

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS MATEMÁTICAS E DA NATUREZA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÂNICA



Henrique Castro Lopes Soares

**Investigação Estrutural de um Complexo de Cobre(I) em  
Solução por Métodos Espectroscópicos**

Rio de Janeiro

2024

Henrique Castro Lopes Soares

**Investigação Estrutural de um Complexo de Cobre(I) em  
Solução por Métodos Espectroscópicos**

Projeto final de curso apresentado ao corpo docente do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Químico com Atribuições Tecnológicas

Orientadora: Marciela Scarpellini

Rio de Janeiro

2024

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer aos meus orientadores Marciela e Faria por terem sido meus pais acadêmicos, me ensinando, ajudando no meu crescimento e auxiliando em toda a pesquisa que fizemos ao longo desses anos. Permitindo que eu aprendesse e me apaixonasse cada vez mais pela área que decidi seguir.

Gostaria de agradecer a todos os grandes professores que tive durante essa trajetória, Thiago Cardozo, Marcio Contrucci, Michelle Rezende, Rafael Cassaro, Fernanda Veronesi, Elisa Cavalcanti, Denise Freire, Paula Aguiar, Ricardo Sposina, Nadia Comerlato, Roberto Salgado, Sebastián Bello e Rodrigo Silveira; que me ajudaram a construir o meu conhecimento, permitindo que eu chegasse aonde estou. Também quero agradecer ao professor Alviclér Magalhães e ao Vinícius por toda a ajuda e as análises feitas para esse projeto.

Gostaria de agradecer aos meus amigos e companheiros de faculdade Gabriel, Larissa, Pérola e Rayane por todo o companheirismo e ajuda vocês me deram durante esses anos. Desde as dúvidas mais básicas até todo o suporte que vocês me proporcionaram em todas as matérias que fizemos juntos.

Gostaria de agradecer aos meus amigos de laboratório, Camilla, Carol, Léo, Marcos e Matheus, por tornarem todos os momentos que passamos juntos mais leves, tranquilos e divertidos. E gostaria de agradecer especialmente ao Marcos e Matheus por todo o suporte que vocês me deram nesse trabalho, desde a etapa inicial até a finalização do texto.

Quero agradecer aos meus grandes amigos, Yara, Tiago, Nanda, Rico, Dani, Henrique, Amanda, Rafa e Anna por sempre proporcionarem em todos esses anos momentos divertidos e por trazerem tranquilidade e boas lembranças até nos momentos mais difíceis.

Gostaria de agradecer à minha família por todo apoio dado ao longo de toda a minha vida, por promover e gerar uma curiosidade pelo mundo desde cedo, que me levou a escolher o caminho que hoje sigo. Aos meus pais por sempre apoiarem as minhas escolhas e por tornar meus sonhos possíveis. Ao

meu irmão Daniel e aos meus primos Tiago e Fernanda por direcionarem toda a minha curiosidade que tenho do mundo para a ciência.

Gostaria de agradecer especialmente à Isabella por sempre me dar apoio, forças, carinho, amor e tudo que eu sempre precisei. Obrigado por me aturar, me ouvir, por me fazer sorrir todos os dias. Muito obrigado pelos momentos incríveis que passamos juntos, sem você nada disso seria possível. Quero estar sempre ao seu lado.

E quero agradecer e dedicar esse texto a uma das pessoas mais importantes em todo o meu crescimento... minha vó Elaine. Você foi a pessoa mais sábia e bondosa que eu conheci em toda a minha vida. Obrigado por tudo que você me ensinou, por todos os momentos que passamos juntos, e por ter me dado todo o apoio em cada decisão que tomei em minha vida. Você sempre será o meu molde e inspiração, para crescer e me tornar uma pessoa melhor. Sempre vou sentir sua falta!

## Lista de Ilustrações

**Figura 1.** Ligação do O<sub>2</sub> ao átomo de Fe no complexo heme (HUANG, 2018).

**Figura 2. (a)** Estrutura do sítio ativo da transferase (CASTRO, 2021).

**Figura 2. (b)** Clusters de Fe – S presentes na nitrogenase (RAPSON, 2022).

**Figura 3. (a)** Coordenação do zinco em uma β-lactamase (TOOKE, 2019).

**Figura 3. (b)** Estrutura de um ZNF, mostrando a coordenação do zinco (CASSANDRI, 2017).

**Figura 4:** Coordenação do cobre (II) no sítio ativo da Tirosinase (ISMAYA, 2011).

**Figura 5:** Reação de formação do superóxido na galactose oxidase (KIM, 2023).

**Figura 6:** Reação de formação do superóxido na galactose oxidase (KIM, 2023).

**Figura 7:** Estrutura do ligante bmimapy e do complexo [Cu(bmimapy)(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

**Figura 8:** Espectro eletrônico do ligante bmimapy (1,0 × 10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup>) e do complexo [Cu(bmimapy)(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (1,0 × 10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup>) em acetonitrila.

**Figura 9:** Espectro eletrônico da solução de [Cu<sup>I</sup>(bmimapy)(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>] após a adição de O<sub>2</sub>.

**Figura 10:** Alteração no espectro eletrônico da solução de [Cu(bmimapy)(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> com a adição de O<sub>2</sub>.

**Figura 11:** Espectro eletrônico da oxidação do complexo [Cu(bmimapy)(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> ao longo do tempo.

**Figura 12:** Curva Absorvância *versus* Tempo para a reação de oxidação do [Cu(bmimapy)(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

**Figura 13:** Estrutura do ligante bmimapy com os átomos de hidrogênio identificados.

**Figura 14:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do bmimapy em CD<sub>3</sub>CN.

**Figura 15:** Estrutura do complexo [Cu(bmimapy)(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> com os átomos de hidrogênio identificados.

**Figura 16:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$  em  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

**Figura 17:** Soluções dos complexos  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$  e  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$ .

**Figura 18:** Sinais dos hidrogênios  $\text{H}_a$ ,  $\text{H}_b$ ,  $\text{H}_c$  e  $\text{H}_d$  no RMN de  $^1\text{H}$  do  $\text{bmimapy}$  e do  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$ .

**Figura 19:** Sinais dos hidrogênios  $\text{H}_e$ ,  $\text{H}_f$ ,  $\text{H}_g$ ,  $\text{H}_h$ ,  $\text{H}_i$  e  $\text{H}_j$  no RMN de  $^1\text{H}$  do  $\text{bmimapy}$  e do  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$ .

**Figura 20:** Sinais da acetonitrila Livre e Complexada no RMN de  $^1\text{H}$  do  $\text{bmimapy}$  e do  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$ .

**Figura 21:** Estrutura do complexo  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$  com os átomos de hidrogênio identificados.

**Figura 22:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$  em  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

## Lista de Tabelas e Esquemas

**Tabela 1.** Lista de Classificação de Enzimas (NELSON, 2014).

**Tabela 2:** Valores de  $V_0$  da oxidação de complexos contendo  $\text{Cu}^+$ .

**Tabela 3:** Dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante bmimapy e do complexo  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$ .

**Esquema 1:** Reação de formação do complexo  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{ClO}_4$

## Lista de Abreviações e Símbolos

ATP – Adenosina Trifosfato

bmimapy – bis(1-metilimidazol-2-il)metil(2-(piridil-2-il)etil)amina

CD<sub>3</sub>CN – Acetonitrila Deuterada

CH<sub>3</sub>CN – Acetonitrila

CH<sub>3</sub>OH – Metanol

ClO<sub>4</sub> – Perclorato

Cu<sub>2</sub>O – Óxido de Cobre (I)

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

GO – Galactose Oxidase

HClO<sub>4</sub> – Ácido Perclórico

LABRMN – Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear de Líquidos

LDCB – Laboratório de Desenvolvimento de Compostos Bioinorgânicos

M – Metal

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

RNA – Ácido Ribonucleico

SOD – Superóxido Dismutase

TCLM – Banda de Transferência de Carga Ligante-Metal

UV-Vis – Ultravioleta-Visível

V<sub>0</sub> – Velocidade Inicial

ZNF – Zinc Fingers

δ – Deslocamento Químico

ε – Absortividade Molar

J – Constante de Acoplamento

## Sumário

Lista de Ilustrações.....	4
Lista de Tabelas e Esquemas.....	6
Lista de Abreviações e Símbolos.....	7
Sumário.....	8
1. Introdução.....	10
1.1 Química Bioinorgânica.....	10
1.2 Metaloenzimas.....	11
1.3 Metais no Meio Biológico.....	13
1.3.1 Função dos Macrominerais.....	13
1.3.2 Função dos Elementos Traço e Ultratraço.....	14
1.3.2.1 Ferro.....	15
1.3.2.2 Zinco.....	16
1.3.2.3 Cobre.....	17
1.4 Complexos Biomiméticos.....	19
2. Objetivo.....	21
3. Procedimento Experimental.....	22
3.1 Materiais.....	22
3.2 Síntese do Complexo $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{ClO}_4$ .....	22
3.3 Espectroscopia Eletrônica na Região do UV-Vis.....	23
3.3.1 Reações de Complexação e Oxidação.....	23
3.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	24
4. Resultados e Discussão.....	24
4.1 Espectroscopia Eletrônica na Região do UV-Vis.....	24

<b>4.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....</b>	<b>29</b>
<b>4.2.1 RMN de <sup>1</sup>H do bmimapy.....</b>	<b>29</b>
<b>4.2.2 RMN de <sup>1</sup>H do [Cu(bmimapy)(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.....</b>	<b>31</b>
<b>4.2.3 RMN de <sup>1</sup>H do [Cu(bmimapy)(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>.....</b>	<b>39</b>
<b>5. Conclusões.....</b>	<b>42</b>
<b>6. Perspectivas.....</b>	<b>43</b>
<b>7. Referências Bibliográficas.....</b>	<b>44</b>

# 1. Introdução

## 1.1 Química Bioinorgânica

A química bioinorgânica é uma área que conecta a química inorgânica e a bioquímica, e tem como objetivo principal a descrição das interações de metais e outras espécies inorgânicas com o meio biológico, visando entender como a presença dessas espécies atua nos seres vivos, garantido ou inibindo o funcionamento das células daquele organismo (LIPPARD, 1994).

Para compreender e, eventualmente, emular a complexa interação de metais e o meio biológico, a química bioinorgânica se utiliza de diversas áreas da química, como a química de coordenação, para a descrição direta dos complexos formados entre metais e biomoléculas; a bioquímica estrutural e metabólica, para a descrição dos efeitos gerados pela presença ou ausência de determinadas espécies inorgânicas no meio biológico; as sínteses orgânica e inorgânica, para a preparação de biomiméticos e análogos de substâncias bioativas; os métodos físicos de análise, como difração de raios X, espectroscopia paramagnética eletrônica e ressonância magnética nuclear, para a elucidação estrutural de complexos gerados pela interação de íons metálicos e biomoléculas; e, por fim, métodos computacionais e química teórica, afim de descrever estruturas moleculares, eletrônicas, mecanismos e dinâmicas de macromoléculas. Neste sentido, a química bioinorgânica se mostra extremamente multidisciplinar, utilizando conhecimentos e técnicas vistas em diversas áreas da química (DANIEL, 2003; PADILHA, 2022; ROAT-MALONE, 2002; VAN ELDIK, 2005).

A bioinorgânica pode ter duas abordagens com relação ao sistema a ser estudado. A primeira é o estudo da ocorrência natural de metais nos seres vivos, tentando entender o papel que eles desempenham. Isso leva em conta como cada metal está participando dos processos bioquímicos em um organismo, o motivo de um elemento específico estar presente na estrutura ou fisiologia dos seres vivos e quais são os metabolismos e mecanismos regulatórios que aquele sistema apresenta para controlar a concentração e disponibilidade de compostos inorgânicos no meio (FARRER, 2003; LIPPARD, 1994).

A segunda abordagem é entender como a introdução de metais ou outros compostos inorgânicos pode alterar o meio em que foram inseridos, e quais consequências a presença destas espécies trazem para este organismo. Esta abordagem pode ter diversas aplicações como o desenvolvimento de metalofármacos, ou o entendimento do mecanismo de intoxicações por metal, auxiliando a remediação de organismos ou ambientes afetados (LIPPARD, 1994; REEDIJK, 2013).

## **1.2 Metaloenzimas**

Com o intuito de manter o meio biológico em funcionamento, dentro das células de cada ser vivo, ocorrem inúmeras reações, que visam manter a homeostase do organismo, garantindo sua sobrevivência. Grande parte das reações ocorrem em vias metabólicas complexas, com diversas etapas sequenciais, visando gerar produtos mais ou menos complexos, a depender da necessidade do meio celular naquele momento (KAUL, 2012; NELSON, 2014).

Para que a maioria destas reações aconteça, se faz necessária a presença de enzimas para mediar todo o processo. Estas reações podem possuir diferentes complicações: uma velocidade de reação baixa; apresentar algum estereoiimpedimento no substrato, dificultando a formação do produto; gerar produtos termodinamicamente desfavorecidos ou sem estereoseletividade. Como solução para estes problemas, ocorreu através da evolução, ao longo de milhões de anos, o desenvolvimento de enzimas, macromoléculas que atuam como catalisadores naturais, presentes em todas as células, permitindo que reações químicas aconteçam com alta eficiência e seletividade em meio biológico (BERG, 2014; CUESTA, 2015).

A maior parte das enzimas conhecidas são proteínas, possuintes de uma região onde ocorre a catálise, chamada sítio ativo. A catálise pode ocorrer de diversas formas neste ambiente, e a maneira que ocorre é dependente tanto do substrato quanto da enzima. Apesar de muitas enzimas terem seu sítio ativo definido apenas por resíduos de seus aminoácidos constituintes, outras enzimas necessitam de um grupo adicional localizado nesta região, chamado cofator (BERG, 2014; NELSON, 2014).

