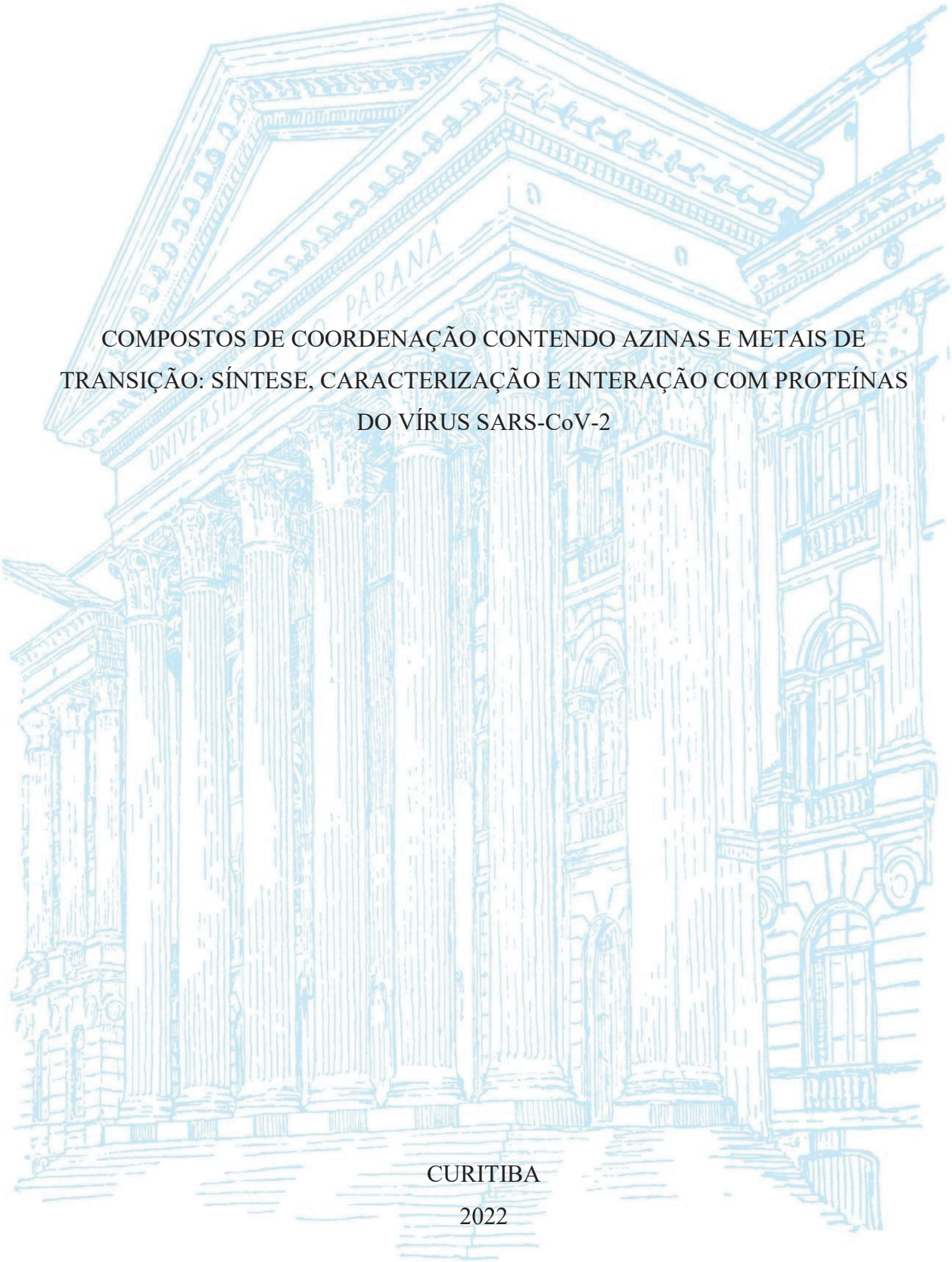
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

RAYSSA DE MOURA VIEIRA DOS ANJOS




# COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO CONTENDO AZINAS E METAIS DE TRANSIÇÃO: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E INTERAÇÃO COM PROTEÍNAS DO VÍRUS SARS-CoV-2

CURITIBA

2022

RAYSSA DE MOURA VIEIRA DOS ANJOS

# COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO CONTENDO AZINAS E METAIS DE TRANSIÇÃO: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E INTERAÇÃO COM PROTEÍNAS DO VÍRUS SARS-CoV-2

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química, Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

Orientação: Profa. Dra. Tatiana Renata G. Simões
Coorientação: Prof. Dr. Breno Castello B. Beirão

CURITIBA

2022

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA CIÊNCIA E TECNOLOGIA

Anjos, Rayssa de Moura Vieira dos.
Compostos de coordenação contendo azinas e metais de transição : síntese, caracterização e interação com proteínas do vírus SARS-CoV-2. / Rayssa de Moura Vieira dos Anjos. – Curitiba, 2022.
1 recurso on-line : PDF.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química.
Orientadora: Profa. Dra. Tatiana Renata G. Simões.
Coorientação: Prof. Dr. Breno Castello B. Beirão.

1. Química. 2. Medicamentos. 3. COVID-19 (doença). 4. Infecções respiratórias. I. Simões, Tatiana Renata G. II. Beirão, Breno Castello B. III. Universidade Federal do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Química. IV. Título.

Bibliotecário: Nilson Carlos Vieira Júnior CRB-9/1797

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO QUÍMICA - 40001016026P2

# TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação QUÍMICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **RAYSSA DE MOURA VIEIRA DOS ANJOS** intitulada: **COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO CONTENDO AZINAS E METAIS DE TRANSIÇÃO: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E INTERAÇÃO COM PROTEÍNAS DO VÍRUS SARS-COV-2**, sob orientação da Profa. Dra. TATIANA RENATA GOMES SIMÕES, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 30 de Setembro de 2022.

Assinatura Eletrônica
30/09/2022 13:58:06.0
TATIANA RENATA GOMES SIMÕES
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
30/09/2022 11:27:33.0
CAMILLA ABBEHAUSEN
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS)

Assinatura Eletrônica
30/09/2022 12:14:41.0
MÁRCIO PERES DE ARAUJO
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me concedido força em todo este período. Sem a sua maravilhosa graça eu não chegaria até aqui. Toda honra ao seu Nome.

Aos meus pais Orias e Andréia, por serem exatamente como são. Por me criarem exatamente como me criaram. Por me proporcionarem toda estrutura e amor necessários. Por fazerem com que eu possa sentir de tudo, voar para longe, sabendo que tenho, sempre tive e sempre terei suporte.

À minha orientadora, Professora Tatiana Simões, pessoa pela qual possuo imenso respeito e admiração. Obrigada por me acolher sob sua orientação, por toda ajuda, ensinamentos e paciência durante esse período. Você é meu exemplo de Mulher Cientista.

Ao meu coorientador Professor Breno Beirão por abrir as portas do seu laboratório e pelos ensinamentos em todos os estudos biológicos.

Aos professores Márcio Peres, Fábio Nunes e Camilla Abbehausen que participaram das avaliações deste trabalho, desde o relatório anual, de qualificação e da defesa. Agradeço pelo tempo dedicado e pelas contribuições.

Ao meu namorado Filipe, por estar ao meu lado nos dias bons e ruins e por sempre acreditar em mim. Você é o meu trevo, minha sorte. Amo você.

À minha irmã do coração, Mariana, por estar sempre presente, mesmo a 7.000 km de distância.

À minha família, Lucas, tia Márcia, tio Elias, tia Sônia, Vinícius e Everton. Obrigada por todo amor e carinho, me sinto abençoada por ter pessoas tão especiais em minha vida.

Aos meus queridos amigos, em especial: à Ketlyn, por toda a ajuda recebida no decorrer desse trabalho, pelos momentos compartilhados no laboratório, por toda conversa, desde as mais sérias e filosóficas até as mais “bobocas”; à Tay, rainha da química orgânica. Obrigada por toda ajuda na obtenção dos espectros de RMN de $^{1}H$ e pela nossa amizade; ao Elthon, por todos os momentos compartilhados. Sei que sentirá falta do meu café no laboratório; ao Matheus Gonçalves e Tiago, amigos da graduação que seguirão para a vida toda; e aos colegas do grupo de pesquisa, Ana Júlia, Ana Luisa, Elias, Iohana e Jeane.

À técnica Grazielli pela coleta de dados e refinamento das estruturas de raios X aqui apresentadas e pelo treinamento para uso do espectrofotômetro para coletas dos espectros de absorção no infravermelho.

À Zelinda e Mikaela pela realização dos testes biológicos e por serem tão solícitas e amigáveis.

Ao técnico Ângelo e professor Wdeson pelas análises termogravimétricas.

À Maria Karolina e Ketlyn pelas análises de DRX de pó.

À minha segunda casa, Universidade Federal do Paraná, que tanto me orgulho.

À Fundação Araucária, CAPES e CNPq pelo suporte financeiro.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para este trabalho, muito obrigada!

Nem todo mundo vai compreender
isso tudo que você é
o que não significa que você deva se esconder
ou se calar.

O mundo tem medo
de mulheres extraordinárias.

Poema do Livro “Tudo nela brilha e queima” de Ryane Leão, 2017.

# RESUMO

A pandemia da COVID-19 impactou severamente a saúde pública em todo o mundo e embora o desenvolvimento de vacinas seja capaz de conter a pandemia global causada pelo vírus da SARS-CoV-2, são urgentemente necessários medicamentos que possam controlar efetivamente a infecção viral. O interesse em utilizar medicamentos contendo íons metálicos para fins terapêuticos tem aumentado, pois é reconhecido que os complexos metálicos apresentam uma grande diversidade de aplicações por apresentarem diferentes mecanismos de ação. Neste trabalho são descritas as sínteses e caracterizações de seis complexos de metais da primeira série de transição, sendo cinco deles inéditos. A reação entre os sais metálicos com o ligante azina NN-OH pelo método de adição direta, utilizando dmso como solvente e hidróxido de tetra-*n*-butilamônio para desprotonação do ligante levou à formação de compostos de coordenação estáveis. Os produtos foram caracterizados por difração de raios-x de monocristal e de pó, análise elementar e termogravimétrica, espectroscopia na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear de $^{1}H$. O complexo de cobalto corresponde ao composto dinuclear de fórmula $[Co_2(NN\text{-}O)_3]\cdot H_2O\cdot$dmso com estrutura helicoidal tripla em geometria octaédrica distorcida. A estrutura do composto de ferro corresponde ao complexo dinuclear de fórmula $[Fe_2(NN\text{-}O)_3]\cdot 4H_2O$ semelhante à estrutura de cobalto. Não foi possível obter monocristais adequados para elucidação da estrutura dos compostos de Zn, Cu e Ni, porém suas fórmulas foram propostas como $\{(Bu_4N)[Zn_2(NN\text{-}O)_{2,5}]\cdot 3H_2O\}_n$, $[Cu_2(NN\text{-}O)_2]\cdot 2H_2O\cdot$2dmso e $(Bu_4N)_2[Ni_2(NN\text{-}O)_3)]\cdot 3H_2O$ por meio da análise elementar, IV e TG. As citotoxicidades dos complexos foram avaliadas pelo método de redução do MTT no tempo de 24 h em três concentrações diferentes e a toxicidade se mostrou dose dependente. Baseado nos estudos de viabilidade celular, as concentrações de 5 $\mu g\ mL^{-1}$, 1$\mu g\ mL^{-1}$ e 0,2 $\mu g\ mL^{-1}$ foram escolhidas, de acordo com cada composto, para os ensaios de inibição de pseudovírus. Os resultados apontaram que o ligante e os complexos de cobalto e níquel inibiram a atividade do pseudovírus de SARS-CoV-2. O composto de cobalto se mostrou o mais promissor, pois inibiu o pseudovírus de SARS, mas não inibiu o pseudovírus controle, o que indica especificidade na interação com a proteína Spike da SARS-CoV-2.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; metalofármacos; pseudovírus; compostos de coordenação.

**ABSTRACT**

The COVID-19 pandemic has brought together with it a strong impact on the whole world's public health. Although vaccines research and development are able to contain the global pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus, there is an utmost need for medications to control effectively the viral infection. The interest in using medications containing metallic ions for therapeutics has increased since it is well known their broad range of acting mechanisms. The present work describes the synthesis and characterization of six metallic complexes of the first transition series, five of them unpublished. The reaction between the metallic salts and the azine ligand NN-OH through the direct addition method, using dmso as a solvent and the tetrabutylammonium hydroxide for ligand deprotonation formed stable coordination compounds. The products were characterized by single crystal and powder x-ray diffraction, elemental and thermogravimetric analysis, infrared spectroscopy and $^{1}H$ nuclear magnetic resonance. The cobalt complex is corresponding to the binuclear complex $[Co_2(NN\text{-}O)_3]\cdot H_2O\cdot dmso$ with a triple helical structure in a distorted octahedral geometry. The iron complex is corresponding to the binuclear complex $[Fe_2(NN\text{-}O)_3]\cdot 4H_2O$ similar to the before mentioned. It was not possible to obtain suitable single crystals to elucidate the structure of Zn, Cu and Ni compounds, however their formulas were proposed as $\{(Bu_4N)[Zn_2(NN\text{-}O)_{2,5}]\cdot 3H_2O\}_n$, $[Cu_2(NN\text{-}O)_2]\cdot 2H_2O\cdot 2dmso$ and $(Bu_4N)_2[Ni_2(NN\text{-}O)_3)]\cdot 3H_2O$ through elemental analysis, IV and TG. The cytotoxicities of the complexes were assessed by the MTT reduction assay for 24 hours on three different concentrations and the toxicity has presented a direct correlation based on the concentration. Based on the cellular viability studies, the concentrations of 5 $\mu g\ mL^{-1}$, 1$\mu g\ mL^{-1}$, and 0,2 $\mu g\ mL^{-1}$ were chosen, according to each compound in the pseudovirus inhibition trials. Results have shown that the ligand and the nickel and cobalt compounds inhibited the SARS-CoV-2 pseudovirus' activity. The cobalt compound has shown the most promising results since it has not inhibited the control pseudovirus, that said, it has shown specificity when interacting with the Spike protein of the SARS-CoV-2.

Keywords: SARS-CoV-2; metallodrugs; pseudovirus; coordination compounds.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação esquemática da estrutura do coronavirus SARS-CoV-2 ..... 22
Figura 2 - Representação esquemática das duas diferentes vias de entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira. 1) Penetração por endocitose ou 2) por meio do mecanismo de fusão da membrana plasmática ..... 23
Figura 3 - Complexos metálicos com potencial atividade antiviral ..... 28
Figura 4 - Estrutura química geral da função azina ..... 29
Figura 5 - Azinas simétricas (1 e 2) e assimétricas (3 e 4), em que R1≠R2 ..... 29
Figura 6 - Estruturas dos dois complexos de cobalto(III) ..... 30
Figura 7 - Esquema que ilustra a construção de um pseudovírus e sua estrutura ..... 32
Figura 8 - Ligante azina, denominado como NN-OH, utilizado para coordenar com os metais de transição ..... 33
Figura 9 - Reação de condensação do ligante NN-OH ..... 37
Figura 10 - Conversão do sal MTT para o produto Formazana ..... 41
Figura 11 - Espectro de RMN de $^1$H do NN-OH (DMSO-d6, 200 MHz, TMS) ..... 46
Figura 12 - Espectro de absorção na região do infravermelho do ligante NN-OH ..... 47
Figura 13 - Representação com o esquema de numeração dos átomos de porção da estrutura polimérica de $\{Na_2[Ni_2(NN\text{-}O)_3]\cdot 2dmso\}n$ ..... 48
Figura 14 - Representação da cadeia estendida, sem os átomos de hidrogênio ..... 50
Figura 15 - Espectro de absorção na região do infravermelho do $\{Na_2[Ni_2(NN\text{-}O)_3]\cdot 2dmso\}n$ (linha vermelha) em comparação com o ligante NN-OH (linha preta) ..... 51
Figura 16 - Representação da estrutura cristalina de $[Co_2(NN\text{-}O)_3]\cdot H_2O\cdot dmso$ com o esquema de numeração dos átomos. ..... 52
Figura 17 - Representação esquemática de uma estrutura helicoidal tripla contendo dois íons metálicos ..... 54
Figura 20 - Comparação do difratograma de Co(NN-OH) (vermelho) com simulação do raios X de pó do monocristal (preto) ..... 58
Figura 23 - Espectro de absorção na região do infravermelho do Fe(NN-OH) (linha vermelha) em comparação com o ligante NN-OH (linha preta) ..... 61
Figura 27 - Curvas TG e DTG do composto Zn(NN-OH) ..... 66
Figura 28 - Espectro de absorção na região do infravermelho do Cu(NN-OH) (linha vermelha) em comparação com o ligante NN-OH (linha preta) ..... 67
Figura 31 - Curvas TG e DTG do composto Ni(NN-OH) ..... 71

Figura 32 - Difratogramas de raios X de pó dos compostos obtidos..... 72

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Estado da Arte na pesquisa contra a COVID-19 ..... 25
Esquema 2 - Fluxograma da rota sintética empregada para obtenção dos compostos Co(NN-OH), Fe(NN-OH), Zn(NN-OH), Cu(NN-OH) e Ni(NN-OH) e suas imagens ..... 38

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Gráfico de viabilidade celular para os compostos na concentração de 5 μg $mL^{-1}$. Os resultados foram expressos pelas médias das amostras em quadruplicata ± SEM. *p<0,1 ****p<0,0001 ..... 73
Gráfico 2 - Gráfico de viabilidade celular para os compostos na concentração de 1 μg $mL^{-1}$. Os resultados foram expressos pelas médias das amostras em quadruplicata ± SEM. **p<0,01 ..... 73
Gráfico 3 - Gráfico de viabilidade celular para os compostos na concentração de 0,2 μg $mL^{-1}$. Os resultados foram expressos pelas médias das amostras em quadruplicata ± SEM. .... 74
Gráfico 4 - Ensaio de Infecção com pseudovírus formulado com Spike de SARS-CoV-2 juntamente com os complexos metálicos. Os resultados foram expressos pelas médias das amostras em duplicata ± SEM. *p<0,1 ..... 75
Gráfico 5 - Ensaio de Infecção com pseudovírus formulado com Spike de VSV juntamente com os complexos metálicos. Os resultados foram expressos pelas médias das amostras em duplicata ± SEM. *p<0,1 ..... 76

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Relação de reagentes e solventes ..... 36
Tabela 2 - Informações sobre a coleta de dados usados na determinação e refinamento da estrutura cristalina de $\{Na_2[Ni_2(NN\text{-}O)_3]\cdot 2dmso\}n$ ..... 49
Tabela 3 - Informações sobre a coleta de dados usados na determinação e refinamento da estrutura cristalina de Co(NN-OH) ..... 53
Tabela 4 - Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para $[Co_2(NN\text{-}O)_3]\cdot H_2O\cdot dmso$ ..... 54
Tabela 5 - Valores calculados e obtidos para os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio em Co(NN-OH) ..... 57
Tabela 6 - Valores calculados e obtidos para os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio em Fe(NN-OH) ..... 61
Tabela 7 - Valores calculados e obtidos para os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio em Zn(NN-OH). As formulações $\{(Bu_4N)_2[Zn_2(NN\text{-}O)_{2,5}]\cdot 3H_2O\}n$ e $\{(Bu_4N)_2[Zn_2(NN\text{-}O)_{2,5}]\cdot 4H_2O\}n$ e seus respectivos erros relativos são comparados ..... 65
Tabela 8 - Dados térmicos de Zn(NN-OH) estabelecidos com relação às duas formulações propostas ..... 66
Tabela 9 - Valores calculados e obtidos para os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio em Cu(NN-OH) ..... 68
Tabela 10 - Valores calculados e obtidos para os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio em Ni-(NN OH) ..... 70
Tabela 11 - Concentração não citotóxica utilizada para cada composto no ensaio de inibição de pseudovírus ..... 74

## LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

| | |
|---|---|
| ACE2 | Enzima conversora de angiotensina 2 (do inglês *Angiotensin-converting enzime 2*) |
| CCDC | Banco de dados cristalográficos de Cambridge (do inglês *Cambridge Crystallographic Data Centre*) |
| COVID-19 | *Corona Virus Diseade 2019* |
| COVs | *Coronavirus* |
| CSG | Grupo de Estudos sobre Coronaviridae (do ingês *Coronaviridae Study Group*) |
| DMEM | *Dulbecco's Modified Eagle Medium* |
| dmso | Sulfóxido de dimetila |
| DRXM | Difratometria de Raios X de Monocristal |
| DRXP | Difratometria de Raios X de Pó |
| ERO | Espécies Reativas de Oxigênio |
| FBS | Soro bovino fetal (do inglês *Fetal Bovine Serum*) |
| FDA | *Food and Drug Administration* |
| KBr | Brometo de potássio |
| ICTV | Comitê Internacional de Taxonomia de vírus (do inglês *International Committee on Taxonomy of Viruses*) |
| IV | Espectroscopia na região do infravermelho |
| MERS-CoV | Síndrome Respiratória do Oriente Médio (do inglês *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) |
| MTT | Brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio] |
| NN-OH | 1,2-bis(2-hidroxibenzilideno)hidrazina |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PBS | Tampão fosfato-salino (do inglês *Phosphate-bufferid saline*) |
| Proteina S | Spike - Proteina de pico do coronavírus |
| pMLV | plásmideo capaz de expressar genes do Vírus da Leucemia Murina |
| pLUC | plasmídeo que contém o gene da luciferase |
| pVSV | plasmídeo que expressa a espícula do Vírus da Estomatite Vesicular |
| RLUs | Unidades de Luz Relativas (do inglês *Relative Light Units*) |
| RMN | Ressonância magnética nuclear |

| | |
|---|---|
| SARS | Síndrome Respiratória Aguda Grave (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome*) |
| TG | Análise termogravimétrica |
| UFPR | Universidade Federal do Paraná |

## LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|---|---|
| $J$ | Constante de acoplamento (Hz) |
| $\delta$ | Deslocamento químico (ppm) |
| $\delta$ | Modo vibracional de deformação angular |
| $\nu$ | Modo vibracional de estiramento |

**SUMÁRIO**

**1 INTRODUÇÃO** ..... 21
1.1 SARS-CoV-2 ..... 21
1.2 COMPLEXOS METÁLICOS COMO POTENCIAIS METALOFÁRMACOS ..... 26
1.3 LIGANTES DO TIPO AZINAS ACÍCLICAS ..... 28
1.4 ENSAIOS DE INIBIÇÃO UTILIZANDO PARTÍCULAS PSEUDOTIPADAS ..... 30
**2 OBJETIVOS** ..... 33
2.1 OBJETIVO GERAL ..... 33
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS ..... 33
**3 MATERIAS E MÉTODOS** ..... 34
3.1 EQUIPAMENTOS E CARACTERIZAÇÕES ..... 34
3.1.1 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV) ..... 34
3.1.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ..... 34
3.1.3 Difratometria de Raios X de Monocristal (DRXM) ..... 34
3.1.4 Difratometria de Raios X de Policristais (DRXP) ..... 35
3.1.5 Análise Elementar – Dosagem dos teores do carbono, hidrogênio e nitrogênio ..... 35
3.1.6 Análise Termogravimétrica (TG-DTG) ..... 35
3.2 CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS ..... 36
3.2.1 Preparo do material ..... 36
3.3 SOLVENTES E REAGENTES ..... 36
3.4 PARTE EXPERIMENTAL ..... 36
3.4.1 Síntese do ligante NN-OH (impuro) ..... 36
3.4.2 Síntese do ligante NN-OH ..... 37
3.4.3 Sínteses dos complexos ..... 37
3.4.3.1 Síntese do $\{Na_2[Ni_2(NN\text{-}O)_3]\cdot 2dmso\}_n$ ..... 38
3.4.3.2 Síntese dos complexos de Co(NN-OH), Fe(NN-OH), Zn(NN-OH), Ni(NN-OH) e Cu(NN-OH) ..... 39
3.5 TÉCNICAS E PROTOCOLOS UTILIZADOS NOS ENSAIOS BIOLÓGICOS ..... 40
3.5.1 Ensaios Biológicos ..... 40
3.5.2 Preparação dos reagentes biológicos ..... 40
3.5.3 Ensaio de viabilidade celular pelo método de MTT ..... 41
3.5.3.1 Cultura de células ..... 41
3.5.3.2 Protocolo para determinar a viabilidade celular: ensaio de redução do MTT ..... 42

3.5.4 Ensaio de inibição de pseudovírus associado aos complexos metálicos ..... 42
3.5.4.1 Cultura de células ..... 42
3.5.4.2 Construção do pseudovírus ..... 43
3.5.4.3 Protocolo utilizado no ensaio de inibição de pseudovírus associado aos complexos metálicos ..... 44
3.5.5 Análises estatísticas ..... 45
**4 RESULTADOS E DISCUSSÃO** ..... 45
4.1 CARACTERIZAÇÃO DO LIGANTE NN-OH ..... 45
4.2 CARACTERIZAÇÃO DA ESTRUTURA POLIMÉRICA $\{Na_2[Ni_2(NN\text{-}O)_3]\cdot 2dmso\}_n$ ..... 47
4.2.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV) ..... 50
4.3 CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO Co(NN-OH) ..... 51
4.3.1 Difratometria de Raios X de Monocristal (DRXM) ..... 51
4.3.2 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN $^1$H) ..... 55
4.3.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV) ..... 56
4.3.4 Análise Elementar ..... 57
4.3.5 Difratometria de Raios X de Pó (DRXP) ..... 58
4.3.6 Análise Termogravimétrica (TGA-DTG) ..... 58
4.4 CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO Fe(NN-OH) ..... 59
4.4.1 Difratometria de Raios X de Monocristal (DRXM) ..... 59
4.4.2 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV) ..... 60
4.4.3 Análise Elementar ..... 61
4.4.4 Difratometria de Raios X de Pó (DRXP) ..... 62
4.4.5 Análise Termogravimétrica (TG-DTG) ..... 62
4.5 CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO Zn(NN-OH) ..... 63
4.5.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV) ..... 63
4.5.2 Análise Elementar ..... 64
4.5.3 Análise Termogravimétrica (TG-DTG) ..... 65
4.6 CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO Cu(NN-OH) ..... 66
4.6.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV) ..... 67
4.6.2 Análise Elementar ..... 67
4.6.3 Análise Termogravimétrica (TG-DTG) ..... 68
4.7 CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO Ni(NN-OH) ..... 69
4.7.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV) ..... 69

4.7.2 Análise Elementar..... 70
4.7.3 Análise Termogravimétrica (TG-DTG)..... 70
4.8 DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DE PÓ DOS COMPOSTOS OBTIDOS..... 71
4.9 AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE DOS COMPOSTOS PELO MÉTODO DE REDUÇÃO DO MTT..... 72
4.10 RESULTADOS DOS ENSAIOS DE INIBIÇÃO DE PSEUDOVÍRUS..... 74
**5 CONCLUSÃO**..... 77
**REFERÊNCIAS**..... 78
**ANEXO 1**..... 85
**ANEXO 2**..... 92

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 SARS-CoV-2

Em dezembro de 2019, uma nova pneumonia causada por um patógeno anteriormente desconhecido surgiu em Wuhan, uma cidade de 11 milhões de pessoas localizada no centro da China [1]. Os casos iniciais foram vinculados a um mercado atacadista de frutos do mar [2]. Este patógeno foi reconhecido como um vírus e se espalhou rapidamente pelo mundo, resultando em uma pandemia, contabilizando mais de 609 milhões de casos e quase 6,5 milhões de mortes até o dia 12 de setembro de 2022 [3] e emergindo como a mais significativa crise de saúde global desde a pandemia de Influenza Espanhola de 1918 [4].

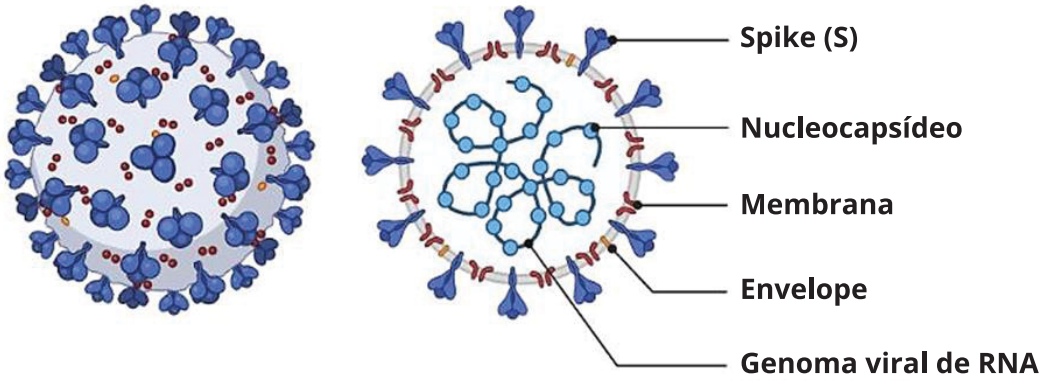
Devido a rápida replicação viral, as complicações respiratórias decorrentes das infecções sobrecarregaram os sistemas de saúde em todo o mundo. Com isso, as autoridades internacionais de saúde se concentraram no diagnóstico rápido e no isolamento do paciente, bem como na busca de vacinas e terapias eficazes contra o vírus [5].

O agente etiológico, causador da doença COVID-19 (junção de *Corona Virus Diseade* 2019), foi identificado como um novo coronavírus provisoriamente nomeado como "2019 novo coronavírus" (2019-nCoV) pela Organização Mundial da Saúde (OMS) [2]. Este vírus está intimamente relacionado ao responsável pela Síndrome Respiratória Aguda Grave - em inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). Com isso, 2019-nCoV foi renomeado como SARS-CoV-2 pelo *Coronaviridae Study Group* (CSG) do Comitê Internacional de Taxonomia de vírus (ICTV) [6].

Os coronavírus (CoVs) pertencem à subfamília *Coronaviridae*, ordem *Nidovirales* (Figura 1). Eles são divididos em quatro gêneros: α-, β-, γ e δ-coronavírus, sendo o gênero β-coronavírus o que afeta seres humanos [7]. Os CoVs atravessaram reiteradamente as barreiras entre espécies e alguns surgiram como consideráveis patógenos humanos, sendo os exemplos mais conhecidos a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) que surgiu na China em 2002 e causou uma epidemia em larga escala com cerca de 8000 pessoas infectadas e 800 mortes; e também a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) - em inglês conhecida como Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus – uma epidemia persistente na Península Arábica desde 2012. Em ambas as epidemias, esses vírus

provavelmente originaram-se de morcegos, passando para outro hospedeiro mamífero intermediário antes de infectar seres humanos [2][7].

Figura 1 – Representação esquemática da estrutura do coronavirus SARS-CoV-2



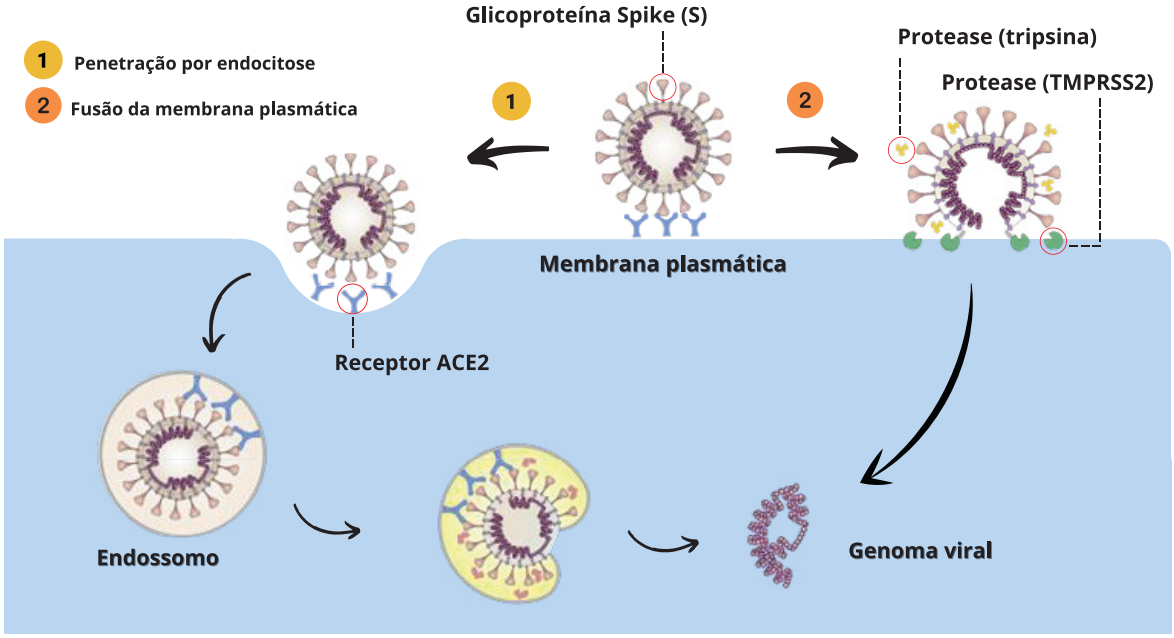

FONTE: A Autora, 2022 (criado em Biorender.com)

A infecção das células pelo SARS-CoV-2 começa com a entrada viral, na qual a proteína viral reconhece um receptor da célula hospedeira e funde sua membrana com a membrana da célula hospedeira [8]. Essa etapa é mediada pela glicoproteína viral denominada Spike (S) que interage com um receptor celular específico, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) [9][10]. Essa enzima integra o chamado sistema renina-angiotensina-aldosterona responsável pelo controle da pressão na circulação sanguínea e é encontrada em muitos tecidos extrapulmonares, incluindo coração, rim, endotélio e intestino [11][12].

Depois que o vírus se liga à célula, ele pode ser desencadeado por duas diferentes vias de entrada: por meio do mecanismo de fusão da membrana plasmática ou na penetração por endocitose como ilustrado na Figura 2. A via a ser usada depende da presença ou não de proteases, que são enzimas capazes de quebrar ligações peptídicas entre os aminoácidos e as proteínas. A disponibilidade dessas enzimas depende do tipo de célula humana em que o vírus está entrando e das condições particulares dessa célula [8][13].

Uma vez dentro da célula, o genoma do vírus sequestra a maquinaria de fabricação de proteínas e a força a replicar o genoma viral, produzindo então, novos vírus [14]. Os componentes virais recém-sintetizados formam uma partícula viral completa. A célula hospedeira geralmente morre, liberando novos vírus que infectam outras células hospedeiras [15].

Figura 2 - Representação esquemática das duas diferentes vias de entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira. 1) Penetração por endocitose ou 2) por meio do mecanismo de fusão da membrana plasmática




FONTE: Tang *et al.* (2020) (adaptado) [8]

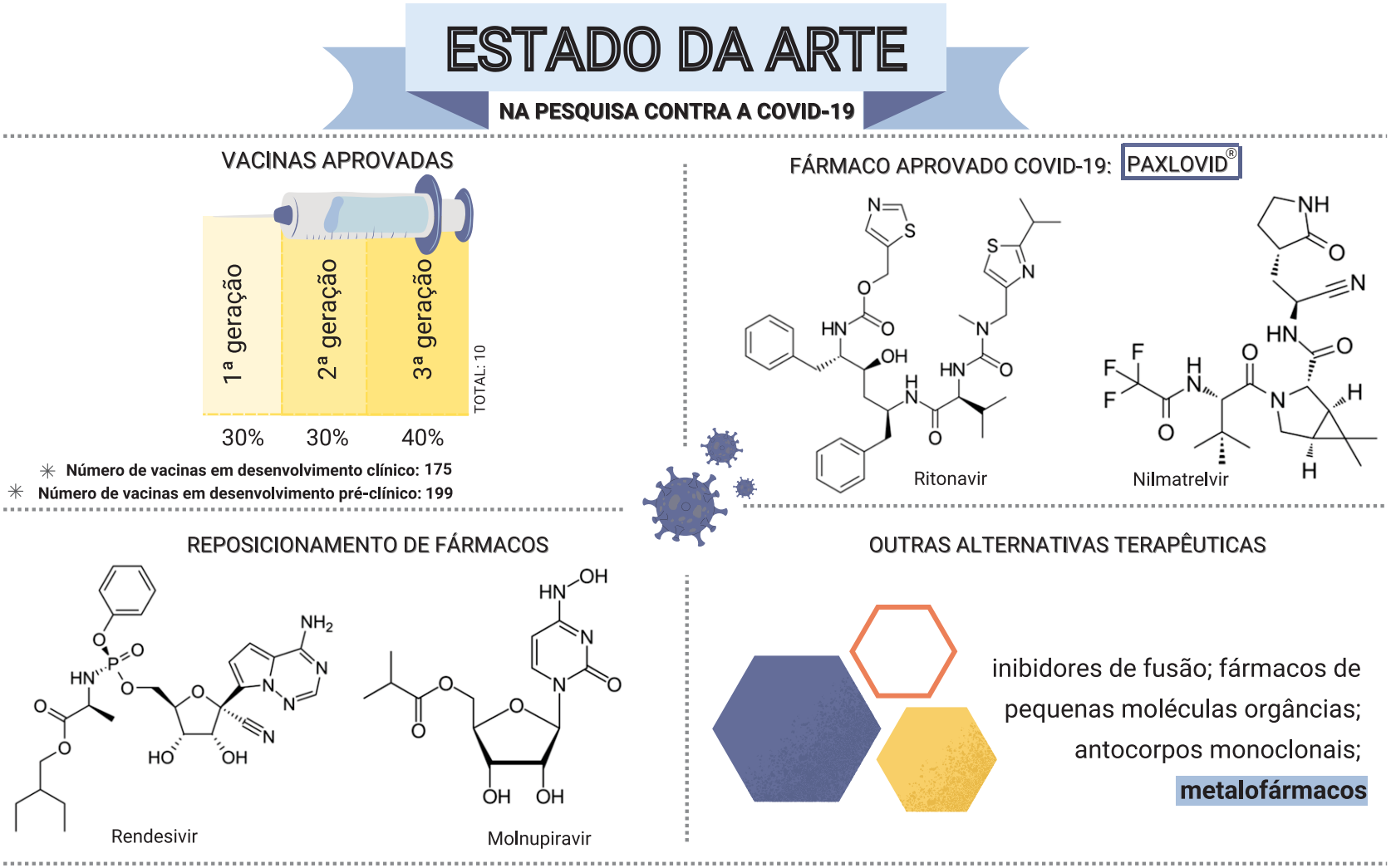
Felizmente, vacinas eficazes contra COVID-19 foram desenvolvidas e introduzidas à população ainda no ano de 2020, o que proporcionou uma oportunidade para restringir a transmissão do vírus e reduzir o número de hospitalizações e mortes [16]. No entanto, por mais que as vacinações forneçam proteção profilática para adultos e crianças saudáveis, elas podem ser menos eficazes para indivíduos com sistema imunológico comprometido ou outras condições médicas subjacentes. Além disso, o surgimento de variantes virais pode prejudicar a eficácia das vacinas atuais [17]. Por isto, há uma necessidade urgente de novos tratamentos para combater esta doença.

Desde o início da pandemia, estratégias de tratamento estão sendo exploradas (Figura 3). Vários antivirais, antibióticos e medicamentos foram estudados em relação à eficácia contra a SARS-CoV-2 [16]. Alguns tratamentos já foram aprovados ou estão em processo de aprovação pelos órgãos internacionais de saúde, dentre eles estão: Remdesivir [18], Sotrovimab [19], Molnupiravir [20], Regdanvimab [21], e os coquetéis de anticorpos monoclonais Bamlanivimb e Etesevimab [22] e Casirivimab e Imdevimab [23]. Nenhum destes tratamentos serve para prevenir a infecção, eles foram aprovados apenas para uso emergencial, ou seja, só podem ser administrados em grupos e situações específicas com acompanhamento médico. Além disso, todos possuem um alto custo, o que inviabiliza o acesso à população geral [16].

Outras estratégias de tratamento, com o objetivo de prevenir a infeção viral estão sendo estudadas, como por exemplo o uso de inibidores de fusão [6]; fármacos de pequenas

moléculas orgânicas convencionais [5,6] e complexos metálicos que apresentam atividade biológica [24,25], sendo esta última categoria, o foco de estudo deste trabalho.

Esquema 1 - Estado da Arte na pesquisa contra a COVID-19




FONTE: A autora, 2022.

