Containing Tridentate Imidazole-rich Ligands. **Inorganic Chemistry**, [s. l.], v. 42, n. 25, p. 8353–8365, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ic026277c>

SOARES, Anna Paula. Structure and mechanism of copper, zinc superoxide dismutase. **Journal of Chemical Information and Modeling**, [s. l.], v. 53, n. 9, p. 1689–1699, 2013.

SOHTUN, Winaki P. *et al.* New class of tridentate 3N ligands and copper(II) complexes: A model for type-2 copper site of phenoxazinone synthase. **Inorganic Chemistry Communications**, [s. l.], v. 110, n. August, p. 107608, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2019.107608>

STRANGE, Richard W. *et al.* Variable metallation of human superoxide dismutase: Atomic resolution crystal structures of Cu-Zn, Zn-Zn and as-isolated wild-type enzymes. **Journal of Molecular Biology**, [s. l.], v. 356, n. 5, p. 1152–1162, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2005.11.081>

THOMAS, Fabrice. **Metal Coordinated Phenoxy Radicals**. [S. l.: s. n.], 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/9780470666975.ch8>

TORRES CASTILLO, Nora E. *et al.* Enzyme mimics in-focus: Redefining the catalytic attributes of artificial enzymes for renewable energy production. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 179, p. 80–89, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.03.002>

UMA, Rajendran *et al.* Copper(II) complexes of novel tripodal ligands containing phenolate and benzimidazole/pyridine pendants: Synthesis, structure, spectra and electrochemical

behaviour. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, [s. l.], n. 8, p. 1219–1226, 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/DT9940001219>

VIGANOR, Livia *et al.* The Antibacterial Activity of Metal Complexes Containing 1,10-phenanthroline: Potential as Alternative Therapeutics in the Era of Antibiotic Resistance. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 17, n. 11, p. 1280–1302, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1568026616666161003143333>

WELLER, Mark. **Química Inorgânica**. 6. ed. Porto Alegre: Bookman, 2017.

WHITTAKER, James W. Free radical catalysis by galactose oxidase. **Chemical Reviews**, [s. l.], v. 103, n. 6, p. 2347–2363, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/cr020425z>

YANG, Yong Sheng *et al.* Syntheses, structures, and spectroscopic properties of copper(II) and cobalt(III) complexes containing 1,4,7-tribenzyl-1,4,7-triazacyclononane ligand. **Journal of Coordination Chemistry**, [s. l.], v. 60, n. 15, p. 1681–1690, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00958970601108067>