Esse cofator pode ser composto de moléculas orgânicas derivadas de vitaminas, conhecidas como coenzimas, ou pode ser composto por cátions metálicos que se coordenam com os resíduos de aminoácidos. Aproximadamente metade das enzimas conhecidas precisam de um cofator metálico para realizar sua atividade biológica. Aquelas que necessitam de metais são chamadas de metaloenzimas (BELLOTTI, 2023; NELSON, 2014).

Os metais, quando estão associados à metaloproteínas, podem exercer três funções principais: participar no transporte de oxigênio, em reações de transferência de elétrons e em papéis estruturais. Quando estão presentes em metaloenzimas, o mais comum é estarem participando em reações de transferência de elétrons. Isto se dá pela variedade de estados de oxidação que os metais, sobretudo os de transição, são capazes de assumir, permitindo-os doar e receber elétrons de forma facilitada. A grande variedade de geometrias moleculares geradas pela coordenação dos metais com resíduos de aminoácidos e outras moléculas presente em meio biológico, também é um importante determinante na diversidade de substratos em que as metaloenzimas podem agir sobre. Também é possível que os metais presentes estejam desempenhando um papel estrutural nas enzimas, unindo os grupos laterais de aminoácidos. Isso faz com que ele possibilite a criação de uma conformação específica na enzima, favorecendo a catálise (LIPPARD, 1994).

As enzimas normalmente são classificadas pelas funções que elas exercem, ou seja, pelo tipo de reação que elas catalisam. Essas são normalmente divididas em seis grupos, mostrados na Tabela 1 (NELSON, 2014).

Nº da Classe	Nome da Classe	Tipo de Reação Catalisada
1	Oxidoredutases	Reações de Transferência de Elétrons
2	Transferases	Reações de Transferência de Grupos
3	Hidrolases	Reações de Hidrólise
4	Liasas	Clivagem de Ligações
5	Isomerases	Transferência de Grupos Dentro da Própria Molécula
6	Ligases	Formação de Ligações

**Tabela 1:** Lista de Classificação de Enzimas (NELSON, 2014).

### **1.3 Metais no Meio biológico**

Os elementos químicos essenciais para qualquer forma de vida normalmente são divididos em quatro grupos principais: elementos majoritários, macrominerais, elementos traço e elementos ultratraço. Os elementos majoritários são hidrogênio, carbono, oxigênio, nitrogênio, fósforo e enxofre. Eles compõem mais de 80% da massa dos seres vivos e estão presentes principalmente na forma de biomoléculas orgânicas e água (BERTINI, 2007; ROAT-MALONE, 2002).

Os metais só aparecem nos três grupos de menor ocorrência, estando em quantidades inferiores a 0,1% da massa do organismo. No entanto, apresentam funções indispensáveis a qualquer ser vivo mesmo estando em pequenas quantidades (BERTINI, 2007; ROAT-MALONE, 2002).

#### **1.3.1 Função dos Macrominerais**

Os metais presentes em maior quantidade nos organismos são os metais alcalinos e alcalino-terrosos que compõem o grupo dos macrominerais, como sódio, potássio, cálcio e magnésio (ROAT-MALONE, 2002).

O sódio e o potássio estão associados a diversos processos no meio biológico, tais como o transporte de líquidos através do balanço osmótico dos íons  $K^+$  e  $Na^+$ , o funcionamento muscular a partir da enzima  $Na^+, K^+ - ATPase$ , o auxílio na solubilização de enzimas e a emissão de impulsos elétricos no sistema nervoso de animais e plantas. Além disso, eles podem estar ligados ao funcionamento de enzimas, como cofatores ou estando presentes em sítios alostéricos. Eles têm um papel extremamente importante por serem menores se comparados a outros metais, podendo ser facilmente transportados através de membranas, proteínas e em solução. Ademais, por serem espécies carregadas, o  $Na^+$  e o  $K^+$  também auxiliam na condutividade eletrolítica necessária em alguns processos biológicos. Pelo fato destes elementos serem importantes em diversas funções, os organismos necessitam de um alto consumo para que eles se encontrem em maior concentração se comparado com outros metais (CLAUSEN, 2013; MAATHUIS, 1999; PAGE, 2006; VASILETS, 1993).

O magnésio é um íon que possui características singulares quando comparado com outros íons metálicos do tipo  $M^{2+}$  presentes no meio biológico, já que possui um raio atômico pequeno em relação ao tamanho do seu núcleo, que é maior para os íons  $Zn^{2+}$  e  $Ca^{2+}$  e, com isso, consegue estar presentes em vacâncias ou ligados a estruturas de algumas biomoléculas. Ao serem solvatados, os íons  $Mg^{2+}$  normalmente se coordenam com seis moléculas de água numa geometria octaédrica, o que confere a ele uma estabilidade muito maior em meio aquoso, especialmente quando comparado a seus congêneres,  $Ca^{2+}$  e  $Ba^{2+}$ . Esses dois átomos possuem menor afinidade por ligantes oxigenados, e dessa forma normalmente estão coordenados com apenas uma ou duas moléculas de água. Além disso, o cátion  $Mg^{2+}$  apresenta uma alta afinidade por ligantes doadores oxigenados, estando frequentemente ligado a grupos bastante comuns em biomoléculas como fosfatos, carboxilatos e enolatos (PASTERNAK, 2010; WOLF, 2003).

Sendo assim, o magnésio normalmente aparece ligado a ácidos nucléicos, balanceando as cargas negativas dos fosfatos e presente em enzimas que trabalham diretamente nas fitas de DNA e RNA, como a endonuclease, topoisomerase II, polimerase I e ribonuclease H. Portanto, o magnésio se mostra o cátion intranuclear mais relevante nas células, por permitir que os processos relacionados à transmissão da informação gênica aconteçam. No entanto, a função biológica mais conhecida do magnésio é sua presença na molécula da clorofila em plantas e algas, onde se encontra coordenado a um derivado do macrociclo clorina, e se torna um sítio importante para que a reação de fotossíntese aconteça, produzindo energia e oxigênio. (MAUZERALL, 1976; PASTERNAK, 2010; WOLF, 2003).

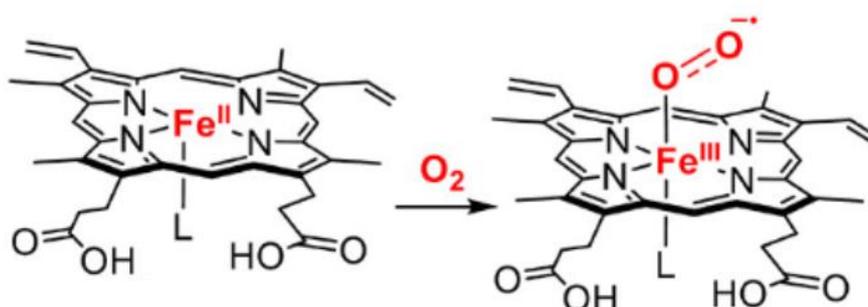
### **1.3.2 Função dos Elementos Traço e Ultratraço**

Os metais de transição só estão presentes no meio biológico na quantidade de traço e ultratraço. Eles aparecem majoritariamente ligados às metaloproteínas, e são raramente encontrados em outras regiões dos organismos. Estes metais se apresentam como cofatores em metaloenzimas participando de reações de transferência de elétrons, transferência de átomos

ou grupos, reações ácido-base ou de maneira estrutural, garantindo que as enzimas estejam em uma conformação ideal para realizar a catálise do substrato específico. Os metais de transição que aparecem com maior frequência em uma grande variedade de organismos são: zinco, ferro, cobre, manganês, cobalto, vanádio, cromo e níquel. Dentre estes, os três primeiros são os mais comuns e de maior relevância. A presença destes metais no meio biológico é dependente tanto das características de cada um deles, quanto da disponibilidade deste elemento no ambiente em que cada organismo está presente (BERTINI, 2007; LIPPARD, 1994).

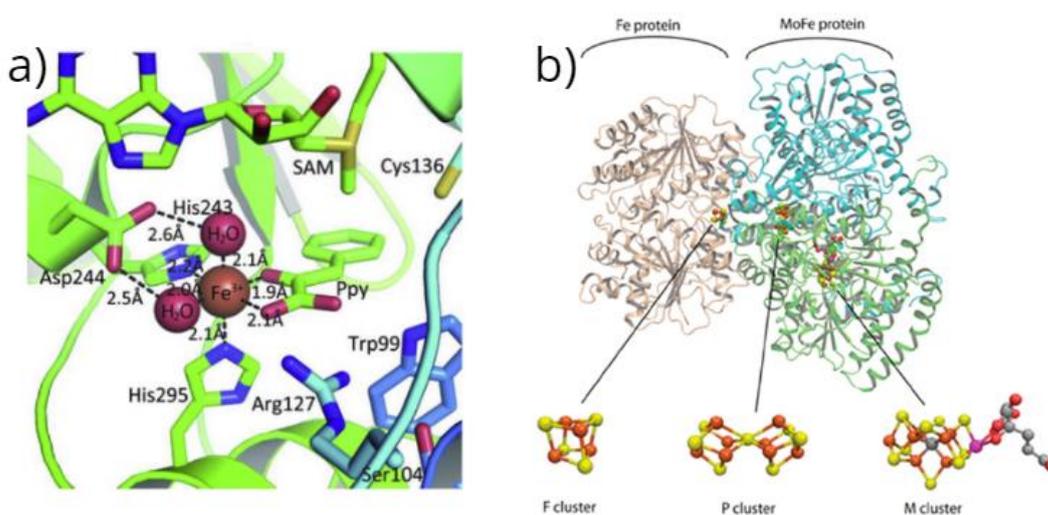
### 1.3.2.1 Ferro

O ferro é o metal de transição mais abundante no meio biológico, participando principalmente no transporte de oxigênio e realizando reações de transferência de elétrons em metaloenzimas. Quando ele está associado às metaloproteínas responsáveis pelo transporte de oxigênio, como a hemoglobina e a mioglobina, ele se coordena à macrociclos porfirínicos presentes neste tipo de proteína em uma geometria piramidal de base quadrada, formando o complexo heme. Tal geometria deixa o metal coordenativamente insaturado, permitindo que o mesmo interaja com outras moléculas potencialmente coordenantes, como o oxigênio molecular (Figura 1). Em proteínas como a hemocianina e a hemeritrina, o ferro se liga em diferentes geometrias, mas executa a mesma função. As metaloproteínas que contêm a ligação Fe – O fazem o papel de transporte, permitindo que o oxigênio ligado seja levado até um sítio onde ele seja necessário (HUANG, 2018; LIPPARD, 1994; ROAT-MALONE, 2002).



**Figura 1:** Ligação do O<sub>2</sub> ao átomo de Fe no complexo heme (HUANG, 2018).

Quando associado à metaloenzimas, o ferro faz o papel do cofator, catalisando reações de transferência de elétrons. O ferro normalmente se apresenta nos estados formais de oxidação  $\text{Fe}^{2+}$  e  $\text{Fe}^{3+}$ , facilmente interconversíveis, tornando-o um excelente cofator em reações de oxirredução. Quando executa este papel de catalisador, o ferro pode estar coordenado diretamente à resíduos de aminoácidos, como nas transferases e fosfatases (Figura 2a) ou em *clusters* de Fe – S, como nas nitrogenases (Figura 2b). Em ambos os casos ele desempenha a mesma função.

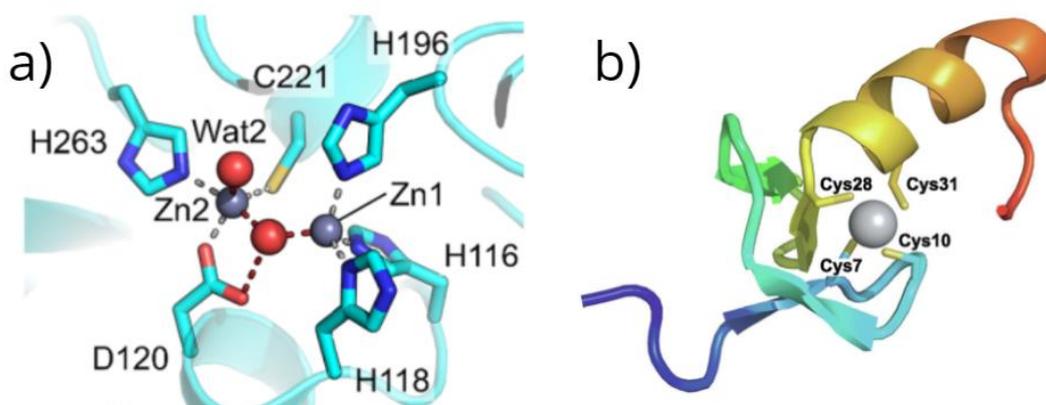


**Figura 2:** (a) Estrutura do sítio ativo da transferase (CASTRO, 2021). (b) Clusters de Fe – S presentes na nitrogenase (RAPSON, 2022).

### 1.3.2.2 Zinco

O zinco possui extrema relevância bioquímica por estar presente em todas as seis classes de enzima, em mais de 300 metaloenzimas diferentes. O zinco pode realizar tanto a função estrutural, permitindo que as enzimas estejam em sua conformação ideal para realizar o processo catalítico, quanto sendo o cofator enzimático, participando diretamente da reação. Por ser um metal de transição com o orbital  $d^{10}$  completo, ele atua somente como um ácido de Lewis em reações ácido-base; essa estabilidade eletrônica faz com que ele não consiga participar de reações de transferência de elétrons. Além disso, por ter a energia de estabilização do campo ligante igual a zero, ele não possui uma

geometria que seja mais estável que outras. Isto permite que ele esteja coordenado em diferentes geometrias que favoreçam a aproximação do substrato ou uma conformação ideal para a enzima. Ele é mais comumente encontrado tetra- e pentacoordenado em proteínas como: as fosfatases ácidas púrpuras, as  $\beta$ -lactamases (Figura 3a), os zinc-fingers (ZNF) (Figura 3b) ou as hidrolases. Além disso, possui uma toxicidade baixa se comparado com outros metais de transição. Complexos de zinco com ação antitumoral e inibitória de enzimas já foram descritos e, portanto, é um metal bastante explorado para o desenvolvimento de metalofármacos (CASSANDRI, 2017; KEITH, 2000; MIESSLER, 2014; RUIRONG, 2020; TAMILSELVI, 2008).