## 1.2 COMPLEXOS METÁLICOS COMO POTENCIAIS METALOFÁRMACOS

Os íons de metais de transição exercem papéis fundamentais no sistema biológico. Eles estão presentes em vários processos bioquímicos, principalmente em processos redox catalisados por metaloenzimas, com destaque para aquelas de ferro e cobre [26]. Embora tais metais se apresentem em uma forma deficiente de elétrons, a maior parte das biomoléculas, como proteínas e ácidos nucleicos, possuem elementos doadores de densidade eletrônica. Surge, com isso, a tendência dos metais aparecerem ligados ou interagindo a biomoléculas em sistemas vivos [27]. A hemoglobina, por exemplo, é uma metaloproteína de ferro presente nos glóbulos vermelhos que permite o transporte de oxigênio no sistema circulatório. O zinco, desempenha função estrutural e também faz parte da estrutura da anidrase carbônica, metaloenzima que participa do transporte de $CO_2$ e controle do pH sanguíneo [27,28]. O cobre, por sua vez, está presente no sítio ativo de inúmeras proteínas e enzimas, os quais estão associados a uma vasta gama de funções biológicas vitais, tanto funcional como estrutural, como ativação e transporte de oxigênio nas hemocianinas [29]. Já o cobalto é um elemento essencial que desempenha um papel imperativo em vários processos biológicos. Em humanos, ele é encontrado principalmente na forma de vitamina B12 [30].

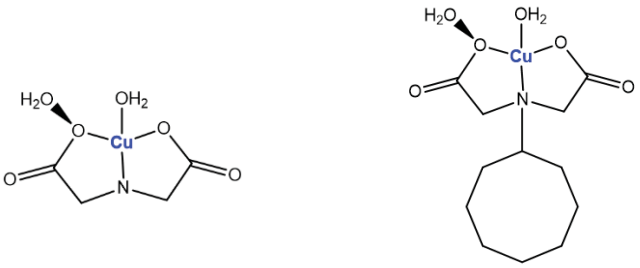
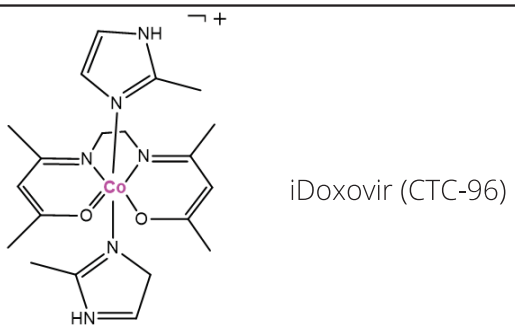
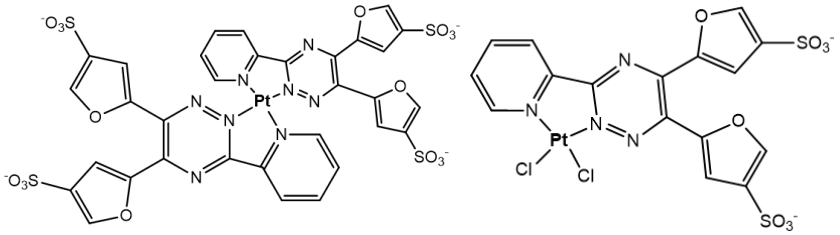
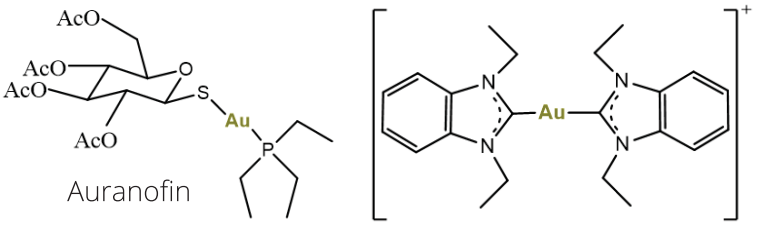
O entendimento dessas diversas funções de metais nos sistemas biológicos tem estimulado a busca por compostos de coordenação que possam ser utilizados com finalidade terapêutica ou no diagnóstico de diversas doenças [28]. A química dos compostos de coordenação estuda a interação entre centros metálicos com ligantes, geralmente sendo moléculas orgânicas que possuem grupamentos que são potenciais sítios de coordenação com íons metálicos ou metais [31].

O metal coordenado ao ligante introduz propriedades diferentes se comparado com a molécula isolada. Algumas delas são: a introdução de uma carga permanente em alguns compostos; quando coordenado ao metal, a molécula orgânica perde graus de liberdade, ou seja, perde sua flexibilidade e permanece numa conformação específica e, em uma aplicação biológica, isto possibilita uma melhor interação com certas proteínas e/ou biomoléculas; certos íons metálicos possuem atividade redox, possuindo mais que um estado de oxidação. Estes íons podem gerar espécies muito reativas como as Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), que são moléculas instáveis e extremamente reativas capazes de transformar outras moléculas com as quais colidem [32]. Neste caso, o ligante pode modificar um potencial de redução tornando-o mais facilmente reduzido ou oxidado.

Complexos metálicos são empregados em uma grande diversidade de aplicações na medicina por apresentarem diferentes mecanismos de ação [29]. O interesse em utilizar medicamentos contendo íons metálicos para fins terapêuticos tem aumentado, pois é reconhecido que os complexos metálicos apresentam uma grande variedade de estruturas químicas e a reatividade dos centros metálicos nas biomoléculas alvo pode ser ajustada através da escolha adequada de metais e ligantes [33]. O impedimento espacial dos sítios de coordenação e as ligações de hidrogênio que podem originar interações entre átomos na esfera de coordenação do metal são fatores que podem aumentar ou diminuir a estabilidade dos complexos metálicos em ambientes biológicos [29]. Estes fatores são responsáveis por interações específicas em sítios alvos do organismo, como proteínas, DNA, lipídeos, carboidratos, membranas, etc. [34].

Há muitos estudos na literatura de complexos metálicos com potencial atividade antiviral. Como exemplo, complexos de ouro, dentre eles o Auranofina - fármaco aprovado pela FDA em 1985 para o tratamento de artrite reumatóide, foram estudados por Ott e colaboradores [35] como inibidores de ACE2, proteína que facilita a entrada do SARS-CoV-2 no organismo. Dentre os compostos estudados, o Auranofin mostrou maior potencial como um agente antiviral quando comparado a outros complexos de ouro [35,36]. Os compostos de platina são os candidatos a fármacos metálicos mais estudadas desde a descoberta das propriedades antitumorais da cisplatina em 1969 [37]. Atualmente, a cisplatina é usada no tratamento de vários tipos de câncer administrada sozinha ou em combinação com outros fármacos. Em estudos recentes, cientistas relataram propriedades antivirais da platina, sugerindo mais uma aplicação para esses complexos, não apenas como agentes anticâncer [38,39]. Os complexos de cobalto também têm sido amplamente considerados como agentes antivirais, como é o caso do fármaco Doxovir$^{TM}$ (CTC-96), um complexo de Co(III) com derivados de bases de Schiff para tratamento da ceratite herpética epitelial, doença oftalmológica relacionada à infecção pelos vírus Herpes HSV-1 [25,40]. Já Gordon e colaboradores [41] avaliaram complexos de cobre como potenciais antivirais contra o vírus Influenza. A Figura 3 ilustra alguns destes complexos metálicos mencionados.

Figura 3 - Complexos metálicos com potencial atividade antiviral

| Atividade antiviral | Complexos metálicos |
|---|---|
| **Influenza** |  |
| **Herpes-simples virus I (HSV I)** |  iDoxovir (CTC-96) |
| **HIV** |  |
| **SARS-CoV-2** |  Auranofin |

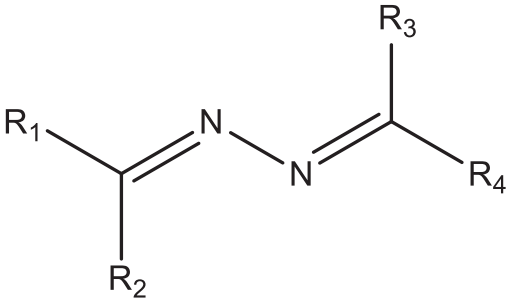
## 1.3 LIGANTES DO TIPO AZINAS ACÍCLICAS

A escolha de ligantes para o desenvolvimento de complexos metálicos visando aplicações farmacêuticas devem levar em consideração a capacidade e a versatilidade de coordenação do ligante ao metal de interesse, bem como a capacidade de interação de tais moléculas com alvos biológicos [26][28]. Dessa forma, os ligantes do tipo azina se destacam, pois compostos que possuem esse grupamento exibem interessantes características ópticas, condutoras e biológicas [42].

As azinas acíclicas são compostos orgânicos que contém a estrutura geral $R_1R_2C{=}N{-}N{=}CR_3R_4$, como mostrado na Figura 4. As duas iminas (C=N) unidas pela ligação

N–N, constituem o grupo azina [43,44]. Em relação a isomeria geométrica das azinas aromáticas, até o momento da escrita deste trabalho os estudos apontam que todas existem na configuração preferida (E,E), na qual os grandes grupos ligados às ligações C=N são trans para a ligação N–N [45,46].

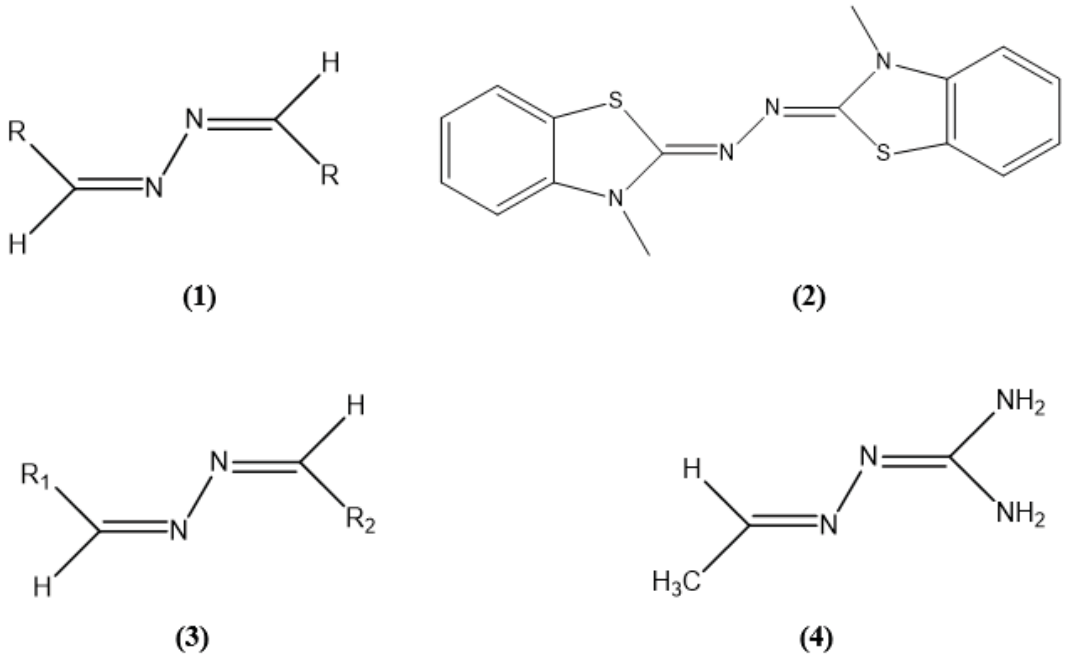
Figura 4 - Estrutura química geral da função azina




FONTE: A autora (2022)

Elas são ainda classificadas como simétricas e assimétricas, conforme ilustrado na Figura 5:

Figura 5 - Azinas simétricas (1 e 2) e assimétricas (3 e 4), em que R1≠R2




FONTE: Adaptado de CHOURASIYA, S.S *et al*. (2019) [47]

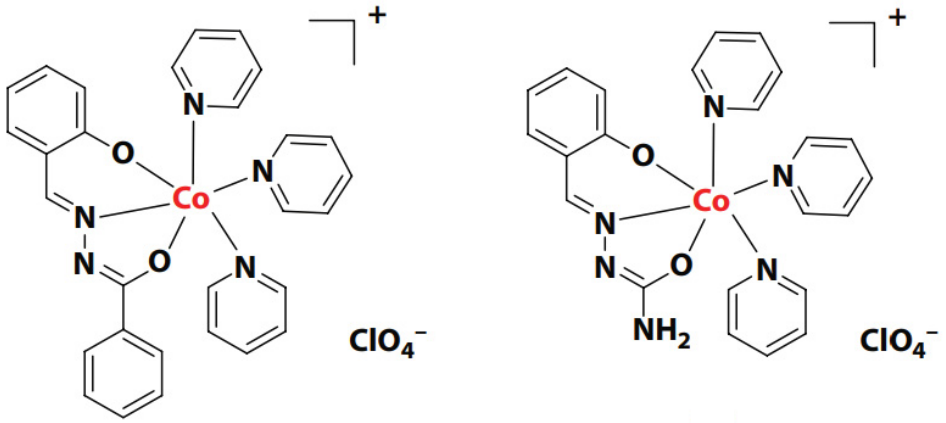
A síntese das azinas acontece de forma rápida, simples e eficiente. Normalmente são preparadas pela reação de 2 mols de um aldeído com 1 mol de hidrato de hidrazina em solução sob condições de refluxo [42][48].

Diversos trabalhos relataram propriedades biológicas das azinas, dentre elas, propriedades antitumorais [49][50], atividade antifúngica [42], antimaláricos [51],

antibacterianas [52][53], atividade antioxidante [54], dentre outras. Sua importância deriva da analogia com as bases de Schiff – compostos com estrutura geral $R_1R_2C{=}N{-}R_3$ que possibilitam muitas atuações em alguns sistemas biológicos - devido à presença em suas estruturas do grupo C=N-N=C. Essa classe de compostos também tem chamado atenção recentemente devido a suas atividades antivirais, como inibidoras de processos celulares e na ligação e clivagem de DNA [44][55][56].

A formação de complexos estáveis com a maioria dos íons de metais de transição aumentou o interesse pelos complexos contendo azina, uma vez que se reconheceu que muitos desses complexos podem servir como modelos para espécies biologicamente importantes e foram relatados atuando como potenciais inibidores enzimáticos [57]. Em um estudo recente de Fekri et al. [58], foram sintetizados dois complexos de cobalto(III) a partir de ligantes de base de Schiff e azinas, como ilustrado na Figura 6. Estes compostos foram testados quanto à atividade antibacteriana contra diferentes cepas. Os resultados indicaram que os compostos sintetizados apresentaram boa atividade frente às cepas de bactérias Gram-positivas e que os complexos metálicos exibiram maiores atividades antibacterianas se comparados aos ligantes livres [30][58].

Figura 6 - Estruturas dos dois complexos de cobalto(III)




FONTE: Adaptado de Malik *et al.* (2020) [30]

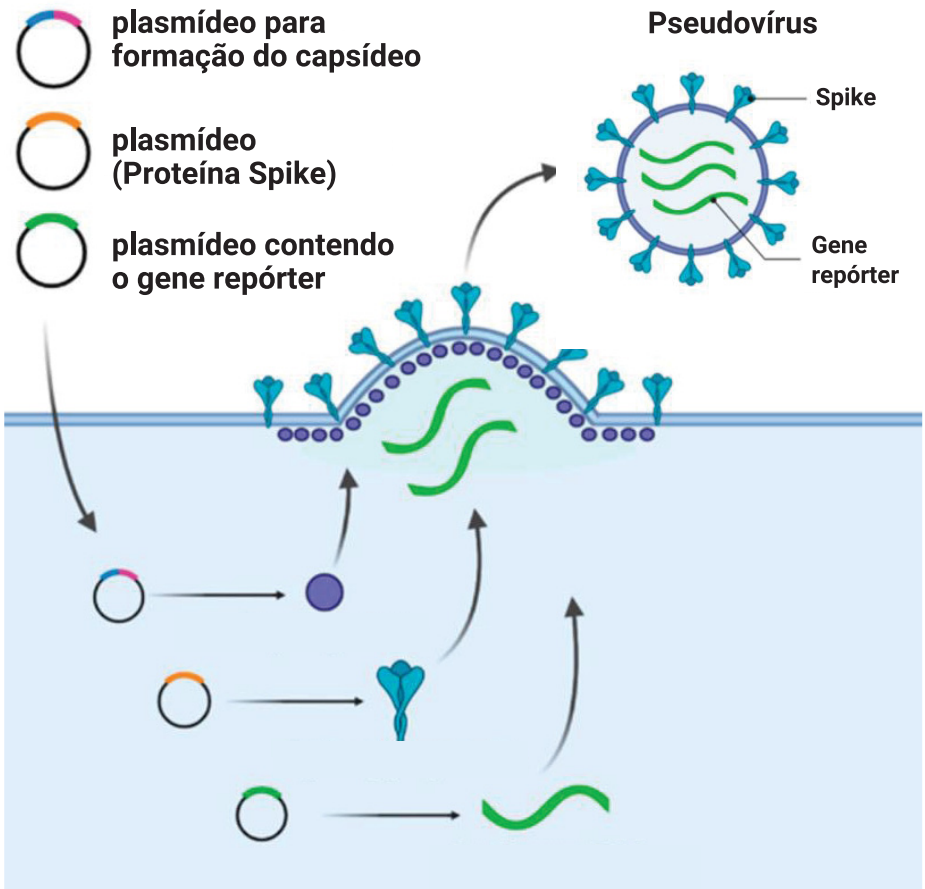
## 1.4 ENSAIOS DE INIBIÇÃO UTILIZANDO PARTÍCULAS PSEUDOTIPADAS

O SARS-CoV-2 é um patógeno que necessita de uma estrutura de segurança biológica de nível 3 para se trabalhar, ou seja, para realizar testes biológicos com esse vírus é necessário um laboratório de alta segurança, constituído por uma equipe profissional fortemente capacitada e que tenha um treinamento específico no manejo de agentes patogênicos e potencialmente letais. Esses laboratórios destinam-se a pesquisas em que o

risco biológico é altíssimo e que podem acarretar sérios danos individuais [59]. Este, portanto, é um dos principais desafios no desenvolvimento e otimização de novas tecnologias para combater a COVID-19 [60]. Com isso, o desenvolvimento de abordagens alternativas para se trabalhar com certos cultivos virais sem que haja a exigência de uma estrutura de biossegurança elevada se fez necessário.

Uma abordagem alternativa para superar as limitações de biossegurança dos coronavírus é o uso de partículas virais pseudotipadas e não replicáveis, também conhecidas como pseudovírus [60]. Os pseudovírus são partículas virais que possuem as propriedades de um determinado vírus (como por exemplo as proteínas do envelope viral necessárias para o receptor do hospedeiro), porém essas partículas pseudotipadas carregam um gene repórter ao invés do genoma viral e, portanto, não são passíveis de replicação [61]. No caso de um pseudovírus de coronavírus, a proteína S é a proteína do envelope viral que é pseudotipada, pois é ela que desencadeia a fusão da membrana quando ligada ao receptor ACE2. Os pseudovírus oferecem simplicidade e alto rendimento, ao mesmo tempo que demonstram alta semelhança com o envelope do vírus infeccioso. A Figura 7 ilustra a construção de um pseudovírus e sua estrutura.

Figura 7 - Esquema que ilustra a construção de um pseudovírus e sua estrutura




FONTE: Adaptado de Chen *et. al.* (2020) [61]

Pensando nos benefícios e vantagens dos complexos metálicos, bem como nas moléculas contendo o grupo azina com potencial atividade biológica, neste trabalho exploraremos a interação de alguns compostos de coordenação frente a fragmentos virais do SARS-CoV-2 por meio de partículas pseudotipadas, a fim de avaliar possíveis atividades de replicação viral.

# 2 OBJETIVOS

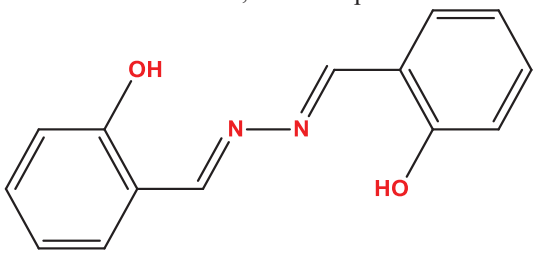
## 2.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar e caracterizar complexos de cobalto(III), ferro(III), cobre(II), níquel(II) e zinco(II) contendo ligantes orgânicos do tipo azina e avaliar sua interação com fragmentos virais do SARS-CoV-2 a fim de inibir sua atividade de replicação viral.

## 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar e caracterizar o ligante azina NN-OH (Figura 8);

Figura 8 - Ligante azina, denominado como NN-OH, utilizado para coordenar com os metais de transição




**NN-OH**

- Caracterizar o ligante NN-OH por espectroscopia de absorção no Infravermelho e ressonância magnética nuclear (RMN) $^{1}H$;
- Sintetizar novos complexos empregando o ligante sintetizado e sais de alguns metais da primeira linha de transição ($Cu^{2+}$, $Co^{2+}$, $Ni^{2+}$, $Zn^{2+}$ e $Fe^{3+}$);
- Caracterizar estruturalmente os compostos sintetizados por técnicas espectroscópicas (Espectroscopia de absorção no Infravermelho e RMN $^{1}H$), termogravimétricas, Difração de Raios X de Pó e Monocristal;
- Avaliar o efeito citotóxico dos compostos empregando células Vero E6;
- Avaliar o efeito de inibição dos complexos metálicos em pseudovírus de SARS-CoV-2.

# 3 MATERIAS E MÉTODOS

## 3.1 EQUIPAMENTOS E CARACTERIZAÇÕES

### 3.1.1 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) foram registrados na região entre 400 – 4000 $cm^{-1}$ empregando um espectrofotômetro modelo VERTEX 70 da Bruker do Departamento de Química da UFPR. Os espectros foram registrados em pastilhas de KBr a partir de uma média de 16 varreduras com resolução de 4 $cm^{-1}$. Para o preparo das pastilhas, homogeneizou-se uma pequena quantidade da amostra com o KBr previamente seco em estufa a 115 °C e a mistura foi, então, submetida a uma pressão de 8 kbar em uma prensa axial.

### 3.1.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram obtidos em espectrômetro Bruker DPX-200 operando a 4,7 Tesla (200 MHz para $^1H$), disponível no Departamento de Química - UFPR. Empregou-se clorofórmio deuterado ($CDCl_3$) ou sulfóxido de dimetila (DMSO-$d_6$) como solventes. Os deslocamentos químicos nos espectros de RMN de $^1H$ foram expressos em ppm em relação ao tetrametilsilano ($\delta_{TMS}$ = 0,00) ou ao solvente residual não deuterado ($\delta_{CDCl3}$ = 7,24 e $\delta_{DMSO\text{-}d6}$ = 2,50) [62].

### 3.1.3 Difratometria de Raios X de Monocristal (DRXM)

As análises por Difratometria de Raios X por Monocristal (DRXM) foram realizadas no Departamento de Química da UFPR, utilizando um difratômetro Bruker D8 Venture equipado com um detector Photon 100 CMOS com radiação Mo-Kα (λ = 0,7107 Å) e monocromador de grafite. Para a análise das amostras, um cristal (ou fragmento) foi selecionado, transferido para a ponta de um suporte MicroMountTM, montado no difratômetro. Os dados foram coletados a 300 K.

### 3.1.4 Difratometria de Raios X de Policristais (DRXP)

As caracterizações por Difratometria de Raios X por Pó (DRXP) foram realizadas em três locais diferentes: a amostra de Cu(NN-OH) no Laboratório de Cristalografia pertencente à Universidade Federal de Alfenas em um difratômetro Rigaku Ultima IV; a amostra de Fe(NN-OH) no Departamento de Química pertencente à Universidade Federal do Paraná – UFPR em um difratômetro SHIMADZU (modelo XRD-6000); e as amostras de Co(NN-OH), Zn(NN-OH) e Ni(NN-OH) foram feitas no Departamento de Física pertencente à UFPR em um difratômetro SHIMADZU (modelo XRD-6000). Todas as medidas foram realizadas utilizando um comprimento de onda CuKα ($\lambda$=1,5418), com tensão de 40 kV e corrente de 30 mA. As coletas foram realizadas com uma faixa de varredura variando de 5° a 50°. Os difratogramas simulados foram gerados a partir do software Mercury® com os dados estruturais obtidos por DRX de monocristal.

### 3.1.5 Análise Elementar – Dosagem dos teores do carbono, hidrogênio e nitrogênio

As análises dos teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio para os compostos de Fe(NN-OH), Co(NN-OH), Cu(NN-OH) e Zn(NN-OH) foram realizadas em duplicata no Centro Analítico de Instrumentação no Instituto de Química da Universidade de São Paulo empregando um analisador elementar Perkin Elmer – CHN 2400 Serie II. A análise do composto de Ni(NN-OH) foi realizada em duplicata no Laboratório Institucional de Análises Físico-Químicas no Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, empregando um Analisador elementar Perkin Elmer – CHN 2400 Series.

### 3.1.6 Análise Termogravimétrica (TG-DTG)

As análises termogravimétricas foram realizadas em fluxo de $N_2$ gasoso, a 50 mL $min^{-1}$, em um equipamento NETZSCH STA 449F3 na Central Analítica no Departamento de Química da UFPR. Para as análises, utilizaram-se por volta de 3 a 5 mg de amostra em um porta amostra de alumina, sendo a rampa de temperatura de 10,0 °C $min^{-1}$ em uma faixa de 25 até 900 °C.

## 3.2 CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS

### 3.2.1 Preparo do material

Todas as soluções e os materiais utilizados nos ensaios biológicos como: ponteiras, tubos plásticos, pipetas e frascos de vidro foram esterilizados em autoclave.

## 3.3 SOLVENTES E REAGENTES

Os solventes e reagentes empregados nas etapas de sínteses, foram utilizados sem purificação prévia e estão listados na Tabela 1.

Tabela 1 - Relação de reagentes e solventes

| **Reagentes/Solventes** | **Fórmula** | **Fabricante** |
|---|---|---|
| Dimetilsulfóxido | $(CH_3)_2SO$ | Neon |
| Metanol | $CH_3OH$ | Neon |
| Etanol | $C_2H_5OH$ | Neon |
| Salicilaldeído | $C_7H_6O_2$ | Sigma-Aldrich (Merck) |
| 2-nitrobenzaldeído | $C_7H_5NO_3$ | Sigma-Aldrich (Merck) |
| Acetato de sódio trihidratado | $C_2H_3NaO_2 \cdot 3H_2O$ | Nuclear |
| Hidróxido de sódio P.A | $NaOH$ | Dinâmica |
| Hidróxido de tetrabutilamônio 20% | $C_{16}H_{37}NO$ | Sigma-Aldrich (Merck) |
| Diclorihidrato de hidrazina | $N_2H_6Cl_2$ | Sigma-Aldrich (Merck) |
| Nitrato de zinco hexahidratado | $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ | Sigma-Aldrich (Merck) |
| Nitrato de níquel hexahidratado | $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ | Sigma-Aldrich (Merck) |
| Nitrato de cobalto hexahidratado | $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ | Sigma-Aldrich (Merck) |
| Nitrato de cobre trihidratado | $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ | Sigma-Aldrich (Merck) |
| Cloreto de ferro(III) hexahidratado | $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ | Sigma-Aldrich (Merck) |

FONTE: A autora (2022).

## 3.4 PARTE EXPERIMENTAL

### 3.4.1 Síntese do ligante NN-OH (impuro)

Foi realizada a síntese do ligante NN-OH, conforme descrito na literatura por Bandeira *et al.* [63] que, em vez de utilizar hidróxido de sódio ao meio reacional para a

neutralização do HCl em uma proporção equivalente, foi adicionado uma solução de acetato de sódio trihidratado, em uma proporção 6:1 base:ácido.

O meio reacional foi deixado em agitação por 15 min e posteriormente deixado em repouso. Após 24 h, precipitou-se um sólido amarelo que foi filtrado e lavado com água. Rendimento: 65,4% (3,218 g, 13,4 mmol).

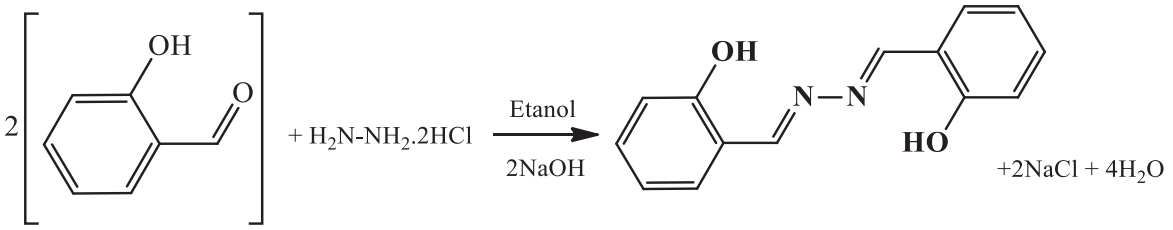
Este ligante foi utilizado somente na síntese do composto de níquel descrito na seção 3.4.3.1.

### 3.4.2 Síntese do ligante NN-OH

A síntese otimizada do ligante azina foi realizada pela condensação do salicilaldeído com diclohidrato de hidrazina em etanol conforme descrito na literatura [47] com adaptações. A reação é representada na Figura 9. Para a neutralização do HCl, adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio ao meio reacional conforme descrito a seguir.

Foi preparada uma solução contendo 3,91 g (32 mmol) de salicilaldeído e 150,0 mL de etanol. Em seguida, diclohidrato de hidrazina (1,68 g; 16 mmol) e hidróxido de sódio (1,28 g; 32 mmol) solubilizados em 4,0 mL de água foram adicionados à solução anterior sob constante agitação. O meio reacional foi deixado em agitação por 2 h e posteriormente deixado em repouso. Após 24 h, precipitou-se um sólido amarelo que foi filtrado e lavado com água. O sólido foi recristalizado em etanol/diclorometano (1:2, V/V). Rendimento após recristalização 86,7 % (3,33 g; 14 mmol).

Figura 9 - Reação de condensação do ligante NN-OH



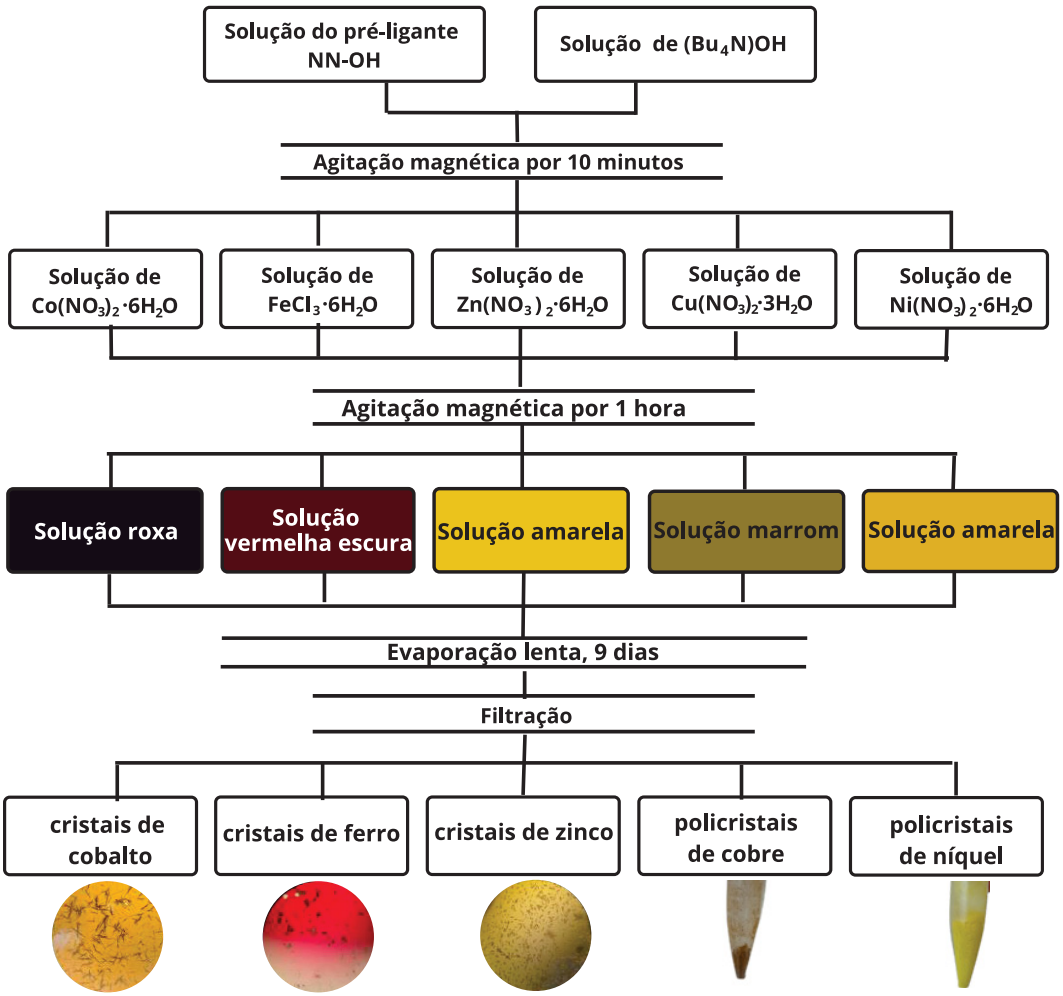

FONTE: A autora (2022).

### 3.4.3 Sínteses dos complexos

Os procedimentos foram baseados em uma metodologia modificada àquela descrita por Subramanya Gupta e colaboradores [64]. Com objetivo de formar compostos de coordenação estáveis e obter-se monocristais adequados para o experimento de difração de

raios X de monocristal, foram realizadas 6 sínteses com o ligante NN-OH e os sais dos metais de transição $Ni^{2+}$, $Co^{2+}$, $Cu^{2+}$, $Zn^{2+}$ e $Fe^{3+}$ pelo método da adição direta usando dmso como solvente. Para cada mol do ligante, foram utilizados 2 mols de base, com o intuito de desprotonar os grupos OH ligados aos anéis aromáticos. A primeira síntese aqui descrita, refere-se a um composto de níquel que obtivemos a partir de ligante impuro e não foi possível reproduzi-lo. As outras cinco sínteses correspondem aos compostos que foram caracterizados e tiveram sua atividade biológica testada. A rota sintética aplicada nesses complexos é mostrada no Esquema 1.

Esquema 2 - Fluxograma da rota sintética empregada para obtenção dos compostos Co(NN-OH), Fe(NN-OH), Zn(NN-OH), Cu(NN-OH) e Ni(NN-OH) e suas imagens




FONTE: A autora (2022).

### 3.4.3.1 Síntese do $\{Na_2[Ni_2(NN\text{-}O)_3]\cdot 2dmso\}_n$

A uma solução contendo 0,09 g (0,38 mmol) de NN-OH e 25,0 mL de dmso foi adicionado 1,0 mL de uma solução aquosa de hidróxido de tetra-*n*-butilamônio 20% m/m

(0,05 g; 0,76 mmol). A mistura permaneceu sob agitação por 10 min à temperatura ambiente. Em seguida 6,0 mL de uma solução de dmso contendo 0,19 mmol de $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (0,05 g) foram adicionados gota a gota sob constante agitação e permaneceu assim por mais 1 h. Logo após, a solução amarela escura foi vertida em uma placa de Petri (altura = 1,9 cm; diâmetro = 9,3 cm). Após 4 dias foi observada a formação de cristais marrons em formato de agulha. Estes foram lavados com água/dmso e secos ao ar. Rendimento: 49,2 % (0,07 g).

A origem dos íons de $Na^+$ coordenados na estrutura polimérica, pode ser explicado pelo fato de que o ligante NN-OH continha impurezas provenientes do acetato de sódio utilizado no meio reacional, para a neutralização do HCl. Sabendo isso, as sínteses posteriores do ligante foram realizadas substituindo o acetato de sódio por hidróxido de sódio em uma menor quantidade e o sólido obtido foi lavado e recristalizado com mais cautela (como descrito na seção 3.4.1).

3.4.3.2 Síntese dos complexos de Co(NN-OH), Fe(NN-OH), Zn(NN-OH), Ni(NN-OH) e Cu(NN-OH)

Foram realizadas inúmeras sínteses com diferentes proporções metal/ligante, porém, as sínteses aqui descritas, são aquelas que obtivemos um maior rendimento dos produtos formados.

As sínteses dos complexos de cobalto e ferro foram realizadas na proporção 3:2 (ligante:metal).

- Ligante NN-OH: 0,04 g (0,19 mmol)
- Sal metálico: 0,13 mmol ($Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$: 0,04 g; $FeCl_3 \cdot 6H_2O$: 0,03 g)

As sínteses dos complexos de zinco e níquel foram realizadas na proporção 2:1 (ligante:metal).

- Ligante NN-OH: 0,09 g (0,38 mmol)
- Sal metálico: 0,19 mmol ($Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$: 0,06 g; $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$: 0,05 g)

A síntese do complexo de cobre foi realizada na proporção 1:1 (ligante:metal).

- Ligante NN-OH: 0,04 g (0,19 mmol)
- Sal metálico: 0,19 mmol ($Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$: 0,05 g)

A uma solução contendo o ligante NN-OH solubilizado em 25,0 mL de dmso foi adicionado 0,5 mL de uma solução aquosa de hidróxido de tetra-*n*-butilamônio 20% m/m. A mistura permaneceu sob agitação por 10 min à temperatura ambiente. Em seguida 6,0 mL de uma solução de dmso contendo o respectivo sal metálico foram adicionados gota a gota sob constante agitação e permaneceram assim por mais 1 h. Logo após, a solução foi vertida em uma placa de petri (altura = 1,9 cm; diâmetro = 9,3 cm). Depois de 9 dias foi observada a formação de cristais nas placas. Estes foram lavados com água para remover o excesso do ligante e secos ao ar.

Co(NN-OH): cristais marrons em formato de agulha. Rendimento: 65,9% (60,1 mg)
Fe(NN-OH): cristais pretos em formato de paralelepípedo. Rendimento: 45,8% (41,7 mg)
Zn(NN-OH): cristais amarelos em formato de agulha. Rendimento: 52,3% (59,6 mg)
Ni(NN-OH): sólido amarelo, com aspecto cristalino. Rendimento: 39,5% (54,0 mg)
Cu(NN-OH): cristais muito pequenos de coloração marrom em formato de agulha. Rendimento 35,7% (31,9 mg)

## 3.5 TÉCNICAS E PROTOCOLOS UTILIZADOS NOS ENSAIOS BIOLÓGICOS

### 3.5.1 Ensaios Biológicos

Os ensaios biológicos foram preparados em câmaras de fluxo laminar. As culturas celulares foram incubadas em uma estufa LOBOV Científica™ umidificada a 37 °C em atmosfera de 5% de $CO_2$.

### 3.5.2 Preparação dos reagentes biológicos

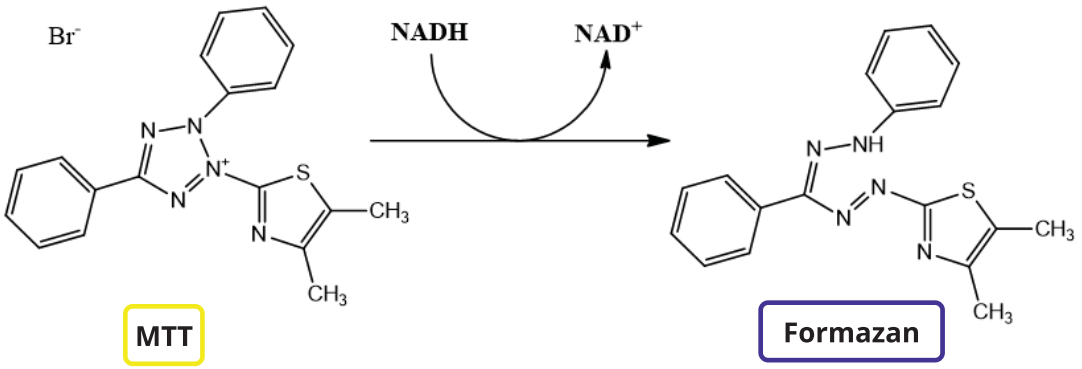
O meio de cultura *Dulbecco's Modified Eagle Medium* (DMEM), a solução tampão fosfato-salino (PBS), o antibiótico gentamicina e o soro fetal bovino (FBS) foram utilizados conforme preparado pelo fabricante.

### 3.5.3 Ensaio de viabilidade celular pelo método de MTT

O ensaio de viabilidade é frequentemente usado para determinar se a amostra de interesse apresenta efeitos na proliferação celular ou efeitos citotóxicos diretos que eventualmente levem à morte celular [65].

O ensaio de viabilidade celular pelo método de MTT se baseia na redução do brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio], um sal amarelo solúvel em água, para formar cristais insolúveis de Formazan, que possuem coloração azul ou roxa (Figura 10). O mecanismo celular da redução do MTT em Formazan não é bem compreendido, mas envolve reação com NADH (coenzima encontrada nas células, cuja função é a produção de energia para o organismo) ou moléculas redutoras semelhantes que transferem elétrons para o MTT. Quando as células morrem, elas perdem a capacidade de converter MTT em Formazan, portanto, a coloração azulada serve como um quantificador útil e conveniente apenas das células viáveis e essa quantidade é medida registrando mudanças na absorbância a 560 nm utilizando um espectrofotômetro de leitura de placa [65–67].