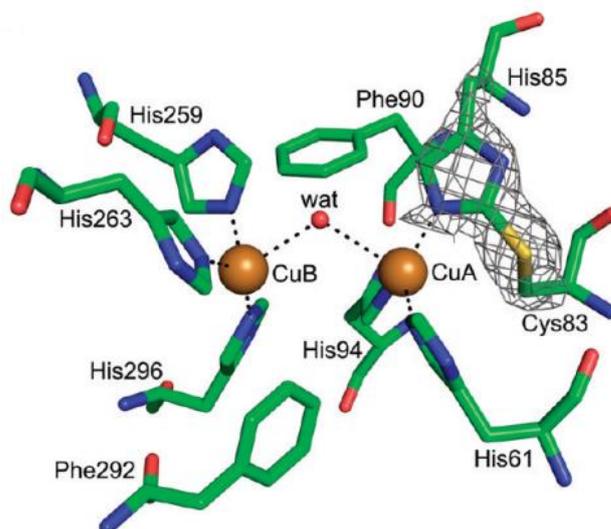


**Figura 3:** (a) Coordenação do zinco em uma  $\beta$ -lactamase (TOOKE, 2019). (b) Estrutura de um ZNF, mostrando a coordenação do zinco (CASSANDRI, 2017).

### 1.3.2.3 Cobre

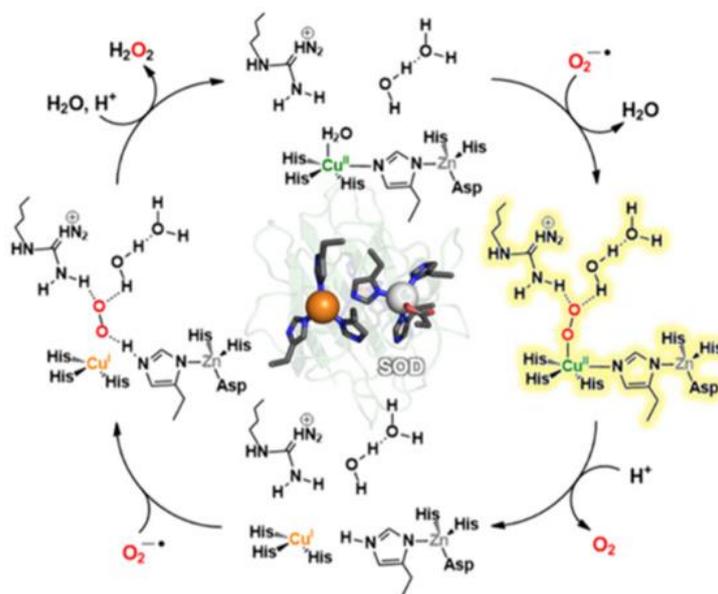
O cobre, assim como o ferro, está presente majoritariamente em metaloenzimas catalisando reações de transferência de elétrons, principalmente reações de oxidação, como em diversas oxidases (catecol-oxidase, ascorbato-oxidase ou amino-oxidase). Isto ocorre devido ao cobre possuir dois estados de oxidação formais mais comuns no meio biológico,  $\text{Cu}^+$  e  $\text{Cu}^{2+}$ , facilmente interconvertíveis. No entanto, a maioria das metaloenzimas de cobre possuem o  $\text{Cu}^{2+}$  em seu sítio ativo, e frequentemente ligado a resíduos de histidina, como exemplificado na Figura 4. No entanto, podem possuir ligantes contendo átomos de enxofre, como resíduos de cisteína, capazes de estabilizar o centro metálico

Cu<sup>+</sup> durante reações de oxirredução, já que segundo a classificação de Pearson, o íon Cu<sup>+</sup> é um ácido macio e interage fortemente com uma base macia, como os átomos de enxofre (GERZ, 2021; ROAT-MALONE, 2002).



**Figura 4:** Coordenação do cobre(II) no sítio ativo da Tirosinase (ISMAYA, 2011).

Por mais que a presença do enxofre no sítio ativo de metaloenzimas ajude na estabilidade do centro metálico Cu<sup>+</sup>, ela tem a função de manter o cobre nesse estado de oxidação por um curto período enquanto a catálise ocorre. Dessa forma, o cobre estará majoritariamente na forma Cu<sup>2+</sup> nas metaloenzimas. Esta dificuldade de estabilização se dá pois os ambientes mais comuns para a coordenação do Cu<sup>+</sup> são desfavoráveis para esse estado de oxidação, pelo fato de o meio biológico ser normalmente rico em oxigênio. Algumas enzimas em que se pode encontrar o Cu<sup>+</sup> durante a catálise são a superóxido dismutase (SOD) e a galactose oxidase (GO). A SOD possui dois núcleos metálicos onde um deles é um átomo de zinco que possui um papel estrutural, não participando diretamente da catálise; o outro é um átomo de cobre que é o responsável pela reação de transferência de elétrons. Esse átomo de cobre se encontra no estado de oxidação +2 no estado nativo da metaloenzima, mas durante a catálise ele é reduzido e fica no estado Cu<sup>+</sup> durante um tempo até ele transferir um elétron para a molécula de O<sub>2</sub>, como visto na Figura 5. A GO também passa por um momento em que o seu núcleo metálico está no estado Cu<sup>+</sup>, e esse metal participa na produção do superóxido, a partir da redução do O<sub>2</sub>, como observado na Figura 6 (GERZ, 2021; KIM, 2023; ROAT-MALONE, 2002).



**Figura 5:** Reação de formação do superóxido na SOD (KIM, 2023).



**Figura 6:** Reação de formação do superóxido na GO (KIM, 2023).

## 1.4 Complexos Biomiméticos

Através da evolução, estruturas extremamente complexas foram selecionadas, para exercer diferentes tipos de funções, permitindo que os seres vivos prosperem em vários ambientes e sob as mais diversas condições. A evolução fez com que as células desenvolvessem mecanismos altamente eficientes para garantir a homeostase com o mínimo gasto de energia. Somado a isso, a variação de metabolismo de cada espécie fez com que surgisse uma enorme variedade de biomoléculas e metabólitos com diferentes características, funções e estruturas (MADIGAN, 2016).

Com isso, diversas áreas da ciência, como a nanotecnologia, engenharia e química, buscam inovações inspiradas na diversidade de moléculas e estruturas presentes na natureza. Este espelhamento permitiu que diversos tipos

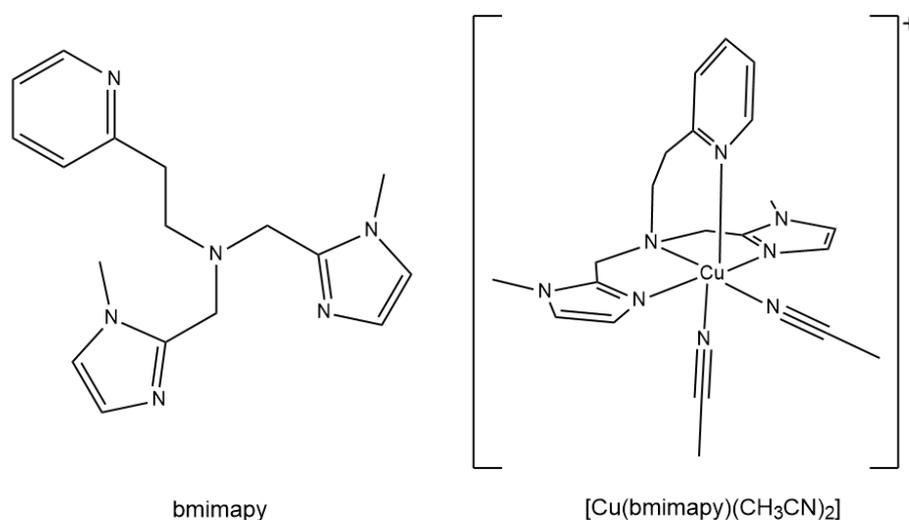
de materiais e inovações fossem criados, tendo aplicações industriais, na arquitetura e engenharia e no dia a dia das pessoas. Deste modo, a química bioinorgânica também se utiliza da grande diversidade e complexidade de moléculas e estruturas existentes na natureza como inspiração para o desenvolvimento de novas moléculas. Buscando assim, criar complexos que mimetizem a atividade de metaloenzimas, possuindo capacidade catalítica similar, mas apresentando diversas vantagens se comparado com a espécie original (BENYUS, 1997; LIPPARD, 1994).

Os compostos de coordenação criados para este fim normalmente são chamados de complexos ou catalisadores modelo, e podem ser de dois tipos: modelos estruturais e/ou modelos funcionais. Moléculas que são modelos estruturais buscam entender toda a estrutura da enzima e do seu sítio ativo e como ela participa na catálise do seu substrato. Desta forma, busca-se replicar um complexo que tenha as mesmas características do cofator enzimático, como o mesmo tipo de metal, geometria e ligantes para que, assim, o mecanismo de reação seja o mais próximo daquele que é proposto para as metaloenzimas (MAJUNDAR, 2011).

Já os modelos funcionais buscam criar compostos capazes de catalisar a mesma reação da metaloenzima base, sem necessariamente copiar a forma em que o metal está ligado ou como ele reage com o substrato. Isto permite que os químicos não se prendam às características estruturais e possam focar na criação de um catalisador que seja mais eficiente para aquela reação (MAJUNDAR, 2011).

Para que se execute determinado mecanismo ou reação, existem várias abordagens e estratégias na criação dos biomiméticos, como a escolha da enzima e do substrato base, o tipo de metal e ligante a serem utilizados, a estrutura molecular final etc. Uma estratégia bastante utilizada é a escolha do ligante, de modo que ele forme um complexo com uma característica relevante para catalisar a reação para a qual ele será utilizado como modelo. Uma possível estratégia é uso de ligantes tripodais polinitrogenados, onde se formam 3 ou 4 ligações do tipo M – N. O uso de aminas, piridinas e imidazóis é feito para que o ambiente de coordenação seja próximo ao ambiente das enzimas, onde normalmente se encontram histidinas coordenadas ao metal. A estrutura tripodal

do ligante permite que o complexo possua posições *cis* livres para coordenar com o substrato, como visto na Figura 7 (PADILHA, 2019; SCARPELLINI, 2004).



**Figura 7:** Estrutura do ligante bmimapy e do complexo [Cu(bmimapy)(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

O ligante apresentado na figura acima é o bis(1-metilimidazol-2-il)metil)(2-(piridil-2-il)etil)amina (bmimapy), um ligante já descrito na literatura, formando complexos com uma diversidade de metais. Ele possui uma característica de ser tripodal polinitrogenado e se coordenar ao metal por quatro átomos de nitrogênio, onde três deles se ligam no plano equatorial. Isso permite a formação de sítios em posições *cis* onde há a possibilidade de interação com o substrato, adotando uma geometria octaédrica. Ele será o ligante a ser utilizado neste projeto, e será complexado ao [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, para formar o complexo inédito [Cu(bmimapy)(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (SCARPELLINI, 2001).

## 2. Objetivo

O objetivo geral deste projeto foi a síntese de um complexo inédito de Cu<sup>+</sup> com o ligante polinitrogenado bmimapy, [Cu(bmimapy)(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, *in situ*, e o estudo cinético da interação deste com O<sub>2</sub>. O acompanhamento dessas reações e a determinação da estrutura do complexo em solução foram via Espectroscopia Eletrônica na Região Ultravioleta-Visível (UV-Vis) e Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de <sup>1</sup>H), respectivamente.

### 3. Procedimento Experimental

#### 3.1 Materiais

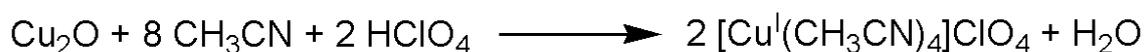
Os reagentes e solventes utilizados nas sínteses e nas análises foram: óxido de cobre(I), ácido perclórico (70%, Vetec), acetonitrila (UV/HPLC, Tédia), éter etílico (P.A., Êxodo Científica), ligante bmimapy e acetonitrila deuterada (99,8%, Cambridge Isotope Laboratories).

O óxido de cobre(I) e o ligante bmimapy utilizados nas sínteses foram preparados previamente em laboratório por metodologias descritas na literatura (HÖRNER, 2016; SCARPELLINI, 2004). Os reagentes utilizados para esses preparos foram: Sulfato de cobre(II) (P.A., Proquímios), tartrato de sódio e potássio, glicose, 1-metil-2-imidazol-carboxialdeído (Aldrich), 2-(2-aminoetil)piridina (95%, Aldrich) e metanol (UV/HPLC, Tédia).

Os reagentes e solventes foram adquiridos de fontes comerciais, e utilizados sem purificação prévia. Os gases argônio, hidrogênio e oxigênio foram adquiridos de fontes comerciais.

#### 3.2 Síntese do complexo $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{ClO}_4$

A síntese do complexo  $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{ClO}_4$  foi feita a partir da metodologia descrita na literatura, representada no Esquema 1 (KUBAS, 2007).



**Esquema 1:** Reação de formação do complexo  $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{ClO}_4$

A um balão de fundo redondo de duas bocas adicionou-se 4,02 g de óxido de cobre(I), seguidos de 50 mL de acetonitrila. Vedou-se o sistema com septos e a atmosfera foi trocada através do borbulhamento de argônio no meio por 50 minutos. Após este tempo, adicionou-se 22 mL de ácido perclórico, sob argônio, em uma taxa de 2 gotas por segundo, utilizando um funil de adição com equalizador de pressão e mantendo agitação constante. Ao longo da adição, houve uma mudança de cor do sólido, saindo de vermelho tijolo para um bege

claro. Depois de todo o ácido ter sido adicionado, o meio reacional foi acoplado a um banho maria e mantido sob aquecimento e agitação até que o sólido ficasse branco e, em seguida, houvesse solubilização completa. O conteúdo do balão foi filtrado à pressão reduzida em um funil de vidro sinterizado contendo uma camada de celite, lavando o resíduo do funil com acetonitrila quente. Após a filtração, adicionou-se éter etílico gelado à solução, restituiu-se a atmosfera de argônio e o sistema foi resfriado à  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  para que o sólido pudesse cristalizar. Depois da cristalização, o sólido foi filtrado à pressão reduzida, lavado com éter etílico gelado e armazenado sob atmosfera de argônio. A massa obtida de sólido foi de 14,01 g, e o rendimento de 76,20%.

### **3.3 Espectroscopia Eletrônica na Região do UV-Vis**

Os espectros eletrônicos na região do ultravioleta-visível (200-900 nm) foram obtidos em um espectrofotômetro Varian Cary 50-Bio, no Laboratório de Desenvolvimento de Compostos Bioinorgânicos (LDCB) do Instituto de Química da UFRJ. Todas as análises foram feitas à  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , com o uso de acetonitrila de grau espectroscópico (UV/HPLC), em cubetas de quartzo (Varian Cary UV) com volume útil de 4 mL e caminho óptico de 1 cm.

#### **3.3.1 Reações de Complexação e Oxidação**

Com o intuito de verificar a reação de complexação entre o  $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{ClO}_4$  e o ligante bmimapy, monitorou-se a variação dos espectros eletrônicos em uma faixa de 200 a 900 nm. Registrou-se inicialmente os espectros de uma solução do ligante em acetonitrila ( $1,0 \times 10^{-3}\text{ mol L}^{-1}$ ) sob atmosfera de argônio.

Em seguida, adicionou-se uma quantidade equimolar de uma solução contendo o complexo  $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{ClO}_4$  em acetonitrila saturada de argônio à solução contendo o ligante. Registrou-se espectros em uma faixa de 200 a 900 nm, em intervalos de 10 segundos por 3 minutos, para observar se haveria uma mudança no espectro registrado anteriormente.

Por fim, foi borbulhado gás oxigênio no meio reacional por 1 minuto, e registrou-se espectros em uma faixa de 200 a 900 nm, em intervalos de 6 segundos, por 2 minutos.

### **3.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)**

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance III 500 MHz com sonda BBO 500 MHz S2 5mm com Z-Gradiente SP e Bruker Avance III HD 400 MHz com sonda BBO 400 MHz S1 com Z-Gradiente SP, do Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear de Líquidos (LABRMN) do Instituto de Química da UFRJ. Todas as análises foram feitas à 25 °C, com o uso de acetonitrila deuterada.

Os espectros obtidos foram feitos de maneira sequencial. Primeiramente registrou-se o espectro de uma solução do ligante bmimapy em acetonitrila deuterada, saturada com argônio. Em seguida, adicionou-se uma quantidade equimolar do complexo  $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{ClO}_4$  ao tubo de RMN, homogeneizou-se e registrou-se um novo espectro. Por fim, borbulhou-se oxigênio no tubo por 1 minuto e registrou-se um último espectro da solução.

## **4. Resultados e Discussão**

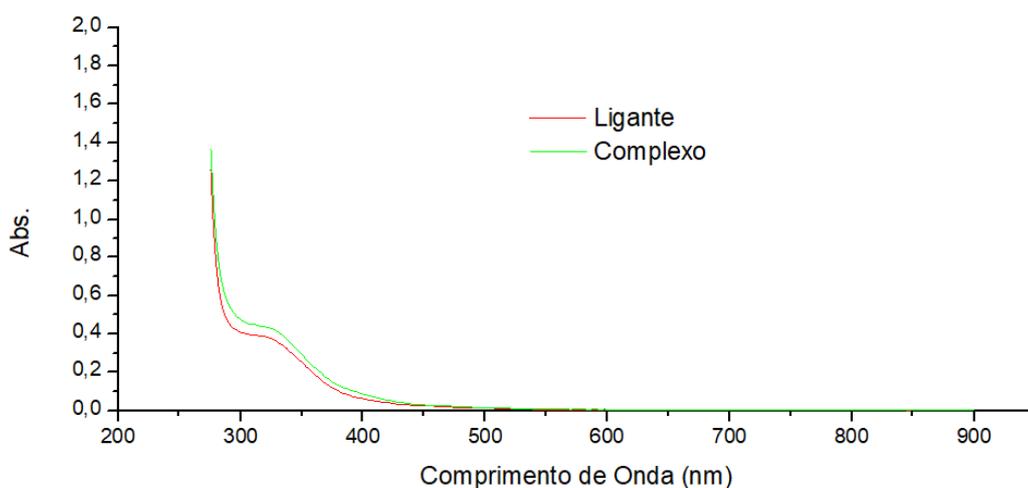
### **4.1 Espectroscopia Eletrônica na Região do UV-Vis**

Os espectros eletrônicos obtidos para a solução do ligante e do complexo em acetonitrila são apresentados na Figura 8. O espectro do ligante apresentou uma banda em 329 nm, e, a partir do valor de absorvância e da concentração da solução, calculou-se o seu valor de absortividade molar ( $\epsilon$ ) pela lei de Lambert-Beer ( $A = \epsilon b C$ ). O valor de  $\epsilon$  obtido para essa banda foi de  $400 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . Essa banda é referente à uma transição eletrônica intraligante que ocorre no bmimapy.

Com a adição do complexo  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]^+$  à cubeta contendo a solução do ligante, pode-se observar que não houve uma mudança significativa no espectro eletrônico, com a banda presente se mantendo no comprimento de

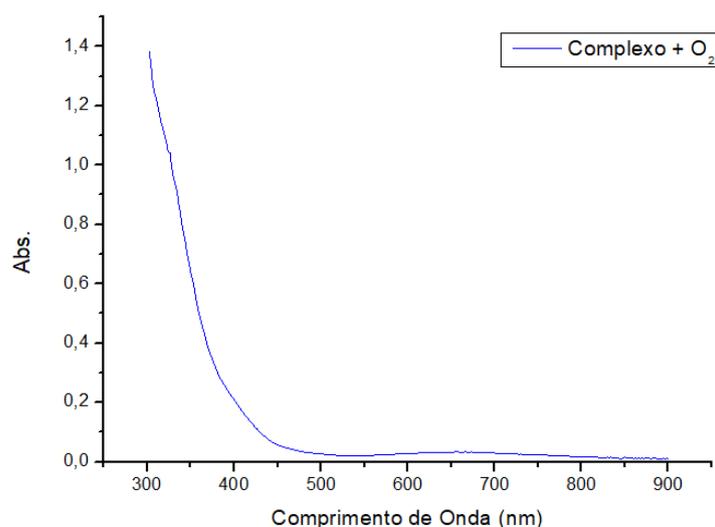
onda de 329 nm e sem grande alteração do valor de absorvância. Isso indica que não houve alteração na banda intraligante do bmimapy ao ocorrer a reação de complexação com o cobre.

Como o cobre no estado de oxidação +1 possui sua camada  $d^{10}$  totalmente preenchida, não ocorrem transições do tipo d-d para complexos formados por este tipo de centro metálico, resultando em um composto incolor. Além disso, não houve o aparecimento de nenhuma outra banda na região do ultravioleta (UV). Pode-se observar que não há a formação de uma banda de transferência de carga para o complexo formado.

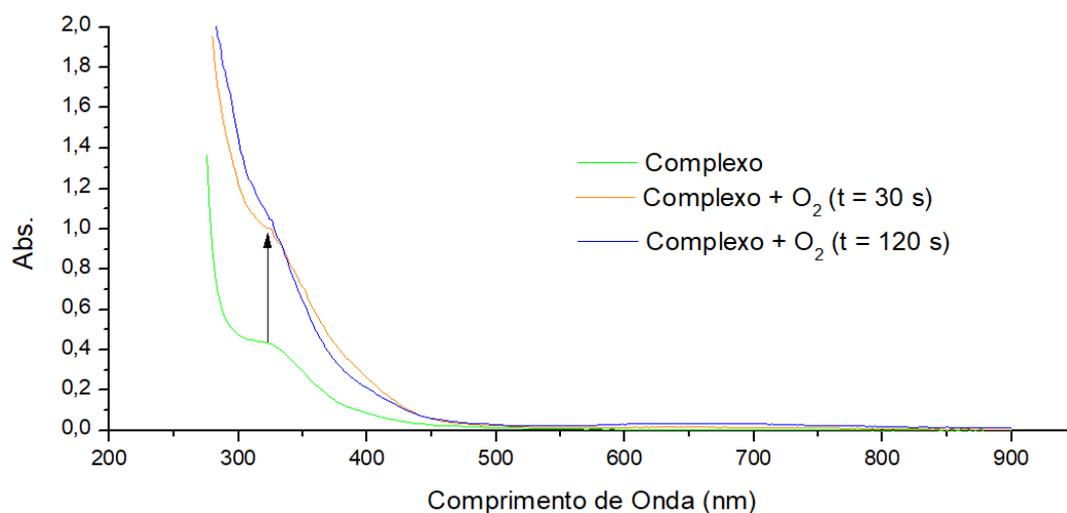


**Figura 8:** Espectro eletrônico do ligante bmimapy ( $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ ) e do complexo  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$  ( $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ ) em acetonitrila.

O espectro da solução do complexo após a adição de oxigênio é apresentado na Figura 9. Com a adição de oxigênio ao meio contendo o complexo é possível observar duas mudanças em relação ao espectro obtido inicialmente. A primeira é uma alteração na banda intraligante previamente presente no espectro da solução do bmimapy e do complexo  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$ . Após borbulhar a solução com  $\text{O}_2$ , a banda que antes estava bem definida em 329 nm tornou-se um ombro, havendo um aumento em sua absorvância, mas sem haver qualquer desvio no comprimento de onda, como observado nas Figuras 9 e 10. Isto possivelmente pode ser consequência da oxidação do  $\text{Cu}^{2+}$ , que causou um deslocamento hipsocrômico na banda intraligante do bmimapy ao se coordena (SCARPELLINI, 2001).



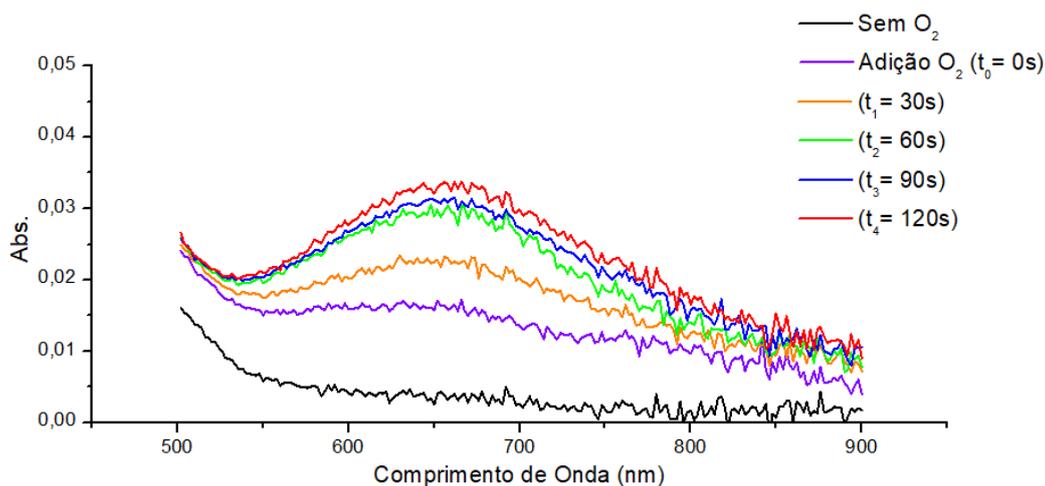
**Figura 9:** Espectro eletrônico da solução de  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$  após a adição de  $\text{O}_2$ .



**Figura 10:** Alteração no eletrônico da solução de  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$  com a adição de  $\text{O}_2$ .

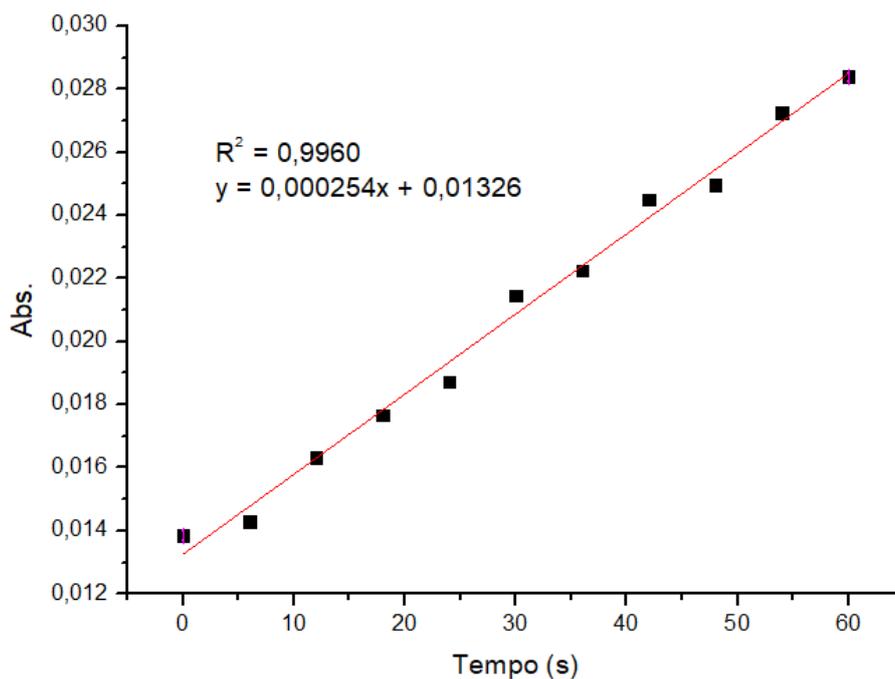
Além disso, a segunda alteração no espectro foi o aparecimento de uma banda em 670 nm, vista nas Figuras 9 e 11. A banda descrita na literatura como a transição eletrônica do tipo d-d do complexo análogo,  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})\text{Cl}_2]^{2+}$ , aparece em 680 nm. Este pequeno desvio pode ser explicado pelo fato de espectro obtido para o complexo ter a presença do ligante cloreto ao invés de acetonitrila. O surgimento da banda em 670 nm indica que houve a reação de oxidação do complexo  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$  levando-o à  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$  (SCARPELLINI, 2001).