Figura 10 - Conversão do sal MTT para o produto Formazana




FONTE: Adaptado de Riss *et al*. (2013) [65]

#### 3.5.3.1 Cultura de células

A linhagem celular Vero, oriunda do rim de macaco-verde africano (*Cercopithecus aethiops*) foi utilizada como modelo biológico para avaliar a citotoxicidade dos compostos *in vitro*. As células foram cultivadas em placa de 100 nm em meio de cultura *Dulbecco's Modified Eagle Medium* (DMEM), suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB) e mantidas a 37 °C, em atmosfera de 5% de $CO_2$.

3.5.3.2 Protocolo para determinar a viabilidade celular: ensaio de redução do MTT

O ensaio para a avaliação citotóxica foi realizado de acordo com o procedimento descrito na literatura [68]. Para o ensaio de viabilidade celular pelo método de MTT (brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio]), foram distribuídas em placas de 96 poços, 5 x $10^3$ de células de Vero-E6 em meio de cultura DMEM contendo 10% de SFB em cada poço. No controle negativo as células permaneceram em meio DMEM contendo 10% de SFB. Após 16 h o meio de cultura foi retirado e trocado por meio DMEM suplementado com 10% de SFB contendo o ligante (NN-OH) e os compostos Co(NN-OH), Fe(NN-OH), Zn(NN-OH), Cu(NN-OH) e Ni(NN-OH) nas concentrações 5 μg $\mu L^{-1}$, 1 μg $\mu L^{-1}$ e 0,2 μg $\mu L^{-1}$. Essa diluição foi realizada para determinar se as concentrações afetariam ou não na viabilidade da célula em comparação ao controle.

A viabilidade das células foi quantificada pela capacidade das células vivas de reduzir o sal amarelo MTT a um produto roxo de formazana. Dessa forma, as placas foram incubadas em estufa a 37 °C, com 5% de $CO_2$(g) por 24 h. Após esse período, o meio de cultura foi descartado e as células foram lavadas com PBS. A seguir, 100 μL de uma solução 0,5 mg $mL^{-1}$ de MTT em meio de cultura DMEM foram adicionados às células e estas foram incubadas por mais 4 horas a 37 °C para a incorporação do MTT e formação dos precipitados de formazana. Por fim, o meio contendo MTT foi cuidadosamente retirado e 100 μL de dmso foram adicionados em cada poço. A absorbância foi medida por espectrofotometria a 550 nm. Todos os ensaios foram realizados em duplicata.

3.5.4 Ensaio de inibição de pseudovírus associado aos complexos metálicos

3.5.4.1 Cultura de células

Células HEK293, isoladas do rim de embrião humano foram utilizadas na construção do pseudovírus. Já a linhagem de células HuH 7,5 derivadas de hepatoma humano, foram utilizadas como modelo biológico para o ensaio de inibição de pseudovírus com os compostos metálicos. As células foram cultivadas em meio cultura *Dulbecco's Modified Eagle Medium* (DMEM), suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB) e 1% penicilina/streptomicina na concentração $10^4$ μg $mL^{-1}$ e mantidas a 37 °C, em atmosfera de 5% de $CO_2$.

3.5.4.2 Construção do pseudovírus

Três sistemas de construção com plasmídeos foram realizados. Foram utilizadas placas de 6 poços, em que células HEK293 foram plaqueadas no dia anterior do experimento com $10^6$ células por poço, para atingir, no dia seguinte uma confluência de 70% de células por poço. No dia da transfecção, as células foram lavadas 1 vez com PBS e então 1 mL de OPTI-MEM foi adicionado pelas bordas de cada poço. Cada poço recebeu 4 μg de DNA e o reagente de transfecção Lipofectamina 3000 foi adicionado de acordo com as instruções do fabricante.

O primeiro sistema de construção com plasmídeos foi formado em uma razão 1,5:1,5:2 com:

- Um plasmídeo capaz de expressar a proteína Spike, chamado de CMV14-SARS-CoV-2 S protein-3xFLAG tag;
- Um plasmídeo capaz de expressar genes do Vírus da Leucemia Murina (pMLV), para formar o capsídeo;
- Um plasmídeo contendo o gene da luciferase (pLUC).

A segunda construção foi formada em uma razão 1,5:1,5:2 com:

- Um plasmídeo que expressa a espícula do Vírus da Estomatite Vesicular Bovina (pVSV);
- Um plasmídeo capaz de expressar genes do Vírus da Leucemia Murina (pMLV), para formar o capsídeo;
- Um plasmídeo contendo o gene da luciferase (pLUC).

O pseudovírus de VSV foi adicionado ao ensaio para identificar a especificidade dos compostos frente ao pseudovírus de SARS-CoV-2.

O terceiro sistema funcionou como controle negativo da transfecção, em uma razão 1:1 somente com:

- Um plasmídeo capaz de expressar genes do Vírus da Leucemia Murina (pMLV), para formar o capsídeo;
- Um plasmídeo contendo o gene da luciferase (pLUC).

Após incubar por 10 min o DNA junto com o agente de transfecção, a mistura foi adicionada por gotejamento no poço com meio OPTI-MEM. Depois da incubação da placa a 37°C, em atmosfera de 5% de $CO_2$ por 4-6 h, adicionou-se 1 mL de DMEM, suplementado com 10% de SFB e 1% penicilina/streptomicina. Em seguida, a placa foi incubada novamente por 48-72 horas a 37°C, em atmosfera de 5% de $CO_2$. Quando retirada, o sobrenadante foi coletado e centrifugado para retirar quaisquer vestígios de células como por exemplo, misturas de proteínas e fragmentos de parede celular. Por fim, os tubos contendo os pseudovírus foram colocados de imediato em freezer a uma temperatura de -80 °C.

3.5.4.3 Protocolo utilizado no ensaio de inibição de pseudovírus associado aos complexos metálicos

Células HuH 7.5 foram plaqueadas no dia anterior ao experimento em uma placa de 96 poços, com 2 x $10^4$ células/poço, a fim de atingir uma confluência de 90-95% no dia seguinte. No dia do ensaio de inibição, as células foram lavadas 2 vezes com PBS e 150 µL de meio DMEM sem soro e sem antibiótico. Depois disso, foram adicionados nos poços as soluções das seis amostras de acordo com o ensaio MTT, ou seja, de acordo com a concentração que não apresentou interferência na viabilidade celular. São estas: ligante: 5 µg $mL^{-1}$; Ni(NN-OH): 5 µg $mL^{-1}$; Cu(NN-OH): 5 µg $mL^{-1}$, Fe(NN-OH): 1 µg $mL^{-1}$; Co(NN-OH): 1 µg $mL^{-1}$ e Zn(NN-OH): 0,2 µg $mL^{-1}$.

Logo em seguida, 50 µL de pseudovírus (~ 4,5x$10^4$ da formulação de SARS-CoV-2 e ~ 2,5x$10^4$ de formulação com pVSV) foram adicionados. Após 2 h, 50 µL de DMEM suplementado com 40% de SFB e 4% de penicilina/streptomicina foram adicionados em cada poço. A placa foi então incubada por 48 horas, a 37 °C, em atmosfera de 5% de $CO_2$. Passado este tempo, a placa foi lavada 1 vez com PBS e 10 µL de tampão de lise celular foram adicionados em cada poço (essa solução é denominada devido a sua função de rompimento da membrana plasmática e outras membranas). O lisado foi transferido para uma placa de fundo preto e foram adicionados 7 µL de luciferina por poço.

Por fim, foi realizada a leitura da placa em um Luminômetro e a atividade da luciferase foi medida por Unidades de Luz Relativas (RLUs). Para cada composto, o pseudovírus de SARS-CoV-2 foi testado em duplicata. Para controle negativo da infecção, o pseudovírus de SARS e VSV foram utilizados sem adição de composto. Para o controle negativo dos compostos, apenas meio e composto foram adicionados no poço.

### 3.5.5 Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas por meio de uma comparação dos ensaios em relação aos controles (ensaio de MTT e ensaio de inibição de pseudovírus), empregando a análise de variância – Oneway – ANOVA. A significância foi estabelecida em $p < 0,0001$ usando o programa GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA).

# 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

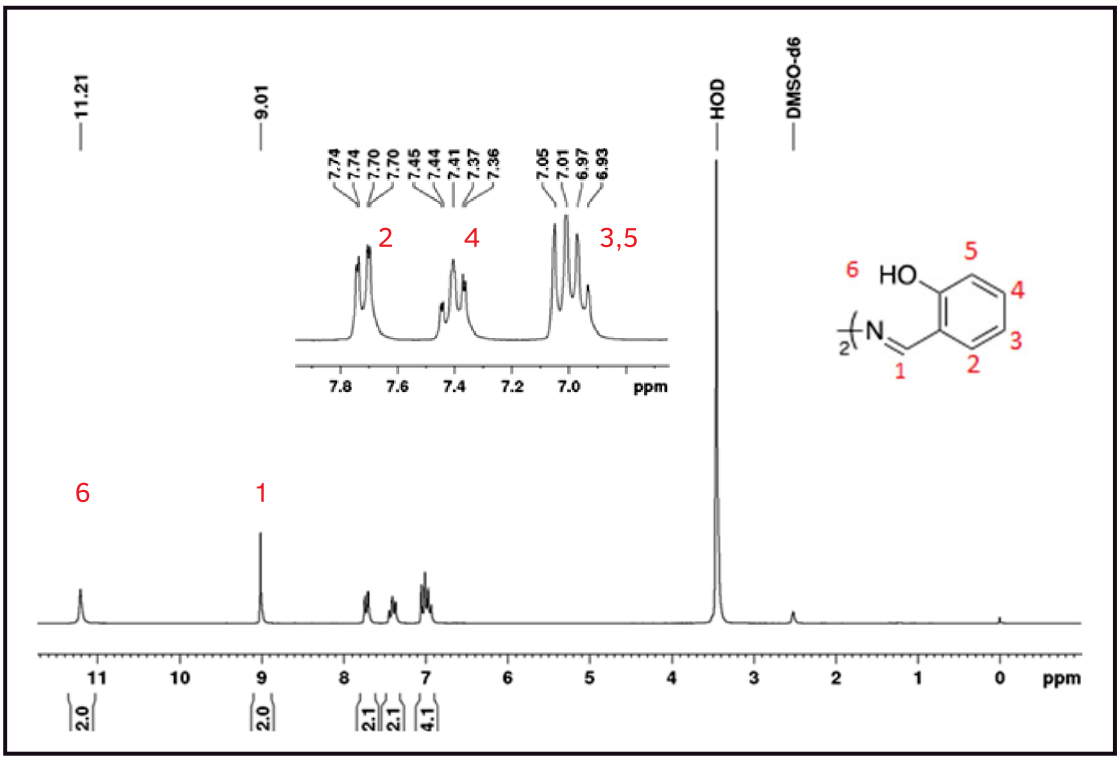
Nesta seção serão discutidos os resultados de caracterização do ligante NN-OH e também para os seis complexos sintetizados neste trabalho, iniciando com os resultados preliminares do composto de níquel que foi irreprodutível. Especificamente, para os compostos de cobalto e ferro, serão apresentados os resultados da caracterização estrutural obtida por DRX de monocristal. Posteriormente serão apresentados os resultados das caracterizações espectroscópicas e análises termogravimétricas para cada um desses compostos. Por fim, as discussões sobre os resultados da análise biológica para os complexos serão apresentadas.

## 4.1 CARACTERIZAÇÃO DO LIGANTE NN-OH

O sólido amarelo obtido na síntese foi caracterizado por RMN $^{1}H$ e espectroscopia na região do infravermelho. A Figura 11 apresenta os sinais identificados no espectro de RMN e seus respectivos valores de integração relativa, em que se observa três sinais na região de hidrogênios de anéis aromáticos (6,7 a 7,8 ppm). O sinal do hidrogênio da hidroxila é observado como um simpleto centrado em $\delta_{H6}$= 11,21. Esse deslocamento químico deve-se ao fato de o hidrogênio estar ligado diretamente a um átomo de oxigênio, cuja eletronegatividade é alta, promovendo um efeito retirador de densidade eletrônica sobre o hidrogênio. Além, disso, a estabilização da base conjugada fenolato por ressonância com o anel aromático aumenta a acidez do hidrogênio, desblindando-o ainda mais [62][69]. O sinal correspondente ao hidrogênio do carbono ligado diretamente ao grupo azina (-C=N-N) foi observado como um simpleto em $\delta_{H1}$= 9,01. O alto deslocamento químico desse sinal pode ser justificado pela presença do átomo de nitrogênio ligado a um carbono com hibridação $sp^2$, cuja maior eletronegatividade promove um efeito retirador de densidade eletrônica do hidrogênio. O multipleto centrado em $\delta$= 7,01 foi atribuído aos hidrogênios do

anel aromático numerados como 3 e 5. Este valor de deslocamento, próximo de hidrogênios de anéis não substituídos, é proveniente da doação de elétrons do grupo hidroxila por ressonância, o que aumenta a blindagem dos hidrogênios nas posições *orto* e *para*. Finalmente, os outros dois sinais, centrados em $\delta_{H2}$= 7,70 (*J*= 7,9 e 1,7 Hz) e $\delta_{H4}$= 7,41 (*J* = 8,5, 7,3 e 1,8 Hz) observados como um duplo dupleto e um triplo dupleto referem-se aos hidrogênios 2 e 4, respectivamente.

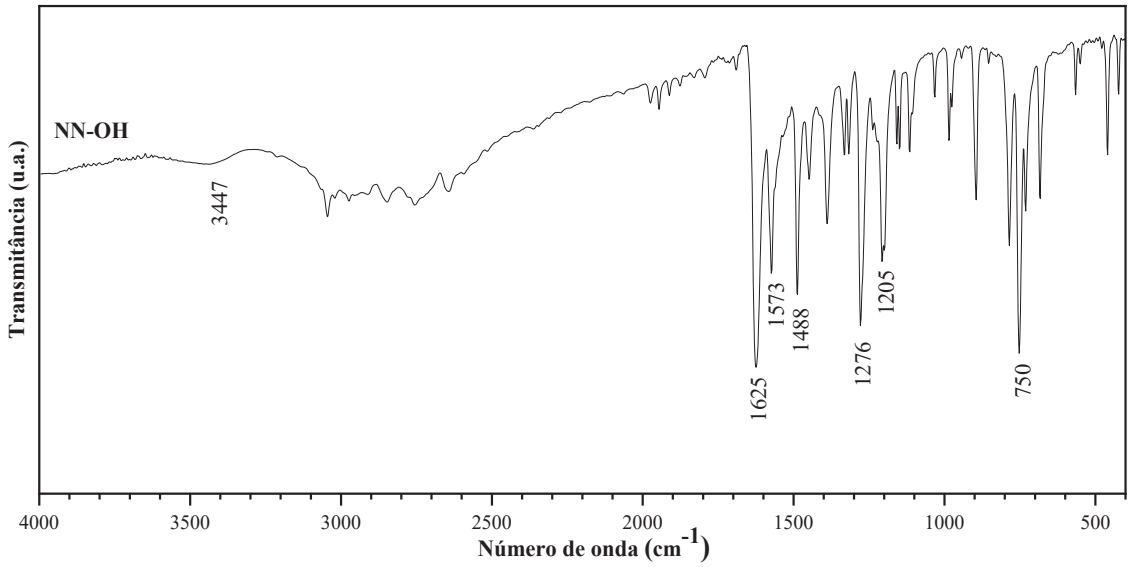
Figura 11 - Espectro de RMN de ¹H do NN-OH (DMSO-d6, 200 MHz, TMS)




O espectro de absorção na região do infravermelho (Figura 12) apresenta bandas características correspondentes ao considerado na literatura para esse composto [70]. A primeira informação a ser destacada é que a molécula apresenta um centro de simetria. Neste caso, a vibração de estiramento antissimétrico das ligações $\nu_{as}$(C=N-)$_2$ é observada em 1625 cm$^{-1}$, porém a vibração de estiramento simétrico $\nu_s$(C=N-)$_2$ não absorve na região do infravermelho, sendo apenas ativa na espectroscopia Raman [71][72]. As vibrações de estiramento $\nu$C=C dos anéis aromáticos são observadas em 1573 e 1488 cm$^{-1}$. As absorções intensas em 1205 e 1276 cm$^{-1}$ são provenientes da ligação C-O. Já as absorções fracas na região entre 1975 a 1765 cm$^{-1}$ definem o padrão ortossubstituído no anel aromático [62]. A deformação angular (δ) dos 4 hidrogênios adjacentes dos anéis aromáticos ortossubstituídos é observada na banda em 750 cm$^{-1}$. A região de 3040-3016 cm$^{-1}$ apresenta padrões típicos

da frequência de estiramento $\nu$C-H de aromáticos. E, por fim, uma banda de baixa intensidade em 3447 $cm^{-1}$ é referente a vibração de estiramento da hidroxila ($\nu$OH).

Figura 12 - Espectro de absorção na região do infravermelho do ligante NN-OH




## 4.2 CARACTERIZAÇÃO DA ESTRUTURA POLIMÉRICA $\{Na_2[Ni_2(NN\text{-}O)_3]\cdot 2dmso\}_n$

A reação entre o sal de níquel(II) e NN-OH na proporção 2:1 resultou em cristais aciculares marrons, com 49,2% de rendimento. Os cristais foram submetidos à análise por DRXM e as principais informações da estrutura obtida podem ser visualizadas na Tabela 2. A Figura 13 traz a representação da estrutura polimérica de $\{Na_2[Ni_2(NN\text{-}O)_3]\cdot 2dmso\}_n$, evidenciando o ambiente de coordenação do níquel.

Figura 13 - Representação com o esquema de numeração dos átomos de porção da estrutura polimérica de $\{Na_2[Ni_2(NN\text{-}O)_3]\cdot 2dmso\}n$

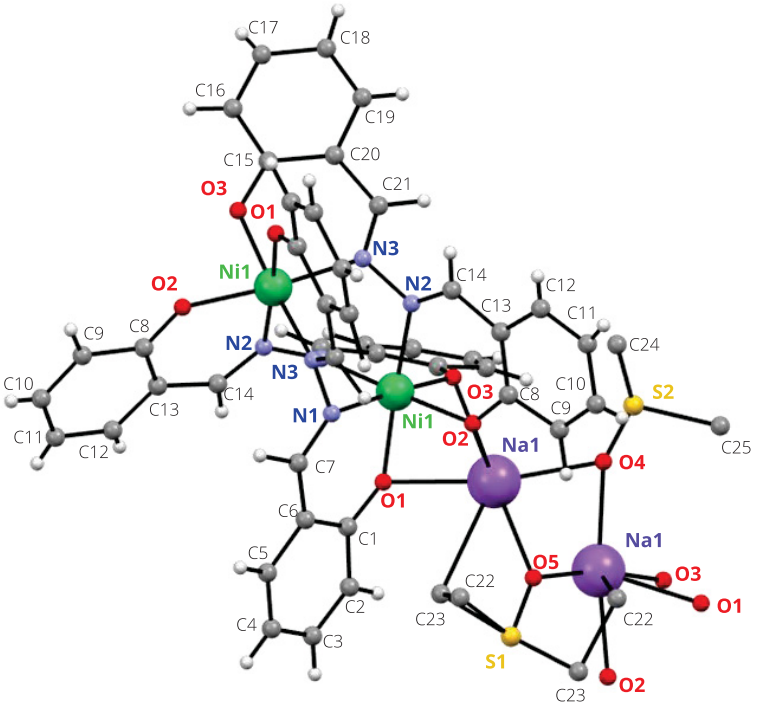
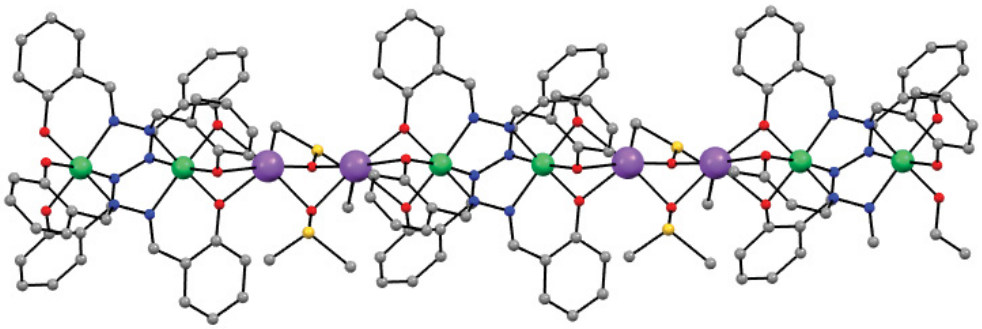


Tabela 2 - Informações sobre a coleta de dados usados na determinação e refinamento da estrutura cristalina de $\{Na_2[Ni_2(NN\text{-}O)_3]\cdot 2dmso\}n$

| | |
|---|---|
| Fórmula | $C_{25}H_{27}N_6Na_2Ni_2O_8S_2$ |
| Massa molar/ g $mol^{-1}$ | 766,38 |
| Sistema cristalino | Monoclínico |
| Grupo de espaço | *C2/c* |
| Parâmetros reticulares | *a* = 12,6038(12) Å α= 90 ° |
| | *b* = 20,406(2) Å β= 104,141 (4) ° |
| | *c* = 21,118(3) Å γ= 90 ° |
| Z/Volume da célula unitária ($Å^3$) | 8 / 5267(10) |
| Densidade calculada (Mg $m^{-3}$) | 1,459 |
| Coeficiente de absorção ($mm^{-1}$) / F(000) | 0,95 / 2358 |
| Faixa de coleta de dados, θ | 2.8 a 24.9° |
| Faixa de coleta de dados, hkl | $-14 \leq h \leq 14$ |
| | $-24 \leq k \leq 24$ |
| | $-25 \leq l \leq 25$ |
| Temperatura (K) | 300(2) |
| Comprimento de onda da radiação | 0,71073 Å (Mo-Kα) |
| Qualidade do ajuste contra $F^2$ | 1,096 |
| Forma e cor do cristal | paralelepipideo, marrom |
| Tamanho do cristal/mm | 0,576 x 0,164 x 0,126 |
| Reflexões coletadas / Reflexões independentes | 141721 / 4634 [R(int) = 0.097] |
| N° de dados/n° de restrições/n° de parâmetros | 4634 / 7 / 287 |
| $R_1$ [$I > 2\sigma_I$], $wR_2$ [$I > 2\sigma I$] | $R_1$ = 0,070, $wR_2$ = 0,202 |
| $R_1$, $wR_2$ (todos os dados) | $R_1$ = 0,093, $wR_2$ = 0,216 |

O Anexo 1 apresenta informações acerca das principais distâncias, ângulos de ligação e informações complementares acerca dos dados cristalográficos coletados. A estrutura resolvida mostrou a formação do íon complexo $[Ni_2(NN\text{-}O)_3]^{2-}$, cuja carga é balanceada por dois cátions $Na^+$ que conectam as unidades dinucleares de $Ni^{2+}$, formando uma cadeia (Figura 14). Os íons sódio também coordenam-se às moléculas de dmso. A análise dos comprimentos e ângulos de ligação mostram que os íons níquel encontram-se em um ambiente cuja geometria é octaédrica.