Ao se acompanhar espectrofotometricamente a reação de oxidação foi observado que, com o passar do tempo, houve o aumento desta banda nos espectros obtidos, indicando a contínua formação do complexo  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$ , após a solução ter sido borbulhada com oxigênio, como visto na Figura 11.



**Figura 11:** Espectro eletrônico da oxidação do complexo  $[\text{Cu}^I(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]$  ao longo do tempo.

Com isso, acompanhou-se a reação em 670 nm ao longo do tempo, e montou-se uma curva de Absorvância *versus* Tempo, para assim, determinar a velocidade inicial ( $V_0$ ) de reação através do ajuste matemático de uma reta aos primeiros pontos da curva, como aparece na Figura 12. A partir do coeficiente angular obtido na equação da reta, utilizou-se a lei de Lambert-Beer para poder determinar a concentração de produto formado por tempo, dando assim o valor de velocidade de reação. A  $V_0$  obtido foi de  $1,09 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . A obtenção do  $V_0$  permite comparar a velocidade de oxidação dele com outros complexos descritos na literatura, Tabela 2.



**Figura 12:** Curva Absorvância *versus* Tempo para a reação de oxidação do  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$ .

Complexo	$V_0$ ( $\text{mol L}^{-1} \text{s}^{-1}$ )
$[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$	$1,09 \times 10^{-7}$
$[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$	$6,90 \times 10^{-7}$
$[(\text{TEED})\text{Cu}]^+$	$1,60 \times 10^{-3}$
$[\text{Cu}(\text{dpmp})_2]^{3-}$	$3,10 \times 10^{-8}$

**Tabela 2:** Valores de  $V_0$  da oxidação de complexos contendo  $\text{Cu}^+$ .

É possível observar que o complexo  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$  possui uma velocidade inicial de oxidação próxima ao complexo  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$  que também possui os dois ligantes  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Isso indica que não há alteração na velocidade causada pela complexação do  $\text{bmimapy}$ . No entanto é possível observar que existem complexos que possuem uma maior,  $[(\text{TEED})\text{Cu}]^+$ , ou menor,  $[\text{Cu}(\text{dpmp})_2]^{3-}$ , velocidade de oxidação que o complexo sintetizado (EL-SAYED, 1990; GRAY, 1968; LAPPIN, 1980).

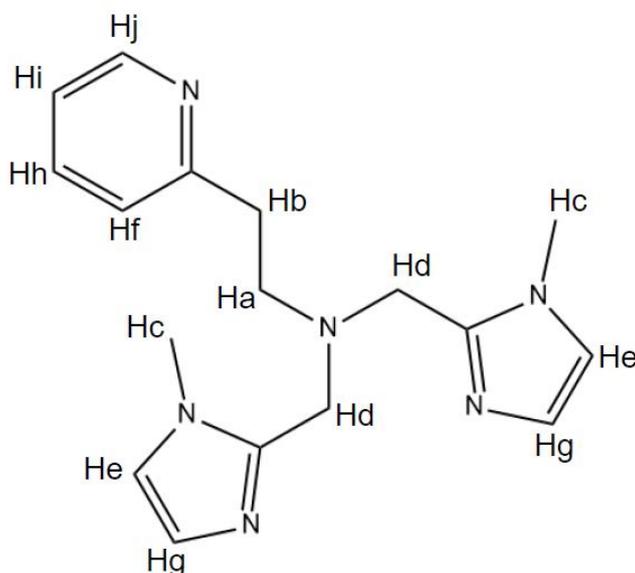
## 4.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

A utilização da espectroscopia de RMN mostra-se uma ferramenta importante para a caracterização do bmimapy, do seu produto de reação com o  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]^+$  e da posterior oxidação do complexo formado em solução.

Essa técnica permitiu determinar características estruturais do complexo  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$ , uma vez que o  $\text{Cu}^+$  tem sua camada  $d^{10}$  totalmente preenchida, não se pode extrair informações pela espectroscopia eletrônica no UV-Vis.

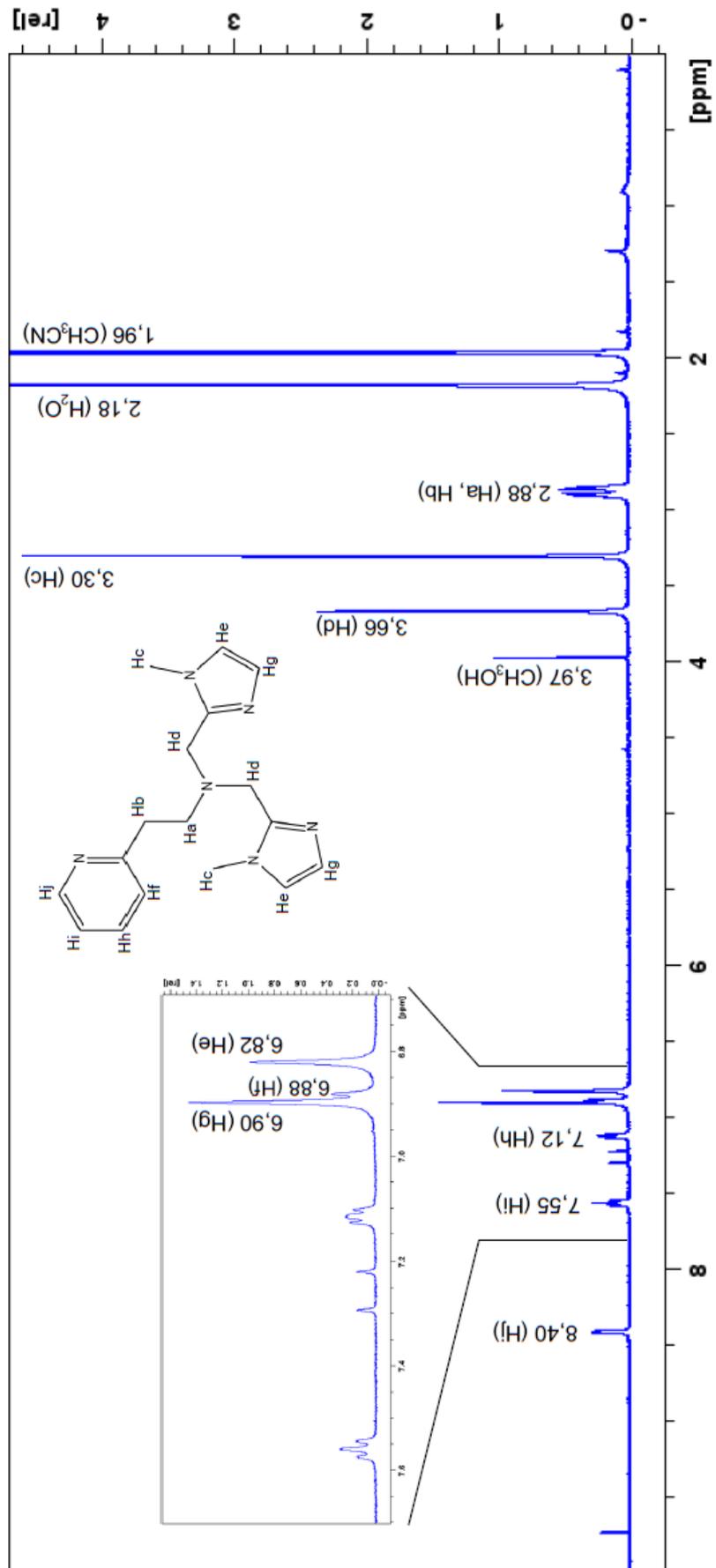
### 4.2.1 RMN de $^1\text{H}$ do bmimapy

A Figura 13 mostra a estrutura do bmimapy com cada um dos seus hidrogênios identificados. A identificação foi feita de acordo com os valores de deslocamento químico ( $\delta_{\text{H}}$  em ppm) obtidos no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante.



**Figura 13:** Estrutura do ligante bmimapy com os átomos de hidrogênio identificados.

Os valores de  $\delta_{\text{H}}$  e as atribuições dos sinais do ligante estão listados na Tabela 3 e o espectro obtido para a solução de bmimapy em acetonitrila deuterada encontra-se na Figura 14. Os valores obtidos nesse experimento se mostraram próximos dos descritos na literatura (SCARPELLINI, 2004).



**Figura 14:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do bmimapy em  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do bmimapy, o sinal em  $\delta$  2,88 corresponde à um duplo tripleto ( $J = 6,14$  Hz) pertencente aos hidrogênios  $\text{H}_a$  e  $\text{H}_b$ , presentes nos  $\text{CH}_2$  da etil-piridina. O sinal em  $\delta$  3,30 é um singlete referente aos hidrogênios  $\text{H}_c$ , presentes nas metilas dos grupos 1-metil-imidazol. O sinal em  $\delta$  3,66 é um singlete correspondente aos hidrogênios  $\text{H}_d$  dos  $\text{CH}_2$  próximos aos anéis 1-metil-imidazólicos.

O sinal em  $\delta$  6,82 é um singlete que pertence aos hidrogênios  $\text{H}_e$ , presentes nos anéis 1-metil-imidazólico. O sinal em  $\delta$  6,88 é um singlete corresponde ao hidrogênio  $\text{H}_f$  presente no anel piridínico. O sinal em  $\delta$  6,90 é um singlete referente aos hidrogênios  $\text{H}_g$  presentes nos anéis 1-metil-imidazólicos. Os picos dos hidrogênios  $\text{H}_f$  e  $\text{H}_g$  caíram muito próximos, portanto, a integração deles não pode ser feita individualmente. Dessa forma, integrou-se juntamente os dois picos e obteve-se o valor de 2,85 ( $2 \text{H}_g + 1 \text{H}_f$ ).

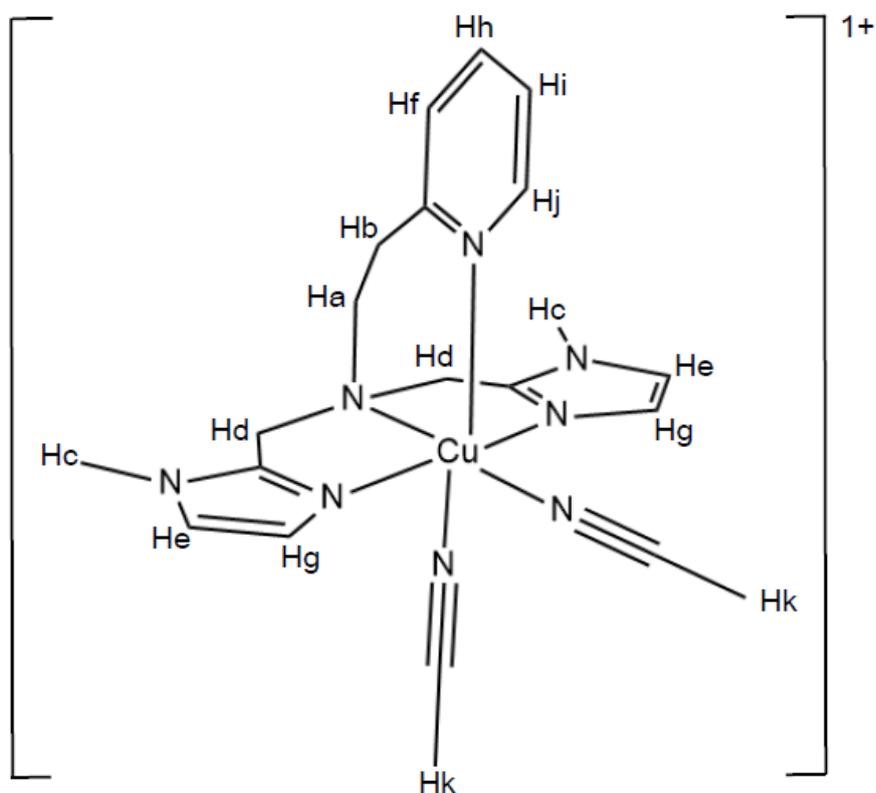
O sinal em  $\delta$  7,12 é um multipeto ( $J = 5,02$  Hz) que corresponde ao hidrogênio aromático  $\text{H}_h$ , que está em posição *para* em relação ao nitrogênio da piridina. O sinal em  $\delta$  7,55 é um multipeto ( $J = 5,97$  Hz) referente ao hidrogênio aromático  $\text{H}_i$  da piridina. O sinal em  $\delta$  8,40 é um dupeto ( $J = 5,80$  Hz) que pertence ao hidrogênio aromático  $\text{H}_j$  da piridina.

O sinal mais intenso do espectro em  $\delta$  1,96 é um quintupeto ( $J = 2,49$  Hz) corresponde aos hidrogênios da acetonitrila, que foi utilizada como solvente. O sinal em  $\delta$  2,18 corresponde aos hidrogênios de água presente no meio. O sinal em  $\delta$  3,97 é referente aos hidrogênios de metanol residual da síntese do ligante (FULMER, 2010; GOTTLIEB, 1997).

#### 4.2.2 RMN de $^1\text{H}$ do $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$

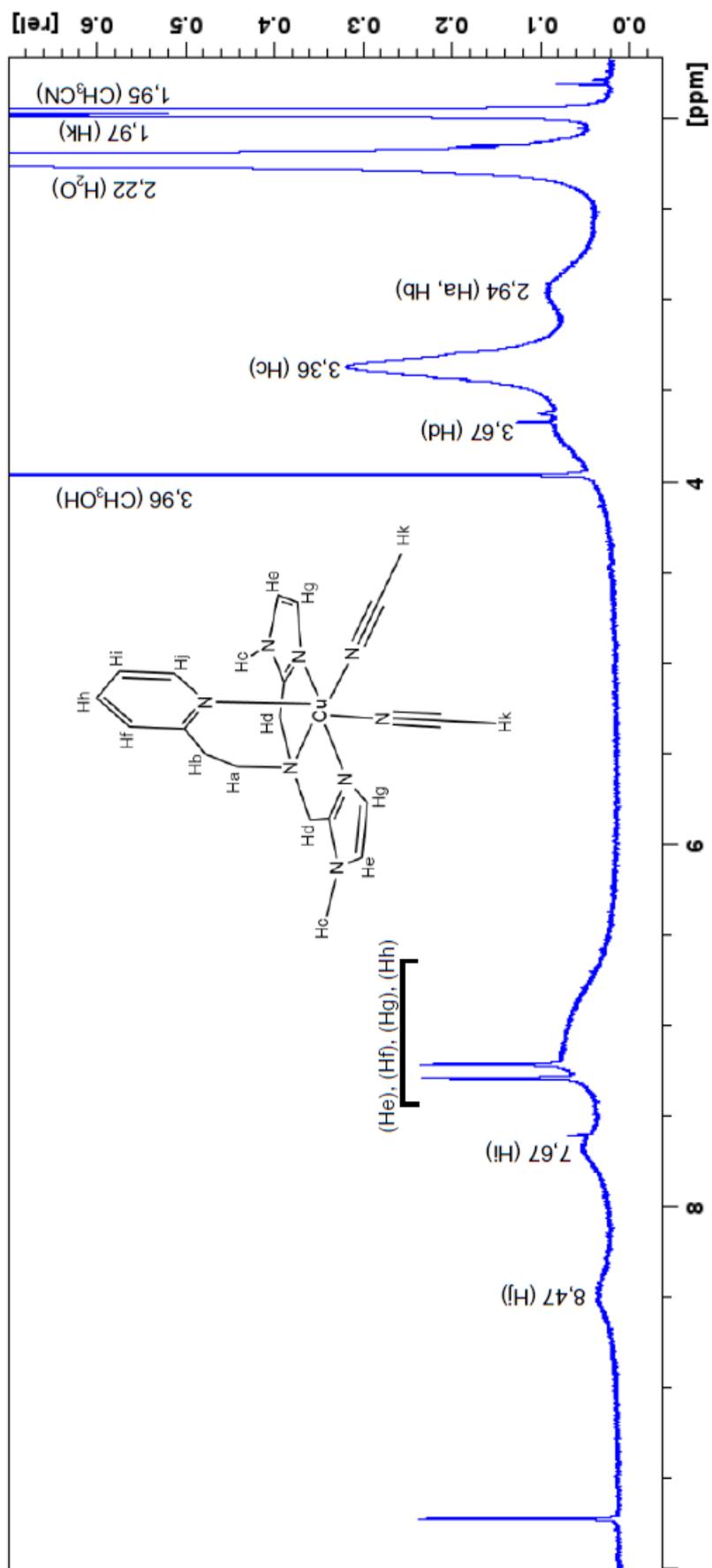
A Figura 15 mostra a estrutura do  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$  com cada um dos seus hidrogênios identificados. A identificação foi feita baseada na atribuição anterior para os hidrogênios do bmimapy, para que se pudesse comparar o efeito da complexação no deslocamento químico dos hidrogênios. O hidrogênio  $\text{H}_k$  foi

o único que não estava presente anteriormente, já que pertence à acetonitrila complexada ao  $\text{Cu}^{1+}$ .



**Figura 15:** Estrutura do complexo  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$  com os átomos de hidrogênio identificados.

Os valores de  $\delta_{\text{H}}$  e as atribuições dos sinais do ligante estão listados na Tabela 3 e o espectro obtido para a solução do  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$  em acetonitrila deuterada encontra-se na Figura 16.



**Figura 16:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$  em  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

Atribuição	Ligante bmimapy				Complexo $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$			
	$\delta_{\text{H}}$ (ppm)	Multiplicidade	Faixa de Integração (ppm)	Integração	$\delta_{\text{H}}$ (ppm)	Multiplicidade	Faixa de Integração (ppm)	Integração
$\text{CH}_3\text{CN}$	1,96	Quintuplete	-	-	1,95	Quintuplete	-	-
$\text{H}_k$	-	-	-	-	1,97	Singlete	1,97 – 2,00	6,00 (6 H)
$\text{H}_2\text{O}$	2,18	Singlete	-	-	2,22	Singlete	-	-
$\text{H}_a, \text{H}_b$	2,88	Triplete	2,80 – 2,94	3,97 (4 H)	2,94	-	2,81 – 3,12	3,25 (4 H)
$\text{H}_c$	3,30	Singlete	3,21 – 3,38	5,86 (6 H)	3,36	-	3,16 – 3,51	7,85 (6 H)
$\text{H}_d$	3,66	Singlete	3,60 – 3,74	4,08 (4 H)	3,67	-	3,58 – 3,92	3,11 (4 H)
$\text{CH}_3\text{OH}$	3,97	Singlete	-	-	3,96	Singlete	-	-
$\text{H}_e$	6,82	Singlete	6,78 – 6,85	1,95 (2 H)	-	-	6,60 – 7,40	6,16 (2 H)
$\text{H}_f$	6,88	Singlete	6,86 – 6,93	2,85 (1 H)	-	-	6,60 – 7,40	6,16 (1 H)
$\text{H}_g$	6,90	Singlete	6,86 – 6,93	2,85 (2 H)	-	-	6,60 – 7,40	6,16 (2 H)
$\text{H}_h$	7,12	Triplete	7,09 – 7,14	1,01 (1 H)	-	-	6,60 – 7,40	6,16 (1 H)
$\text{H}_i$	7,55	Triplete	7,52 – 7,59	1,04 (1 H)	7,67	-	7,57 – 7,81	1,36 (1 H)
$\text{H}_j$	8,40	Dupleto	8,38 – 8,44	1,00 (1 H)	8,47	-	8,34 – 8,62	1,08 (1 H)

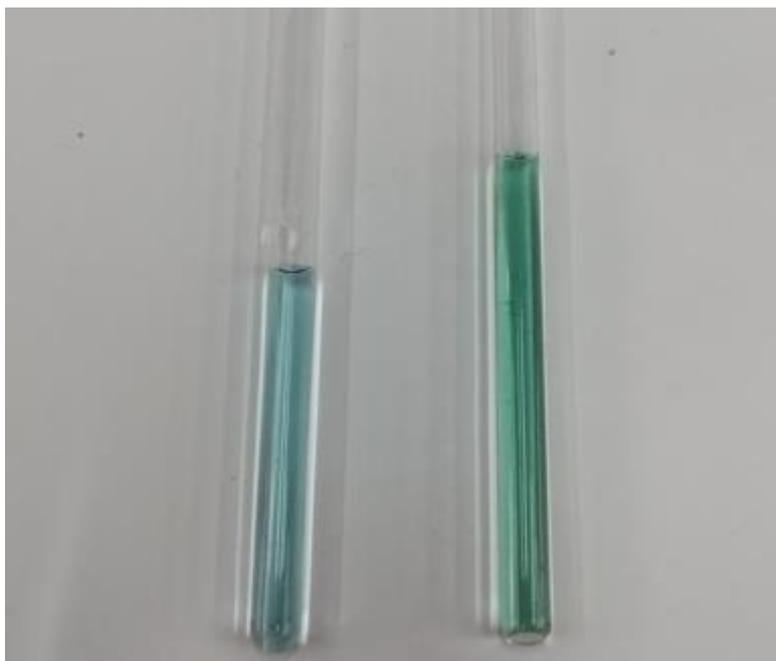
**Tabela 3:** Dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante bmimapy e do complexo  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$ .

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$ , o sinal em  $\delta$  2,94 corresponde aos hidrogênios  $\text{H}_a$  e  $\text{H}_b$ , presentes nos  $\text{CH}_2$  da etilpiridina. O sinal em  $\delta$  3,36 é referente aos hidrogênios  $\text{H}_c$ , presentes nas metilas dos grupos 1-metil-imidazólicos. O sinal em  $\delta$  3,67 é correspondente aos hidrogênios  $\text{H}_d$  dos  $\text{CH}_2$  próximos aos anéis 1-metil-imidazólicos.

Os sinais dos hidrogênios  $\text{H}_e$ ,  $\text{H}_f$ ,  $\text{H}_g$  e  $\text{H}_h$  ficaram agrupados e sem definição. Com isso, não foi possível determinar o valor exato de  $\delta$  para cada um deles.

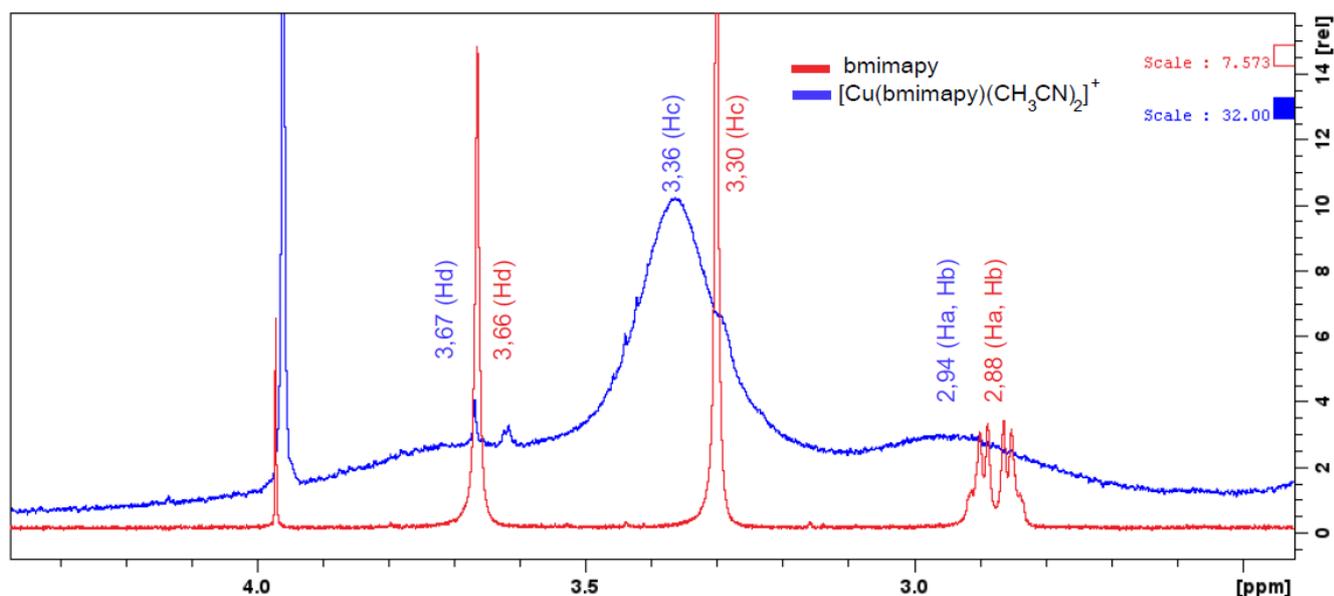
O sinal em  $\delta$  7,67 é referente ao hidrogênio aromático  $\text{H}_i$  da piridina. O sinal em  $\delta$  8,47 é pertencente ao hidrogênio aromático  $\text{H}_j$  da piridina. É possível observar que para esses dois hidrogênios ao ocorrer a complexação do ligante com o cobre(I), há um pequeno aumento na desproteção dos núcleos, causando consequentemente um aumento nos deslocamentos químicos desses sinais, se comparados com o ligante livre, como visto na Figura 16 e 19.

Foi possível observar um alargamento e o aumento no deslocamento em todos os sinais após a coordenação com o íon  $\text{Cu}^+$ . Este efeito pode ser consequência da presença de  $\text{Cu}^{2+}$  no meio que, por ser paramagnético, pode causar um aumento no deslocamento químico e um alargamento nos sinais. Ao ser preparada a solução para o RMN, foi observada uma coloração azul, indicando a presença de  $\text{Cu}^{2+}$ . O indicativo de que a solução não era majoritariamente composta por  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$  foi a ausência de sinais em regiões de  $\delta$  altos e pela cor da solução. A solução do complexo  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$  em acetonitrila tem uma coloração verde, e quando está em pequenas concentrações a solução apresenta uma coloração azulada, como visto na Figura 17 (ESPERSEN, 1975; GHSWING, 2008).