Figura 14 - Representação da cadeia estendida, sem os átomos de hidrogênio

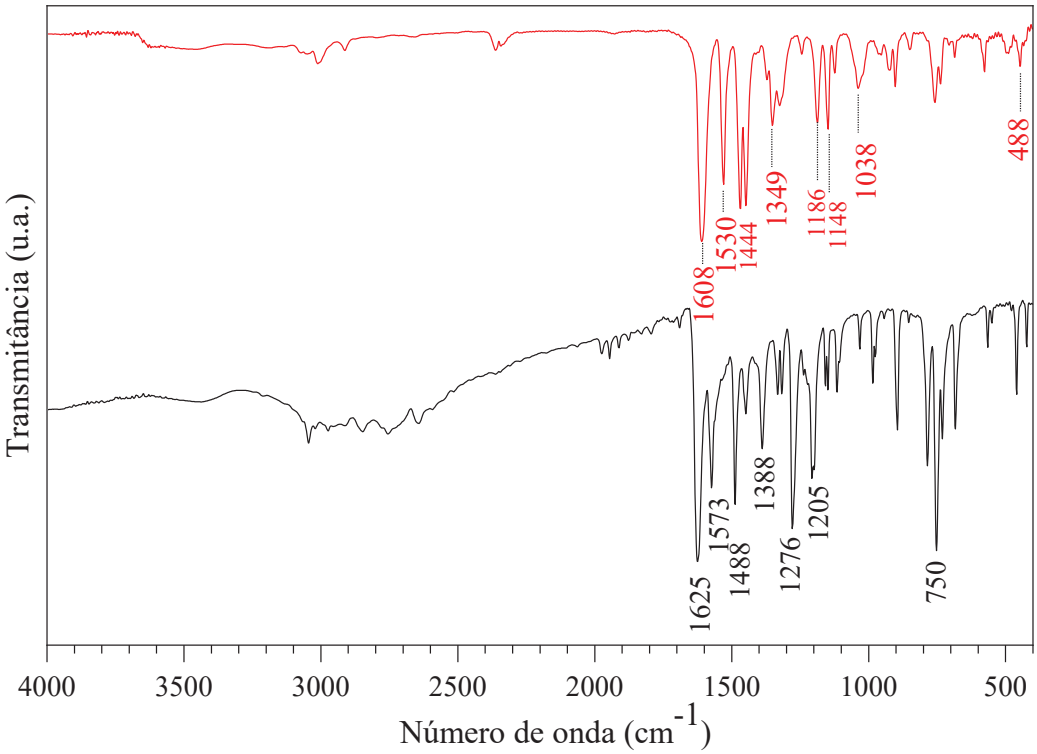


A origem dos íons de $Na^+$ coordenados na estrutura polimérica pode ser explicada pelo fato de que o ligante NN-OH continha acetato de sódio, utilizado no meio reacional para a neutralização do HCl, como impureza. Após a obtenção do produto descrito, foram feitos ajustes na síntese do ligante para evitar o excesso de base no meio reacional. Várias sínteses foram realizadas (variando as proporções, a base, adicionando acetato de sódio e/ou hidróxido de sódio) com o intuito de se obter esses monocristais de forma racional e reprodutível, mas infelizmente não foi possível.

### 4.2.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)

O espectro IV do complexo foi comparado com ao do ligante NN-OH (Figura 15). As bandas fracas na região entre 3008 e 2912 $cm^{-1}$ são caraterísticas de vibrações de ν(C-H). A banda de fraca intensidade em 488 $cm^{-1}$ pode ser atribuída à ligação metal-ligante. As bandas provenientes da ligação ν(C-O) (1205, 1276 e 1388 $cm^{-1}$) foram deslocadas para frequências menores (1148, 1186 e 1349 $cm^{-1}$), bem como as bandas provenientes da ligação ν(C=N), evidenciando a coordenação do nitrogênio da imina (-C=N-) com o metal. As vibrações ν(C=C) de anéis aromáticos são vistos nas regiões entre 1606-1447 $cm^{-1}$. As vibrações ν(C=N) das iminas também são observadas nas mesmas frequências, ou seja, regiões de duplas. Logo, pode ocorrer destas bandas se sobreporem às bandas de C=C. O estiramento ν(S-O) proveniente do dmso coordenado, é observado em 1038 $cm^{-1}$.

Figura 15 - Espectro de absorção na região do infravermelho do {$Na_2[Ni_2(NN\text{-}O)_3]\cdot 2dmso$}n (linha vermelha) em comparação com o ligante NN-OH (linha preta)




## 4.3 CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO Co(NN-OH)

### 4.3.1 Difratometria de Raios X de Monocristal (DRXM)

A reação entre o sal de cobalto(II) e ligante NN-OH na proporção 3:2 (ligante:metal) resultou em cristais aciculares marrons com 65,9% de rendimento. Os cristais foram submetidos à análise por DRXM, cuja fórmula proposta é $[Co_2(NN\text{-}O)_3]\cdot H_2O\cdot dmso$ e as principais informações da estrutura proposta podem ser visualizadas na Tabela 3. A Figura 16 traz a representação da estrutura, evidenciando os solventes de cristalização e o ambiente de coordenação do íon cobalto. Além disso, não foi observado contra-íons, logo, houve a oxidação do $Co^{2+}$ para $Co^{3+}$. Como a reação não foi realizada em atmosfera inerte, o oxigênio do ar é o provável agente oxidante durante a síntese do complexo [64]. O Anexo 2 apresenta informações acerca das principais distâncias, ângulos de ligação e informações complementares acerca dos dados cristalográficos coletados.

Figura 16 - Representação da estrutura cristalina de $[Co_2(NN\text{-}O)_3]\cdot H_2O\cdot dmso$ com o esquema de numeração dos átomos.

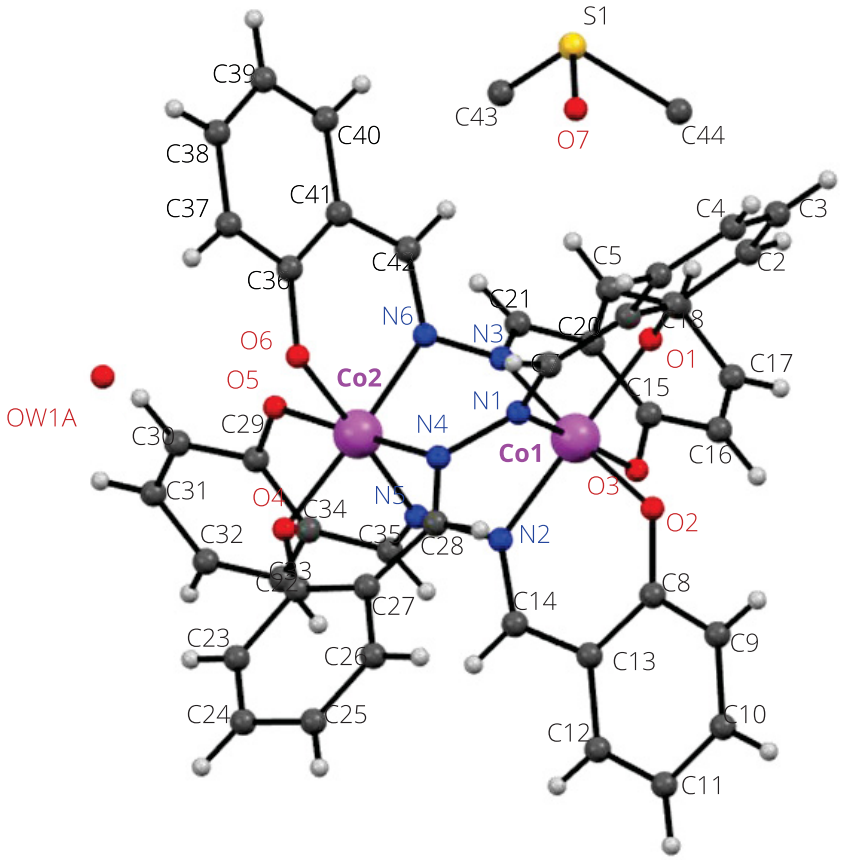
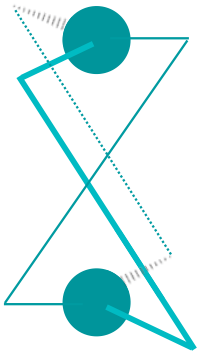


Tabela 3 - Informações sobre a coleta de dados usados na determinação e refinamento da estrutura cristalina de Co(NN-OH)

| | |
|---|---|
| Fórmula | $(C_{42}H_{30}Co_2N_6O_{6)}$ $(C_2H_6OS)$ $(H_2O)$ |
| Massa molar (g $mol^{-1}$) | 928,5 |
| Sistema cristalino | Monoclínico |
| Grupo de espaço | $P2_1/c$ |
| Parâmetros reticulares | $a$ = 14,902(11) Å α= 90 °<br>$b$ = 19,030(14) Å β= 116,018 (18) °<br>$c$ = 15,169(11) Å γ= 90 ° |
| Z/Volume da célula unitária ($Å^3$) | 4 / 3866(5) |
| Densidade calculada (Mg $m^{-3}$) | 1,582 |
| Coeficiente de absorção ($mm^{-1}$) / F(000) | 0,978 / 1880 |
| Faixa de coleta de dados, θ | 2,6 a 21,9° |
| Faixa de coleta de dados, hkl | $-15 \leq h \leq 15$<br>$-20 \leq k \leq 20$<br>$-15 \leq l \leq 15$ |
| Temperatura (K) | 300(2) |
| Comprimento de onda da radiação | 0,71073 Å (Mo-Kα) |
| Qualidade do ajuste contra $F^2$ | 1,061 |
| Forma e cor do cristal | agulha, marrom |
| Tamanho do cristal/mm | 0,145 x 0,121 x 0,068 |
| Reflexões coletadas / Reflexões independentes | 147511 / 4727 [R(int) = 0.255] |
| N° de dados/n° de restrições/n° de parâmetros | 4727 / 0 / 550 |
| *Goodness-of-fit* (S) sobre $F^2$ | 1061 |
| $R_1$ [$I > 2\sigma_I$], $wR_2$ [$I > 2\sigma I$] | $R_1$ = 0,062, $wR_2$ = 0,138 |
| $R_1$, $wR_2$ (todos os dados) | $R_1$ = 0,097, $wR_2$ = 0,150 |

Os dados revelaram se tratar de um complexo dinuclear com uma estrutura helicoidal tripla. Uma estrutura helicoidal é definida na química supramolecular como um complexo constituído por uma ou mais partes orgânicas coordenadas a íons metálicos que definem o eixo helicoidal, como mostrado na Figura 17 [73]. A formação da estrutura helicoidal tripla se dá por meio da conexão de duas ou mais unidades de coordenação bidentadas, com espaçadores apropriados, estes por sua vez, produz ligantes de cadeia estendida quando os centros metálicos forem octaédricos [74].

Figura 17 - Representação esquemática de uma estrutura helicoidal tripla contendo dois íons metálicos



FONTE: Adaptado de Varshey *et al.* (2012) [74]

No complexo de cobalto, cada um dos três ligantes coordenam-se aos íons metálicos por meio dos dois oxigênios dos fenolatos e dos dois nitrogênios das iminas. Os ligantes são torcidos ao longo das ligações simples N-N para acomodar os dois íons de cobalto. Como resultado, a estrutura helicoidal tripla é gerada.

A análise dos comprimentos e ângulos de ligação evidenciou que os íons cobalto encontram-se em geometria octaédrica distorcida, conforme apresentado na Tabela 4. A distância entre os centro metálicos da mesma unidade dinuclear é de 3,338 Å. Os ângulos de torção entre as duas porções dos três ligantes (NN-$O^-$) são de 58,65; 52,01; 65,54°, ou seja, a extensão da torção helicoidal ao longo da ligação simples N-N é diferente para todas as três porções do ligantes. Com isso, as moléculas não possuem uma simetria ideal $D_3$ esperada para um complexo helicoidal triplo [73]. Sreerama e Pal [64] obtiveram um complexo de estrutura helicoidal tripla com íons cobalto, semelhante ao mostrado neste trabalho, que também não possuía simetria ideal $D_3$ devido aos ângulos diedros serem diferentes.

Tabela 4 - Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para $[Co_2(NN\text{-}O)_3]\cdot H_2O\cdot dmso$

| Comprimentos de ligação (Å) | | | |
|---|---|---|---|
| Co(01)-O(3) | 1.821(4) | Co(02)-O(4) | 1.875(5) |
| Co(01)-N(1) | 1.832(5) | Co(02)-O(5) | 1.877(4) |
| Co(01)-O(2) | 1.870(4) | Co(02)-N(6) | 1.898(5) |
| Co(01)-N(3) | 1.919(5) | Co(02)-N(4) | 1.905(5) |
| Co(01)-O(1) | 1.937(5) | Co(02)-O(6) | 1.911(4) |
| Co(01)-N(2) | 1.992(5) | Co(02)-N(5) | 1.919(5) |
| Ângulos (°) | | | |
| C(15)-O(3)-Co(01) | 119.2(4) | N(1)-N(4)-Co(02) | 117.6(4) |
| C(1)-O(1)-Co(01) | 129.8(4) | C(28)-N(4)-Co(02) | 125.0(5) |
| C(8)-O(2)-Co(01) | 126.9(4) | C(42)-N(6)-Co(02) | 129.2(4) |

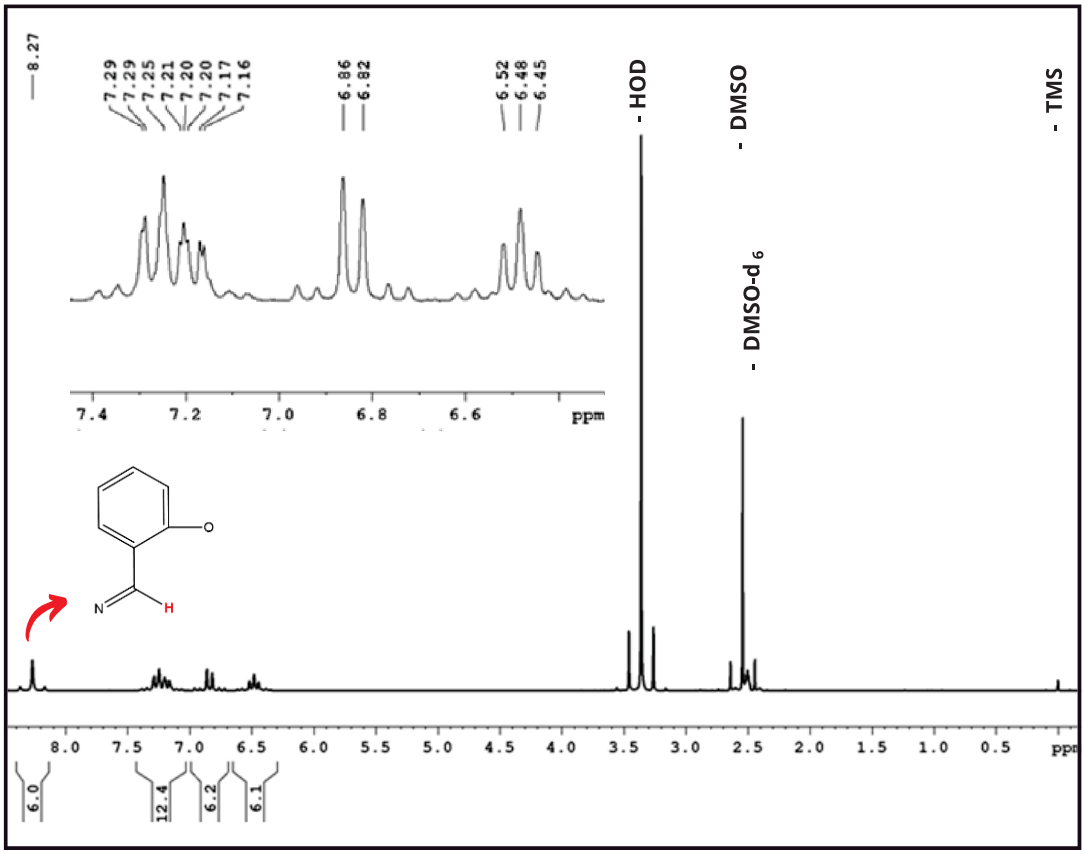
| | | | |
|---|---|---|---|
| C(15)-O(3)-Co(01) | 119.2(4) | C(35)-N(5)-Co(02) | 128.5(4) |
| C(22)-O(4)-Co(02) | 126.3(4) | N(2)-N(5)-Co(02) | 113.1(4) |
| C(29)-O(5)-Co(02) | 124.2(4) | C(36)-O(6)-Co(02) | 130.1(4) |
| N(3)-N(6)-Co(02) | 112.1(4) | | |

O complexo está envolvido em uma rede de ligações de hidrogênio intermoleculares que envolve os hidrogênios dos anéis aromáticos do ligante, os hidrogênios da água de cristalização e o enxofre do solvente de cristalização. O oxigênio da água de cristalização está envolvido em duas ligações de hidrogênio. A interação mais forte envolve o hidrogênio ligado ao carbono do anel aromático C(37)-H(37)···O(1w) e apresenta uma distância de ligação de 2,2 Å e um ângulo de 157°. Já a outra ligação que envolve o hidrogênio do carbono ligado diretamente ao nitrogênio do grupo imina C(30)-H(30)···O(1w) apresenta uma distância de ligação de 2,4 Å e um ângulo de 148°. As interações fracas C-H···S apresenta uma distância de ligação de 2,81 Å, com ângulos de 141° [75].