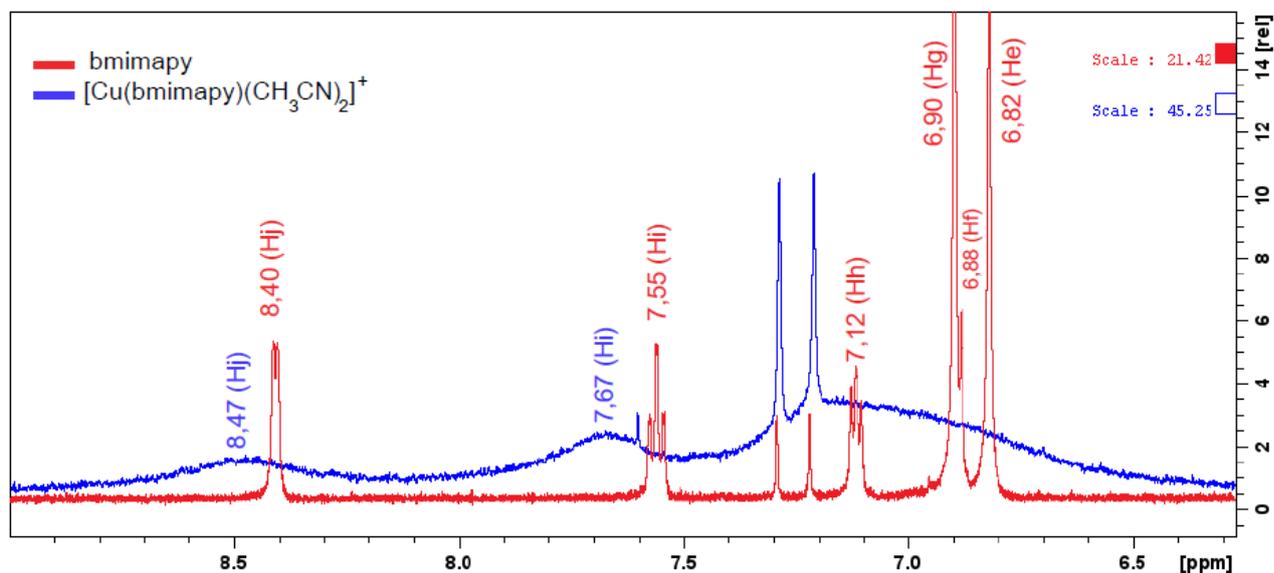
**Figura 17:** Soluções ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) dos complexos  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$  com pequena quantidade do análogo de  $\text{Cu}^{2+}$  (à esquerda) e  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$  (à direita).

Por conta deste alargamento, a integração dos sinais  $\text{H}_a$ ,  $\text{H}_b$ ,  $\text{H}_c$  e  $\text{H}_d$  apresentou uma pequena variação em sua área. O sinal correspondente a  $\text{H}_a$  e  $\text{H}_b$ , que deveria ter uma integração próxima de 4 (2 hidrogênios  $\text{H}_a$  e 2 hidrogênios  $\text{H}_b$ ), teve um valor de 3,25. O sinal correspondente a  $\text{H}_d$  que deveria ter uma integração próxima de 4 (4 hidrogênios  $\text{H}_d$ ), teve um valor de 3,11. Já o sinal correspondente a  $\text{H}_c$  que deveria ter uma integração próxima de 6 (6 hidrogênios  $\text{H}_c$ ), teve um valor de 7,85. Além disso, os sinais também tiveram seu deslocamento químico levemente aumentado, se comparados com o ligante livre como visto na Figura 18.



**Figura 18:** Sinais dos hidrogênios H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>, H<sub>c</sub> e H<sub>d</sub> no RMN de <sup>1</sup>H do bmimapy e do [Cu(bmimapy)(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

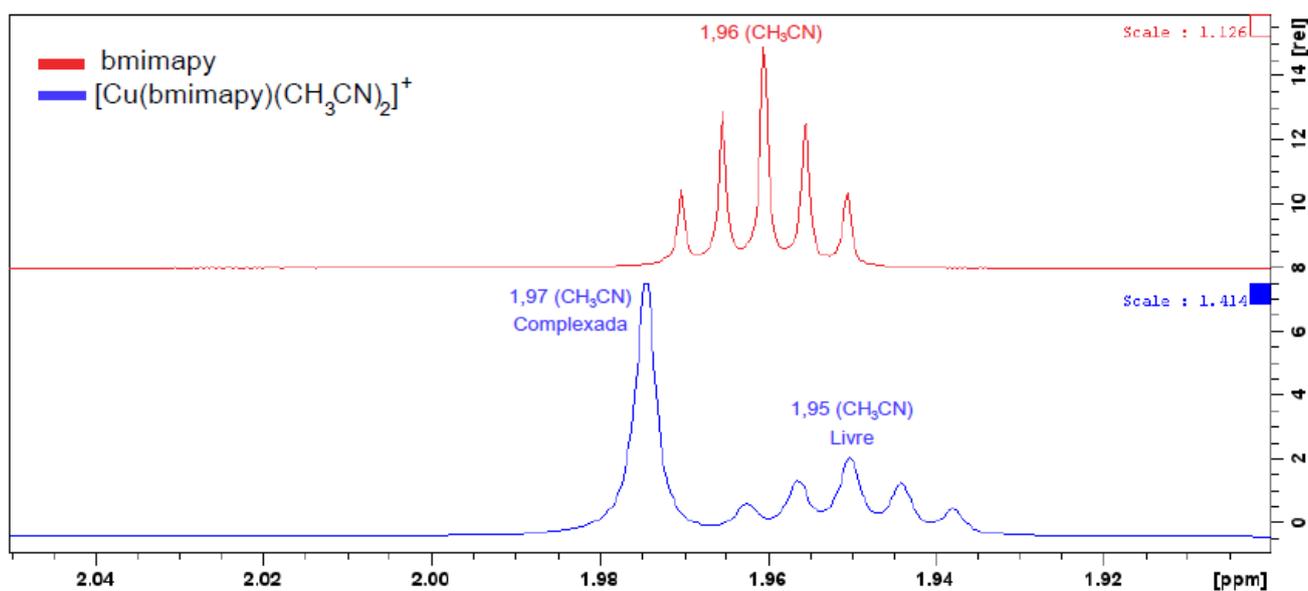
O mesmo efeito de alargamento fez com que os sinais para os hidrogênios dos anéis imidazólicos, H<sub>e</sub> e H<sub>g</sub>, e os hidrogênios da piridina, H<sub>f</sub> e H<sub>h</sub>, perdessem totalmente a sua definição se tornando um único sinal, como visto na Figura 19. Isso impossibilitou que se identificasse o deslocamento químico de cada sinal para atribuí-los com precisão aos seus respectivos hidrogênios.



**Figura 19:** Sinais dos hidrogênios H<sub>e</sub>, H<sub>f</sub>, H<sub>g</sub>, H<sub>h</sub>, H<sub>i</sub> e H<sub>j</sub> no RMN de <sup>1</sup>H do bmimapy e do [Cu(bmimapy)(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> em CH<sub>3</sub>CN.

Além disso, foi possível observar que para os sinais H<sub>c</sub>, H<sub>d</sub> e H<sub>i</sub> apareceu um sinal fino junto do sinal alargado, com valor de  $\delta$  mais próximo ao obtido para o espectro do ligante. Isso pode indicar a presença de ligante não complexado em solução, resultando em dois sinais para esses hidrogênios. Esses sinais não apareceram para os outros hidrogênios.

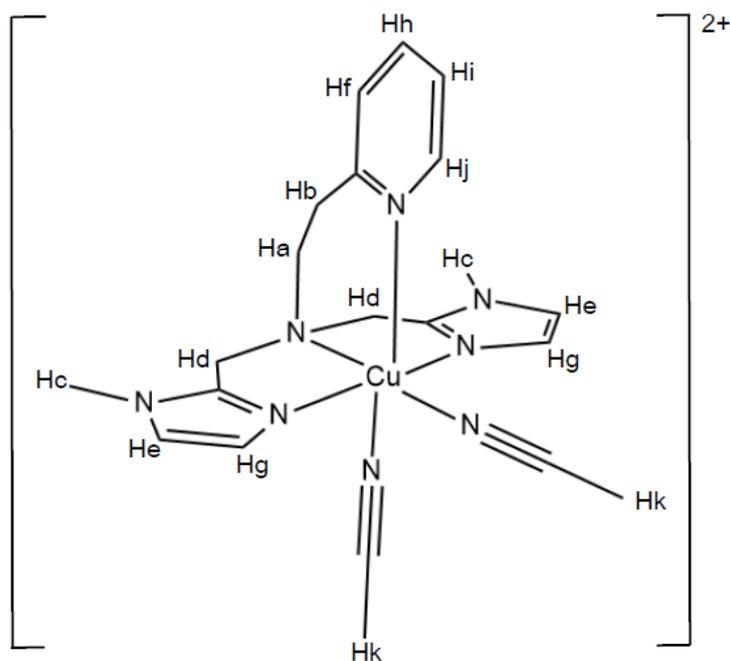
O sinal mais intenso do espectro em  $\delta$  1,95 é um quintupeto ( $J = 2,44$  Hz) que corresponde aos hidrogênios da acetonitrila, que foi utilizada como solvente. O sinal que aparece em  $\delta$  1,97 corresponde aos hidrogênios da acetonitrila complexada ao cobre (H<sub>k</sub>). Diferente da acetonitrila livre, que é um quintupeto, o sinal da acetonitrila coordenada aparece como um singleto, visto na Figura 20. O sinal em  $\delta$  2,22 corresponde aos hidrogênios de água presente no meio. O sinal em  $\delta$  3,96 é referente aos hidrogênios de metanol residual da síntese do ligante (FULMER, 2010; GOTTLIEB, 1997).



**Figura 20:** Sinais da acetonitrila Livre e Complexada no RMN de <sup>1</sup>H do bmimapy e do [Cu(bmimapy)(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

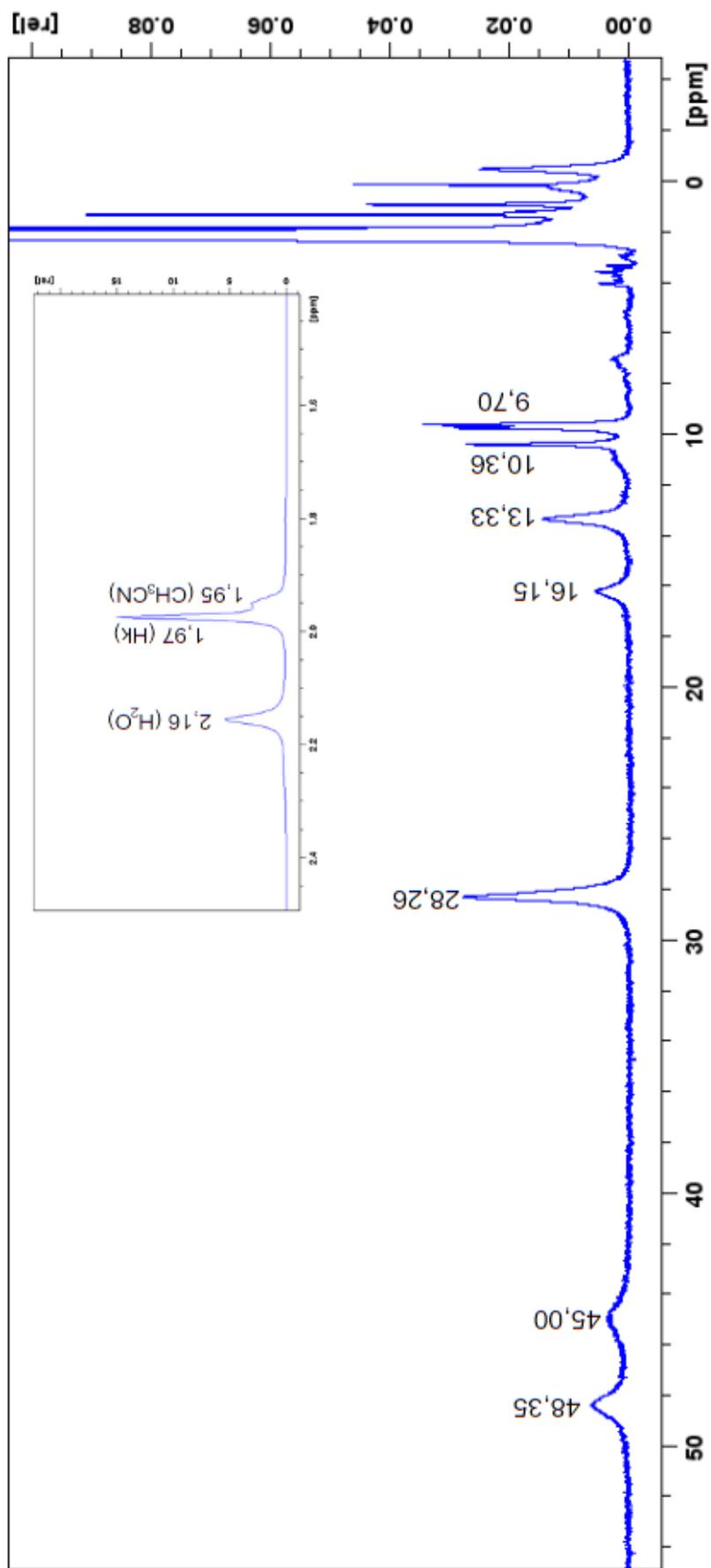
#### 4.2.3 RMN de $^1\text{H}$ $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$

A Figura 21 mostra a estrutura do  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$  com cada um dos seus hidrogênios identificados. A identificação foi feita baseada na atribuição anterior para os hidrogênios do bmimapy e do  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$ .



**Figura 21:** Estrutura do complexo  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$  com os átomos de hidrogênio identificados.

O espectro obtido para a solução do  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$  em acetonitrila deuterada encontra-se na Figura 22.



**Figura 22:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$  em  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

O sinal mais intenso do espectro em  $\delta$  1,95 corresponde aos hidrogênios da acetonitrila, que foi utilizada como solvente. No entanto, como a janela utilizada foi maior, em comparação com as janelas dos espectros anteriores, houve uma perda na definição dos sinais. Com isso, o sinal da acetonitrila que anteriormente era um quintupeto, apareceu somente como singlete. O sinal que aparece em  $\delta$  1,97 provavelmente corresponde aos hidrogênios da acetonitrila complexada ao cobre ( $H_k$ ), mantendo o valor de deslocamento químico. O sinal em  $\delta$  2,16 corresponde aos hidrogênios de água presente no meio (FULMER, 2010; GOTTLIEB, 1997).

Como o cobre no estado de oxidação 2+ é paramagnético, ele causa um aumento intenso no deslocamento dos hidrogênios presentes e um alargamento em seus sinais. Desta forma, não foi possível atribuir os sinais obtidos com os hidrogênios do ligante apenas pela técnica de RMN de  $^1H$ . Para que se possa fazer uma melhor atribuição, é necessário realizar estudos mais aprofundados de RMN, para que se possa encontrar uma correlação entre os sinais obtidos e a estrutura da molécula (ESPERSEN, 1975; GHSWING, 2008).