### 4.3.2 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN $^1$H)

Para confirmar a oxidação dos íons de $Co^{2+}$ para $Co^{3+}$, foi realizada a espectroscopia de ressonância magnética nuclear de $^1$H para este composto. O espectro de RMN de $^1$H (apresentado na Figura 18) mostra quatro sinais pertinentes do complexo, com três deles na região dos aromáticos. O simpleto centrado em $\delta_{H6}$= 8,27 corresponde ao hidrogênio do carbono ligado ao nitrogênio. O alto deslocamento químico desse sinal pode ser justificado pela presença do átomo de nitrogênio ligado a um carbono com hibridação $sp^2$, cuja maior eletronegatividade promove um efeito retirador de densidade eletrônica do hidrogênio [62]. Há também um sinal em 2,54 ppm proveniente do dmso utilizado na síntese [76].

Figura 18 - Espectro de RMN de $^1H$ do $[Co_2(NN\text{-}O)_3]\cdot H_2O\cdot dmso$ (dmso-$d_6$, 200 MHz, TMS)



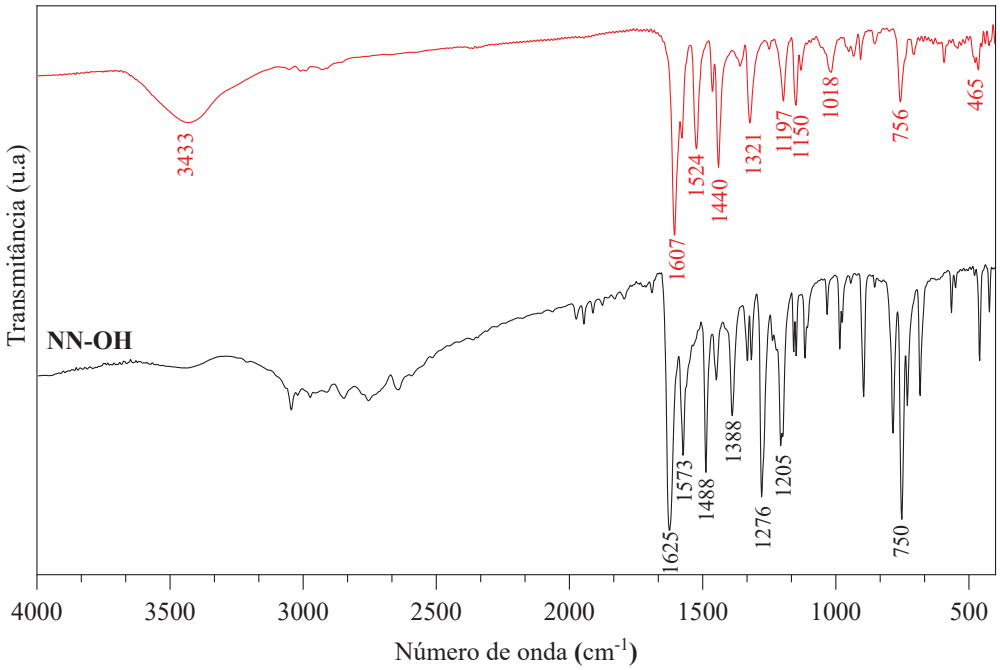

O estudo deste complexo pela técnica de voltametria cíclica também foi realizado, pois esta possibilita a avaliação da energia necessária para que ocorra um processo de oxidação ou redução de determinada espécie química [77]. Porém, não foi observado nenhuma resposta redox no voltamograma cíclico. Sreerama e Pal [64] também não obtiveram resposta redox para um complexo de diazina e $Co^{3+}$ similar ao apresentado neste trabalho. Uma explicação para isto, pode ser devido a fatores estéricos combinados com a alta estabilidade do complexo.

### 4.3.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)

O espectro IV do complexo foi comparado com o do NN-OH (Figura 19). A banda larga em 3433 $cm^{-1}$ indica a presença de moléculas de água que, possivelmente, são as águas de cristalização presentes na estrutura e já citadas anteriormente [62]. As bandas provenientes do estiramento ν(C-O) do ligante (1205 e 1276 $cm^{-1}$) foram deslocadas para frequências menores (1150 e 1190 $cm^{-1}$), bem como as bandas da ligação ν(C=N), o que evidencia a coordenação do nitrogênio da imina (-C=N-) com o metal [78]. A banda de intensidade forte em 756 $cm^{-1}$ corresponde à vibração de deformação angular δ(C-H) e as

vibrações ν(C=C) de anéis aromáticos são vistos nas regiões entre 1607-1440 $cm^{-1}$. As vibrações ν(C=N) das iminas também são observadas nas mesmas frequências, ou seja, regiões de duplas. Logo, pode ocorrer destas bandas se sobreporem às bandas de C=C. A banda de intensidade fraca em 465 $cm^{-1}$ pode ser atribuída a ligação metal-ligante.

Figura 19 – Espectro de absorção na região do infravermelho do Co(NN-OH) (linha vermelha) em comparação com o ligante NN-OH (linha preta)




### 4.3.4 Análise Elementar

A análise elementar rendeu teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio próximos aos esperados para a formulação $[Co_2(NN\text{-}O)_3]\cdot H_2O\cdot dmso$, obtida através da análise por DRXM, apresentando um erro relativo de 0,25% 0,28% e 0,21% para as porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio, respectivamente. Os erros encontrados são pequenos, confirmando a pureza da amostra. (Tabela 5).

Tabela 5 - Valores calculados e obtidos para os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio em Co(NN-OH)

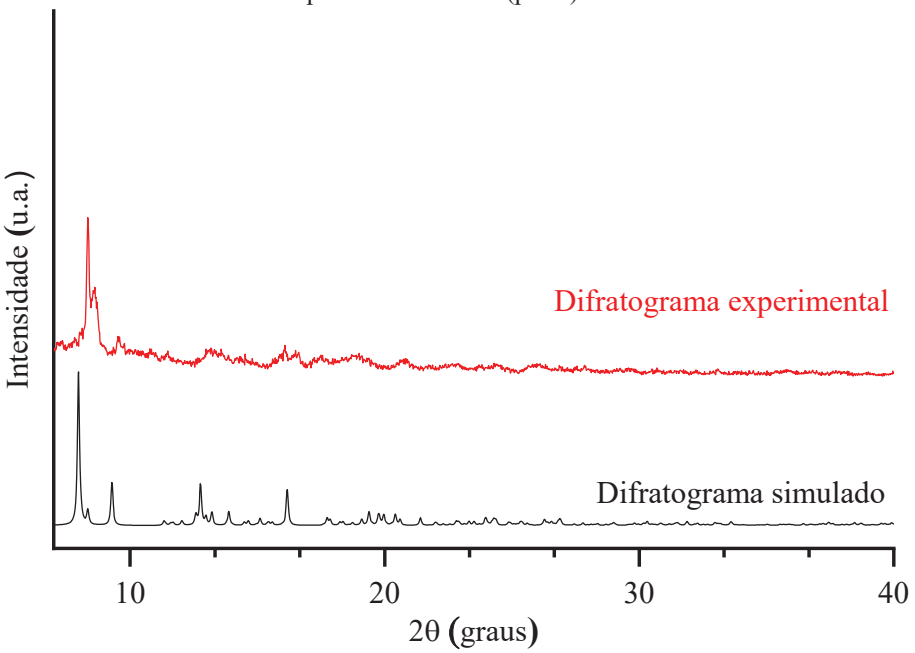
| **Teores (% m/m)** | **C** | **H** | **N** |
|---|---|---|---|
| Valores calculados | 56,92 | 4,09 | 9,05 |
| Valores experimentais | 57,17 | 4,37 | 8,84 |

FONTE: A autora (2022).

### 4.3.5 Difratometria de Raios X de Pó (DRXP)

O difratograma de DRX de pó de Co(NN-OH) foi usado para auxiliar na avaliação da cristanilidade do material (Figura 20). A partir dos dados de DRX de monocristal dos produtos obtidos e com o auxílio do *software* Mercury®, foi criado um padrão de difração de raios X de pó simulado. A comparação entre o padrão calculado e experimental do difratograma de pó se fez interessante e útil devido à possibilidade de analisar a homogeneidade do produto em toda a amostra e ainda corrobora a análise elementar em termos de pureza do material.

Figura 18~~20~~ - Comparação do difratograma de Co(NN-OH) (vermelho) com simulação do raios X de pó do monocristal (preto)

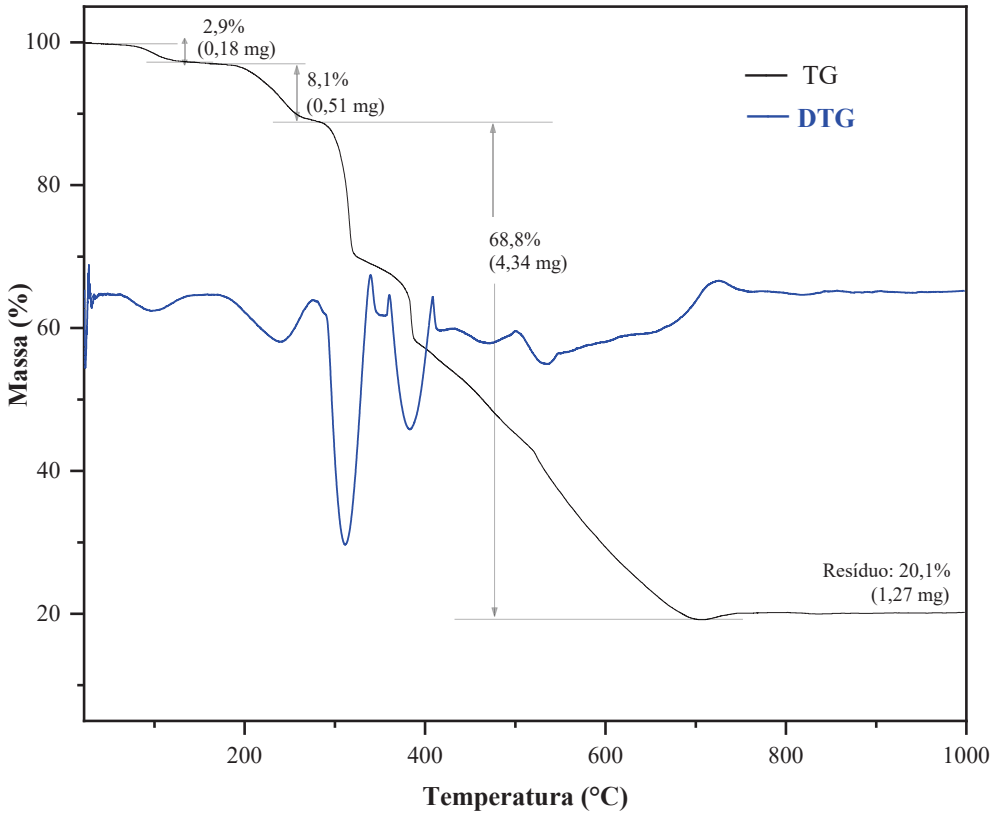



### 4.3.6 Análise Termogravimétrica (TGA-DTG)

A análise do comportamento térmico do composto de cobalto foi feita a partir de curvas TGA-DTG utilizando uma massa inicial de 6,31 mg. O termograma é apresentado na Figura 21 e indica 3 etapas principais de decomposição. Observa-se a primeira perda de massa na faixa de temperatura de 22 °C a 150 °C (observado: 2,9%) que pode ser atribuída à saída de uma molécula de água de cristalização (calculado: 2,0%). A segunda etapa de perda de massa, na faixa de temperatura de 152 °C a 278 °C, (observado: 8,1%) corresponde à saída do solvente de cristalização dmso (calculado: 8,4%). A terceira etapa de perda de massa está associada a decomposição do ligante (observado: 68,8%). O aumento gradual da temperatura, na faixa de 278 °C a 754 °C, leva ao colapso da estrutura ocorrendo a

sobreposição de processos de decomposição no termograma. A composição residual verificada para o composto foi de 20,1%, contendo essencialmente 2/3 mol de $Co_3O_4$ (17,3%) [79,80].

Figura 21 - Curvas TG e DTG do composto Co(NN-OH)

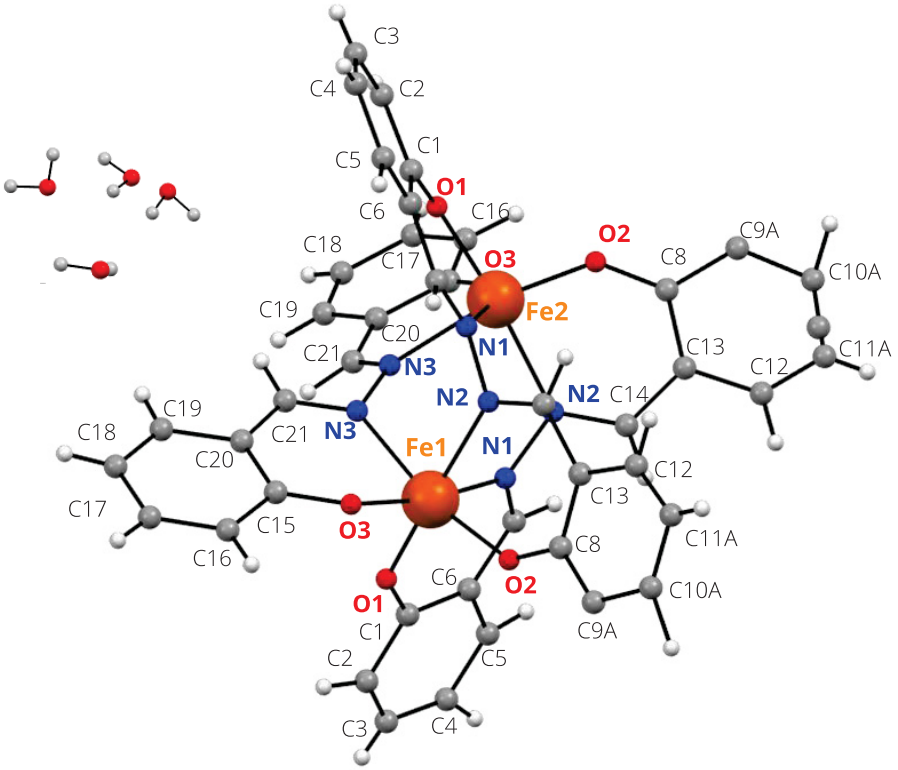



## 4.4 CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO Fe(NN-OH)

### 4.4.1 Difratometria de Raios X de Monocristal (DRXM)

A reação entre sal de ferro(III) e o ligante NN-OH na proporção 3:2 (ligante:metal) resultou em cristais aciculares marrons com 45,8% de rendimento. Os cristais do composto de ferro foram adequados para o experimento de difração de raios X de monocristal cuja elucidação da estrutura confirmou a fórmula $[Fe_2(NN\text{-}O)_3]\cdot 4H_2O$. A Figura 22 traz a representação da estrutura, evidenciando o ambiente de coordenação do ferro(III).

Figura 22 - Representação da estrutura cristalina de $[Fe_2(NN\text{-}O)_3]\cdot 4H_2O$, com o esquema de numeração dos átomos




A estrutura revelou se tratar de um complexo dinuclear com uma estrutura helicoidal tripla, similar ao complexo de cobalto(III). Os três ligantes doadores $O_2N_2$ fornecem três pontes de diazina (=N−N=) entre os íons metálicos. Os ligantes são torcidos em torno da ligação simples N-N e coordenados aos dois íons metálicos de forma helicoidal [81]. Cada íon ferro hexacoordenado ($FeN_3O_3$) apresenta geométrica octaédrica distorcida.

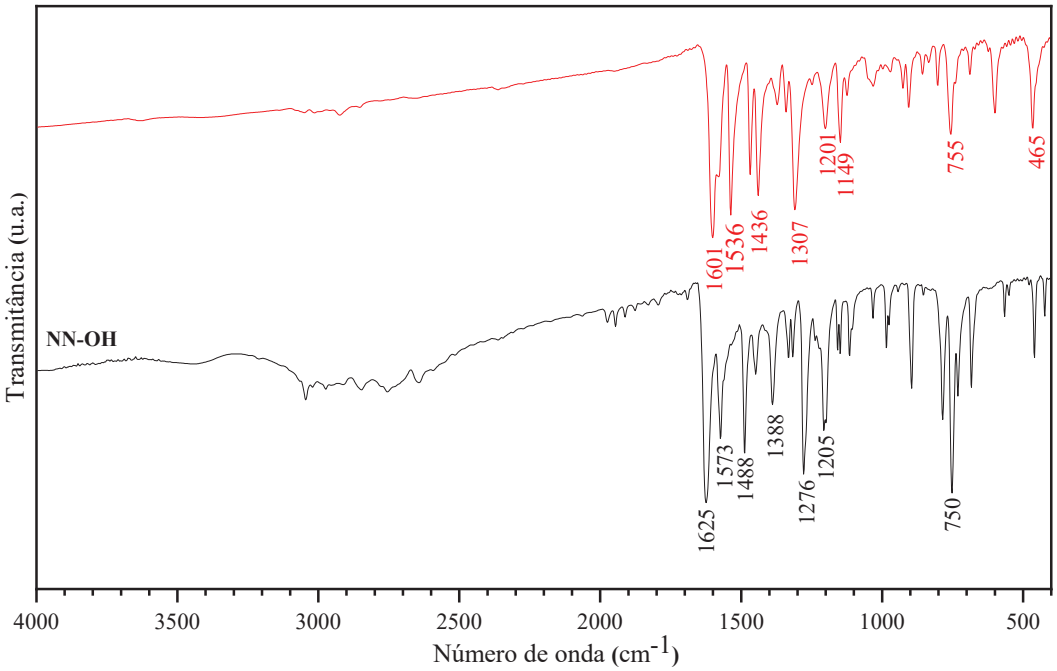
Quando a coleta dos dados de difração desse complexo foi realizada, foi verificado na base *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC) que a mesma estrutura, com parâmetros cristalográficos idênticos, foi publicada em 2005 por Jian *et al*. [81]. Hong *et al.* [82] também publicaram dados semelhantes, porém os solventes de cristalização são diferentes. Como não se trata de um composto inédito, as principais informações da estrutura, distâncias, ângulos de ligação e informações complementares acerca desse complexo, encontra-se no Anexo 2.

### 4.4.2 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)

O espectro IV do composto foi comparado ao do ligante NN-OH (Figura 23). A banda de fraca intensidade em 465 $cm^{-1}$ pode ser atribuída a ligação metal-ligante. As bandas

provenientes da ligação ν(C-O) do ligante (1205 e 1276 $cm^{-1}$) foram deslocadas para frequências menores (1149 e 1201 $cm^{-1}$), bem como as bandas provenientes da ligação ν(C=N), evidenciando a coordenação do nitrogênio da imina (-C=N-) com o metal. A banda de intensidade forte em 755 $cm^{-1}$ corresponde a vibração δ(C-H) e as vibrações ν(C=C) de anéis aromáticos são vistos nas regiões entre 1601-1469 $cm^{-1}$. As vibrações ν(C=N) das iminas também são observadas nas mesmas frequências, ou seja, regiões de duplas. Logo, pode ocorrer destas bandas se sobreporem às bandas de C=C.

Figura 19~~2~~3 - Espectro de absorção na região do infravermelho do Fe(NN-OH) (linha vermelha) em comparação com o ligante NN-OH (linha preta)




4.4.3 Análise Elementar

A análise elementar rendeu teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio próximos aos esperados para a formulação $[Fe_2(NN\text{-}O)_3]\cdot 4H_2O$, obtida através da análise por DRXM, apresentando um erro relativo de 0,38% 0,29% e 0,31% para as porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio, respectivamente. Os erros encontrados são pequenos, confirmando a pureza da amostra (Tabela 6).