## 5. Conclusões

Neste trabalho sintetizou-se o complexo  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{ClO}_4$  que, ao reagir com o ligante bmimapy, levou à obtenção do complexo inédito  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$ , *in situ*. Uma caracterização preliminar deste complexo foi realizada através da RMN de  $^1\text{H}$ .

Além disso, acompanhou-se a reação de oxidação do  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$  por espectroscopia eletrônica no UV-Vis e por RMN de  $^1\text{H}$ . Na espectroscopia eletrônica no UV-Vis, foi possível observar a formação do  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$  e obter a velocidade inicial de reação para essa oxidação através do crescimento da banda em 670 nm. Ao fazer a análise de RMN  $^1\text{H}$  para esse complexo, foi possível observar que ocorreu a oxidação do complexo, mas não foi possível atribuir com precisão os sinais obtidos utilizando-se somente esta técnica.

## 6. Perspectivas

A possibilidade de caracterização do complexo  $[\text{Cu}(\text{bmimapy})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$ , através do RMN de  $^1\text{H}$ , abrirá diversos caminhos para entender cada vez mais sobre a estrutura do complexo estudado e suas interações com o oxigênio molecular. Para isto será necessário realizar o estudo de outros núcleos, como carbono, nitrogênio, oxigênio e cobre, além de técnicas bidimensionais de ressonância magnética nuclear. Isto possibilitará descrever melhor a estrutura do complexo estudado em seus dois estados de oxidação, além da sua possível interação com a molécula de oxigênio durante a oxidação. Isto permitirá a proposição um mecanismo para reações de transferência de elétrons desse complexo com outros substratos.

## 7. Referências Bibliográficas

BELLOTTI, D.; LEVERARO, S.; REMELLI, M. **Metal-protein solution interactions investigated using model systems: Thermodynamic and Spectroscopic methods.** v. 687, p. 279 – 280, 2023.

BENYUS, J. M. **Biomimicry: Innovation Inspired by Nature.** New York: Harper Perennial, 1997.

BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L. **Bioquímica.** 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

BERTINI, I.; GRAY, H. B.; STIEFEL, E. I.; VALENTINE, J. S. **Biological Inorganic Chemistry: Structure & Reactivity.** Herndon: University Science Books, 2007.

CASSANDRI, M.; SMIRNOV, A.; NOVELLI, F.; PITOLLI, C.; AGOSTINI, M.; MALEWICZ, M.; MELINO, G.; RASCHELLÀ, G. **Zinc-Finger Proteins in Health and Disease.** *Cell Death Discovery.* v. 3, n. 17071, p. 1 – 12, 2017.

CASTRO, C. B.; FERREIRA, M. P.; NETTO, C. G. C. M. **Metalloenzyme mechanisms correlated to their turnover number and metal lability.** *Current Research in Chemical Biology.* v. 1, p. 100004, 2021.

CLAUSEN, T. **Quantification of Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup> pumps and their transport rate in skeletal muscle: Functional significance.** *J Gen Physiol.* v. 142, n. 4, p. 327–345, 2013.

CUESTA, S. M.; RAHMAN, S. A.; FURNHAM, N.; THORNTON, J. M. **The Classification and Evolution of Enzyme Function.** *Biophysical Perspective.* v. 109, n. 6, p. 1082 – 1086, 2015.

DANIEL, R. M.; DUNN, R. V.; FINNEY, J. L.; SMITH, J. C. **The Role of Dynamics in Enzyme Activity.** *Annual Review of Biophysics.* v. 32, p 69 – 92, 2003.

EL-SAYHED, M. A.; DAVIS, G.; KASEM, T. S. **Products and Kinetics of the Oxidation of Neutral Dimeric Iodo(N,N,N',N'-tetraalkyldiamine)copper(I) Complexes [LCuI]<sub>2</sub> by Dioxygen in Nitrobenzene.** *Inorganic Chemistry.* v. 29, p. 4730-4735, 1990.

ESPERSEN, W. G.; MARTIN, R. B. **Predominant Scalar Interactions in Selective Broadening of Ligand Nuclear Magnetic Resonances by Copper (II) Ions.** *Journal of the American Chemical Society.* v. 98, n. 1, p. 40 – 44, 1975.

FARRER, B. T.; PECORARO, V. L. **Encyclopedia of Physical Science and Technology: Bioinorganic Chemistry.** 3<sup>a</sup> ed. Cambridge: Academic Press, 2003. p. 117 – 139.

FERNÁNDEZ, T. L.; SOUZA, E. T.; VISENTIN, L. C.; SANTOS, J. V.; MANGRICH, A. S.; FARIA, R. B.; ANTUNES, O. A. C.; SCARPELLINI, M. **A new oxo-vanadium complex employing an imidazole-rich tripodal ligand: A bioinspired bromide and hydrocarbon oxidation catalyst.** *J. Inorg. Bio.* v. 103, n. 4, p. 474 – 479, 2009.

FULMER, G. R.; MILLER, A. J. M.; SHERDEN, N. H.; GOTTLIEB, H. E.; NUDELMAN, A.; STOLTZ, B. M.; BERCAW, J. E.; GOLDBERG, K. I. **NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist.** *Organometallics.* v. 29, p. 2176 – 2179, 2010.

GERZ, I.; JANNUZZI, S. A. V.; HYLLAND, K. T.; NEGRI, C.; WRAGG, D. S.; ØIEN-ØDEGAARD, S.; TILSET, M.; OLSBYE, U.; DEBEER, S.; AMEDJKOUH, M. **Structural Elucidation, Aggregation, and Dynamic Behaviour of *N,N,N,N*-Copper(I) Schiff Base Complexes in Solid and in Solution: A Combined NMR, X-ray Spectroscopic and Crystallographic Investigation.** *Eur. J. Inorg. Chem.* v. 2021, n. 46, p. 4762 – 4775, 2021.

GOTTLIEB, H. E.; KOTLYAR, V.; NUDELMAN, A.; **NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities.** *Journal of Organic Chemistry.* v. 62, p. 7512 – 7515, 1997.

GRAY, R. D. **The Kinetics of Oxidation of Copper(I) by Molecular Oxygen in Perchloric Acid—Acetonitrile Solutions.** *Journal of American Chemical Society.* v. 91, n. 1, p. 56-62, 1968.

GSHWING, R. M. **Organocuprates and Diamagnetic Copper Complexes: Structures and NMR Spectroscopic Structure Elucidation in Solution.** *Chemical Reviews*. v. 108, n. 8, 3029 – 3053, 2008.

GUNAWAN, S.; LUSIANA, R. A.; HARIS, A.; WIDODO, D. S. **Synthesis of Cu<sub>2</sub>O from modified Fehling reaction for the preparation of Cu<sub>2</sub>O thin film photocathode by using the spin coating method, characterization, and its photoelectrochemical properties.** *Journal of Physics*. v. 1943, 2021.

HÖRNER, T. G.; KLÜFERS, P.: **The Species of Fehling's Solution.** *European Journal of Inorganic Chemistry*. v. 2016, n. 12, p. 1798 – 1807, 2016.

HUANG, X.; GROVES, J. T. **Oxygen Activation and Radical Transformations in Heme Proteins and Metalloporphyrins.** *Chemical Reviews*. v. 118, n. 5, p. 2491 – 2553, 2018.

ISMAYA, W. T.; *et al.* **Crystal Structure of Agaricus bisporus Mushroom Tyrosinase: Identity of the Tetramer Subunits and Interaction with Tropolone.** *Biochemistry*. v. 50, n. 24, p. 5477–5486, 2011.

ISSA, R. M.; KHEDR, A. M.; RIZK, H. F. **UV–vis, IR and <sup>1</sup>H NMR spectroscopic studies of some Schiff bases derivatives of 4-aminoantipyrine.** *Spectrochimica Acta Part A*. v. 62, p. 621 – 629, 2005.

KAU, P.; ASANO, Y. **Strategies for Discovery and Improvement of Enzyme Function: State of the Art and Opportunity.** *Microbial Biotechnology*. v. 5, n. 1, p. 18 – 33, 2012.

KEITH, A. M.; HUANG, C. C.; CAROL, A. F. **Function and Mechanism of Zinc Metalloenzymes.** *The Journal of Nutrition*. v. 130, n. 5, p. 1437 – 1446, 2000.

KIM, B.; KARLIN, K. D. **Ligand–Copper(I) Primary O<sub>2</sub>-Adducts: Design, Characterization, and Biological Significance of Cupric–Superoxides.** *Acc. Chem. Res*. v. 56, n. 16, p. 2197–2212, 2023.

KUBAS, G. J.; MONZYK, B.; CRUMBLIS, A. L. **Tetrakis(Acetonitrile)Copper(I) Hexafluorophosphate.** *Inorganic Syntheses*. v. 28, p. 68 – 70, 2007.

LAPPIN, A. G. **Electron-Transfer Reactions of Copper(I) and Copper(III) Complexes.** *Inorganic Chemistry*. v. 19, n. 2, p. 407-413, 1980.

LIPPARD, S. J.; BERG, J. M. **Principles of Bioinorganic Chemistry**. Herndon: University Science Books, 1994.

MAATHUIS, F. J. M.; AMTMANN, A. **K<sup>+</sup> Nutrition and Na<sup>+</sup> Toxicity: The Basis of Cellular K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> Ratios**. *Annals of Botany*. v. 84, n. 2, p. 123–133, 1999.

MADIGAN, M. T.; MARTINKO, J. M.; BENDER, K. S.; BUCKLEY, D. H.; STAHL, D. A. **Microbiologia de Brock**. 14<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

MAJUMDAR, A. SARKAR, S. **Bioinorganic chemistry of molybdenum and tungsten enzymes: A structural–functional modeling approach**. *Coordination Chemistry Reviews*. v. 255, n. 9, p. 1039 – 1054, 2011.

MAUZERALL, D. **Chlorophyll and Photosynthesis**. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. v. 273, n. 924, p. 287–294, 1976.

MIESSLER, G. L.; FISCHER, P. J.; TARR, D. A. **Química Inorgânica**. 5<sup>a</sup> ed. São Paulo: Pearson Education, 2014.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 6<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

PADILHA, D. S., SCARPELLINI, M. **Chlorido(2,2'-{[2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl-κN<sup>3</sup>) - imidazolidine-1,3-diyl-κN]}bis(methylene))bis(1-methyl-1H-imidazole-κN<sup>3</sup>))copper(II) perchlorate**. *Acta Cryst.* v. 75, p. 547–551, 2019.

PADILHA, D. S.; BORTOLUZZI, A. J.; SCARPELLINI, M. **An unusual partial occupancy of labile chloride and aqua ligands in cocrystallized isomers of a nickel(II) complex bearing a tripodal N<sub>4</sub>-donor ligand**. *Acta Crystallographica Section C*, v.76, n.1, p 17-22, 2022.

PAGE, M. J.; DI CERA, E. **Role of Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> in Enzyme Function**. *Physiological Reviews*. v. 86, n. 4, p. 1049 – 1092, 2006.

PASTERNAK, K.; KOCOT, J.; HORECKA, A. **Biochemistry of Magnesium**. *Journal of Elementology*. v. 15, n. 3, p. 601 – 616, 2010.

RAPSON, T. D.; WOOD, C. C. **Analysis of the Ammonia Production Rates by Nitrogenase**. *Catalysts*. v. 12, n. 844, p. 1 – 8, 2022.

ROAT-MALONE, R. M. **Bioinorganic Chemistry**: A Short Course. New Jersey: John Wiley & Sons, 2002. p.

REEDIJK, J. **Bioinorganic Chemistry**. *Reference Module Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*. p. 1 – 3, 2013.

RUIRONG, Y.; CAIPING, T.; BICHUN, C.; RONGTAO, L.; ZONGWAN, M. **Zinc-Containing Metalloenzymes: Inhibition by Metal-Based Anticancer Agents**. *Frontiers Chemistry*. v. 8, 2020.

SCARPELLINI, M. **Síntese, Caracterização e Reatividade de Novos Complexos de Ferro e Cobre com Ligantes Imidazólicos de Relevância Bioinorgânica**. Orientador: Ademir Neves. Florianópolis, 2001. 243 f. Dissertação (Doutorado em Química). Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, 2001. p. 132 – 138.

SCARPELLINI, M.; TOLEDO JR, J. C.; NEVES, A.; ELLENA, J.; CASTELLANO, E. E.; FRANCO, D. W. **Structural, spectroscopic and redox studies of a new ruthenium(III) complex with an imidazole-rich tripodal ligand**. *Inorganica Chimica Acta*. v. 357, p. 707 – 715, 2004.

TAMISELVI, A.; MUGESH, G. **Zinc and antibiotic resistance: metallo- $\beta$ -lactamases and their synthetic analogues**. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. v. 13, 1039 – 1053, 2008.

TOOKE, C. L.; HINCHLIFFE, P.; BRAGGINTON, E. C.; COLENZO, C. K.; HIRVONE, V. H. A.; TAKEBAYASHI, Y.; SPENCER, J.  **$\beta$ -Lactamases and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors in the 21st Century**. *Journal of Molecular Biology*. v. 431, n. 18, p. 3472–3500, 2019.

VAN ELDIK, R. Introduction: **Inorganic and Bioinorganic Mechanisms**. *Chemical Reviews*. v. 105, n. 6, p.1917 – 1922, 2005.

VASILETS, L. A.; SCHWARZ, W. **Structure-function relationships of cation binding in the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase**. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Biomembranes*. v. 1154, n. 2, p. 201 – 222, 1993.

WOLF, F. I.; CITTADINI, A. **Chemistry and Biochemistry of Magnesium**. *Molecular Aspects of Medicine*. v. 24, p. 3 – 9, 2003.