Tabela 6 - Valores calculados e obtidos para os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio em Fe(NN-OH)

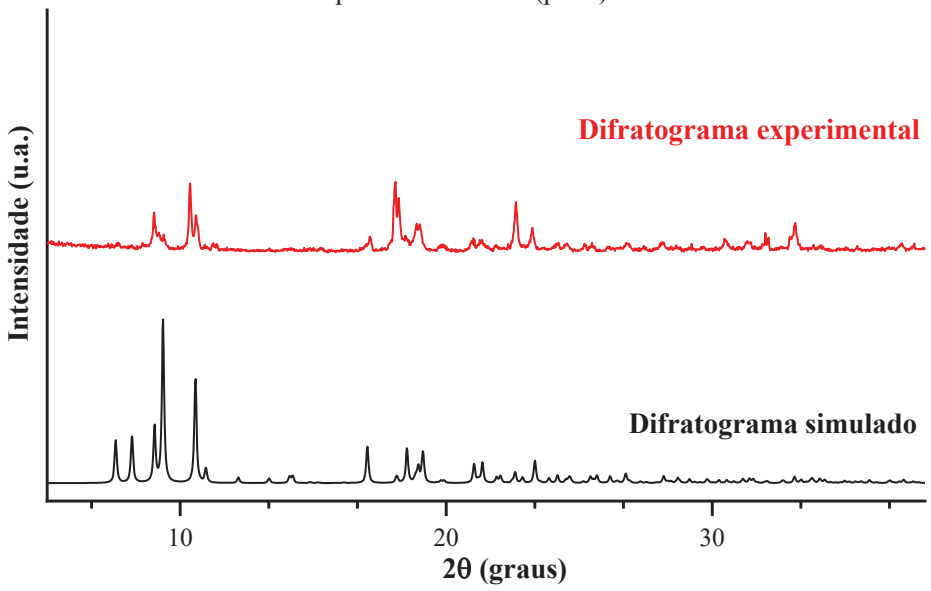
| **Teores (% m/m)** | **C** | **H** | **N** |
|---|---|---|---|
| Valores calculados | 56,16 | 4,23 | 9,35 |
| Valores experimentais | 56,54 | 3,94 | 9,04 |

FONTE: A autora (2022).

### 4.4.4 Difratometria de Raios X de Pó (DRXP)

Comparando os difratogramas teórico, gerado pelo *software* Mercury® a partir dos dados de DRX de monocristal e o experimental, verifica-se boa correlação entre os planos cristalográficos (Figura 24). A comparação entre o padrão calculado e experimental do difratograma de pó se fez interessante e útil devido à possibilidade de analisar a homogeneidade do produto em toda a amostra e ainda corrobora a análise elementar em termos de pureza do material. Embora exista correspondência entre os picos de difração, é perceptível que as intensidades são distintas entre os dois difratogramas. Esse resultado possivelmente está associado à orientação preferencial dos cristalitos na preparação da amostra [83].

Figura 24 - Comparação do difratograma $[Fe_2(NN\text{-}O)_3]\cdot 4H_2O$ (vermelho) com simulação do raios X de pó do monocristal (preto)

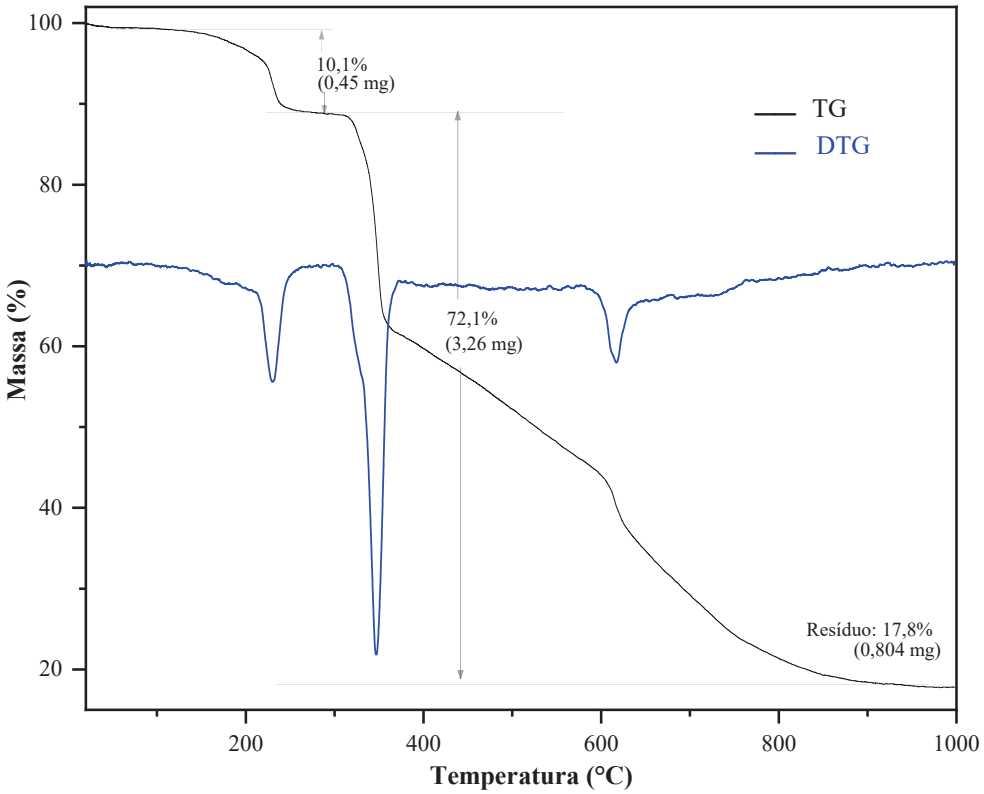



### 4.4.5 Análise Termogravimétrica (TG-DTG)

A análise do comportamento térmico do composto de ferro foi feita a partir de curvas TGA-DTG utilizando uma massa inicial de 4,51 mg. O termograma é apresentado na Figura 25 e indica 3 etapas principais de decomposição. O composto apresenta estabilidade térmica até a temperatura de 105 °C. Observa-se a primeira perda de massa na faixa de temperatura de 105 °C a 257 °C (observado: 10,1%) que pode ser atribuída à saída de quatro moléculas de água de cristalização presentes na estrutura (calculado: 8,02%). A segunda e

terceira perdas, cuja soma corresponde a 72,1%, estão associadas à decomposição do ligante, levando a formação de 17,8% de resíduo que corresponde a 1 mol de $Fe_2O_3$ (calculado: 17,8%).

Figura 25 - Curvas TG e DTG do composto Fe(NN-OH)




## 4.5 CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO Zn(NN-OH)

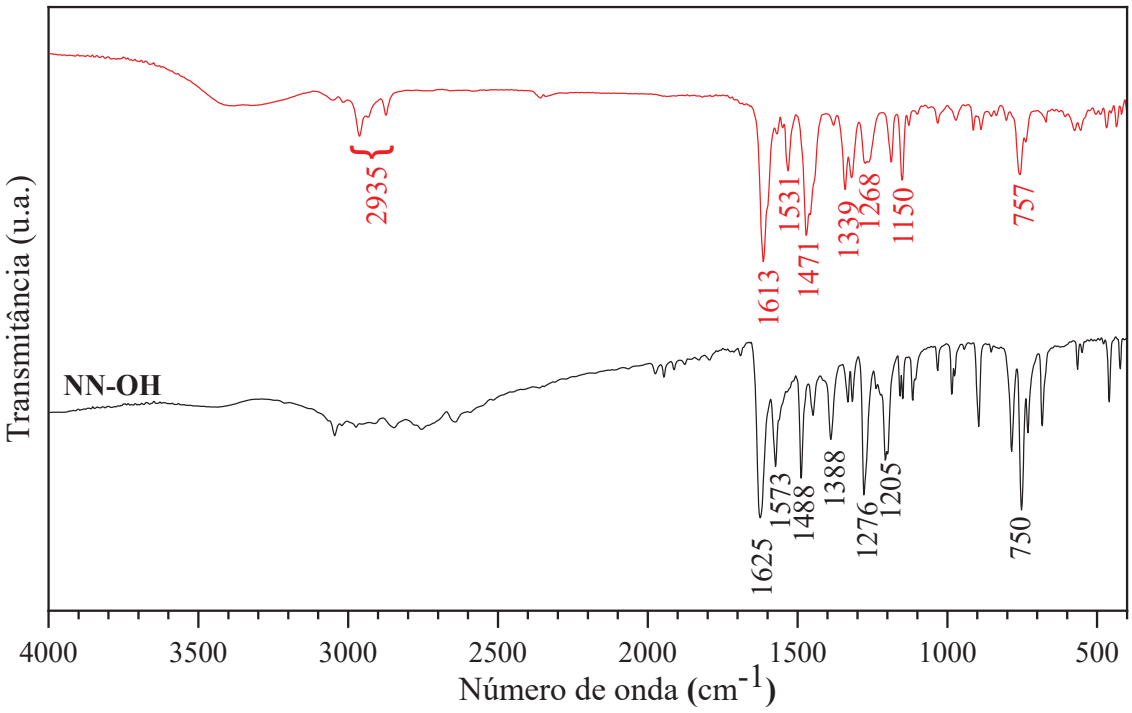
A reação entre o sal de zinco(II) e o ligante NN-OH na proporção 2:1 (ligante:metal) resultou em cristais aciculares amarelos, com 52,3% de rendimento. Os cristais foram submetidos à análise de DRXM, porém não foi possível realizar a elucidação da estrutura pois eles não tinham qualidade adequada.

### 4.5.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)

O espectro IV do composto foi comparado ao do ligante NN-OH (Figura 26). As bandas fracas na região entre 2961 e 2875 $cm^{-1}$ são caraterísticas de vibrações de ν(C-H). Estas são provenientes do cátion tetrabutilamônio na estrutura, cuja carga +1 faz o balanço de carga do complexo (como cada ligante desprotonado apresenta carga -2, temos dois centros metálicos com carga +2 para três ligantes aniônicos com carga -2). As vibrações

ν(C=C) de anéis aromáticos são vistos nas regiões entre 1613-1471 $cm^{-1}$. As vibrações ν(C=N) das iminas também são observadas nas mesmas frequências, ou seja, regiões de duplas. Logo, pode ocorrer destas bandas se sobreporem às bandas de C=C. A banda de intensidade forte em 757 $cm^{-1}$ corresponde a vibração δ(C-H).

Figura 26 - Espectro de absorção na região do infravermelho do Zn(NN-OH) (linha vermelha) em comparação com o ligante NN-OH (linha preta)




4.5.2 Análise Elementar

A análise elementar rendeu teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio próximos aos esperados para uma estrutura polimérica cuja formulação proposta é $\{(Bu_4N)_2[Zn_2(NN\text{-}O)_{2,5}]\cdot 3H_2O\}_n$. apresentando um erro relativo de 1,17% 0,04% e 0,61% para as porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio, respectivamente. A adição de mais uma água de cristalização na estrutura do polímero também resulta em erros relativos similares, como apresentado na Tabela 7. Os resultados obtidos indicam boa correlação com o esperado para as formulações, confirmando a pureza da amostra.

Tabela 7 - Valores calculados e obtidos para os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio em Zn(NN-OH). As formulações $\{(Bu_4N)_2[Zn_2(NN\text{-}O)_{2,5}]\cdot 3H_2O\}n$ e $\{(Bu_4N)_2[Zn_2(NN\text{-}O)_{2,5}]\cdot 4H_2O\}n$ e seus respectivos erros relativos são comparados

| **Formulações propostas** | **Teores (% m/m)** | **C** | **H** | **N** |
|---|---|---|---|---|
| $\{(Bu_4N)[Zn_2(NN\text{-}O)_{2,5}]\cdot 3H_2O\}_n$ | Valores calculados | 59,88 | 6,60 | 8,22 |
| | Valores experimentais | 58,71 | 6,64 | 7,61 |
| | erro relativo | 1,17 | 0,04 | 0,61 |
| $\{(Bu_4N)[Zn_2(NN\text{-}O)_{2,5}\cdot 4H_2O\}_n$ | Valores calculados | 58,85 | 6,68 | 8,07 |
| | Valores experimentais | 58,71 | 6,64 | 7,61 |
| | erro relativo | 0,14 | 0,04 | 0,46 |

FONTE: A autora (2022).

### 4.5.3 Análise Termogravimétrica (TG-DTG)

A análise do comportamento térmico do composto de zinco foi feita a partir de curvas TGA-DTG utilizando uma massa inicial de 5,04 mg. O termograma é apresentado na Figura 27 e indica 3 etapas principais de decomposição. Observa-se a primeira perda de massa na faixa de temperatura de 21 °C a 199 °C (observado: 5,89 %) que pode ser atribuída à saída de três moléculas de água de cristalização (calculado: 5,3%). A segunda etapa de perda de massa, na faixa de temperatura de 199 °C até 354 °C, pode ser atribuída à decomposição térmica do cátion tetrabutilamônio e a saída de parte do ligante ($C_7H_5ON$) (observado: 35,5%, sendo 23,8% calculado para o cátion tetrabutilamônio e 11,7% calculado para ($C_7H_5ON$). A última perda de massa, na faixa de temperatura de 354 °C a 850 °C (observado: 42,6%), está associada ao restante da decomposição do ligante (calculado: 43,5%). A composição residual verificada para o composto foi de 15,9%, valor calculado para 2 mols de ZnO (calculado: 15,9%) [84].

A Tabela 8 mostra a relação de faixas de temperatura associadas às perdas de massa calculadas para as duas formulações propostas para o complexo de zinco, com 3 e 4 moléculas de água de cristalização.

Figura 2027 - Curvas TG e DTG do composto Zn(NN-OH)

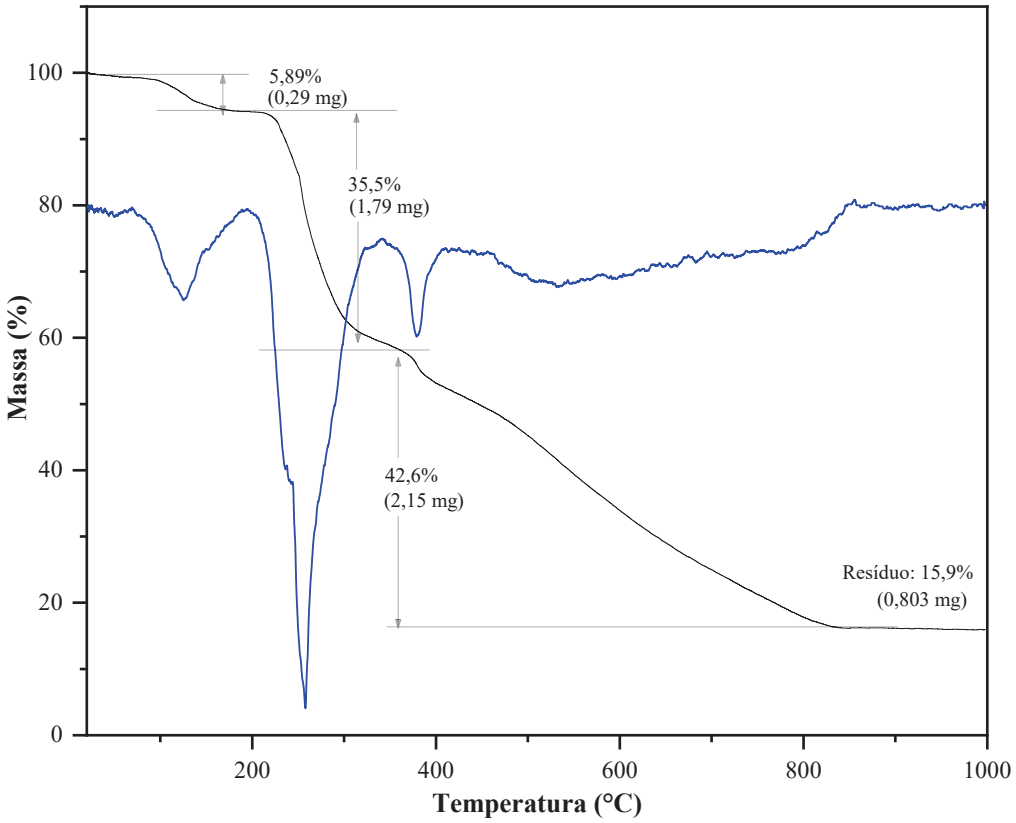



Tabela 8 - Dados térmicos de Zn(NN-OH) estabelecidos com relação às duas formulações propostas

| | **1ª perda de massa** (22-199 °C) | **2ª perda de massa** (199-354°C) | **3ª perda de massa** (354-850 °C) | **Resíduo** (850-1000 °C) |
|---|---|---|---|---|
| Perda de massa experimental | 5,89% | 35,5% | 42,6% | 15,9% |
| $\{(Bu_4N)[Zn_2(NN\text{-}O)_{2,5}\cdot 3H_2O\}n$ | 5,30% ($3H_2O$) | 35,6% ($Bu_4N$) + $^1/_2$ (NN-O) | 43,5% 2(NN-O) | 15,9% (2ZnO) |
| $\{(Bu_4N)[Zn_2(NN\text{-}O)_{2,5}]\cdot 4H_2O\}n$ | 5,20% ($3H_2O$) | 34,8% ($Bu_4N$) + $^1/_2$ (NN-O) | 42,8% 2(NN-O) | 15,7% (2ZnO) |

FONTE: A autora (2022).

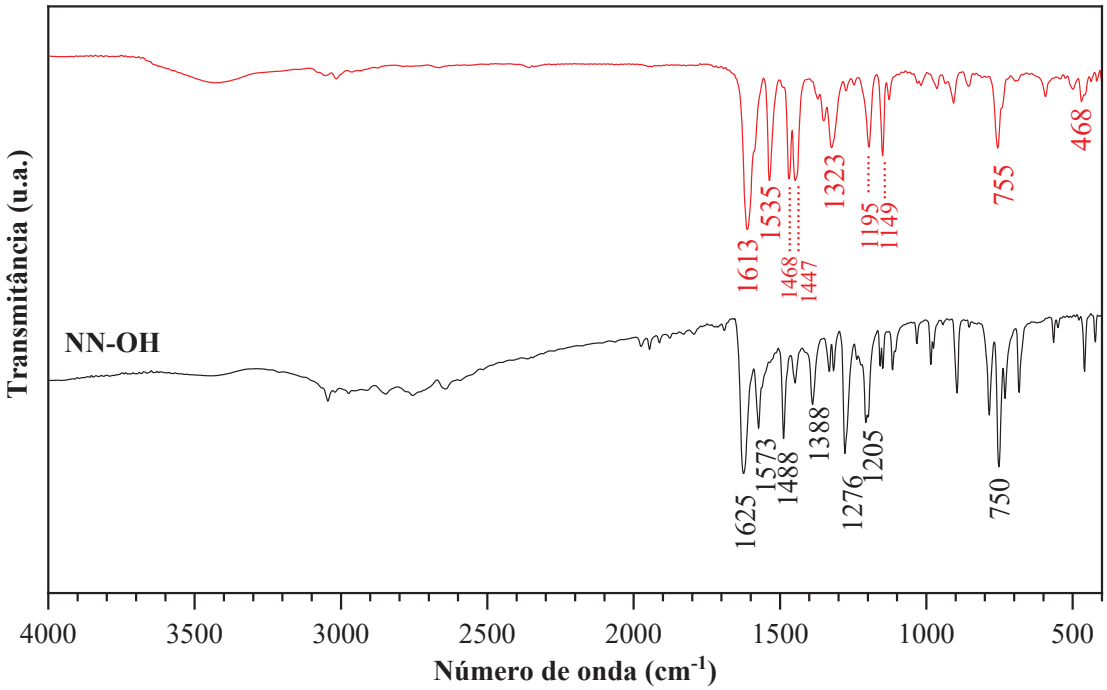
## 4.6 CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO Cu(NN-OH)

A reação entre o sal de cobre(II) e do ligante NN-OH na proporção 1:1 resultou em policristais marrons, com 35,7% de rendimento.

### 4.6.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)

O espectro IV do composto foi comparado ao do ligante NN-OH (Figura 28). A banda de fraca intensidade em 468 $cm^{-1}$ pode ser atribuída a ligação metal-ligante. As bandas provenientes do estiramento da ligação ν(C-O) (1205, 1276 e 1388 $cm^{-1}$) foram deslocadas para frequências menores (1149, 1195 e 1323 $cm^{-1}$), bem como as bandas provenientes da ligação ν(C=N), evidenciando a coordenação do nitrogênio da imina (-C=N-) com o metal. A banda de intensidade forte em 755 $cm^{-1}$ corresponde a vibração δ(C-H) e as vibrações ν(C=C) de anéis aromáticos são vistos nas regiões entre 1613-1447 $cm^{-1}$. As vibrações ν(C=N) das iminas também são observadas nas mesmas frequências, ou seja, regiões de duplas. Logo, pode ocorrer destas bandas se sobreporem às bandas de C=C.

Figura 21~~28~~ - Espectro de absorção na região do infravermelho do Cu(NN-OH) (linha vermelha) em comparação com o ligante NN-OH (linha preta)




### 4.6.2 Análise Elementar

A análise elementar rendeu teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio próximos aos esperados para a formulação $[Cu_2(NN\text{-}O)_2]\cdot 2H_2O\cdot 2dmso$, apresentando um erro relativo de 0,22% 0,51% e 0,30% para as porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio, respectivamente. Os resultados obtidos, mostrados na Tabela 9, indicam boa correlação com o esperado pra a fórmula, confirmando a pureza da amostra.

Tabela 9 - Valores calculados e obtidos para os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio em Cu(NN-OH)

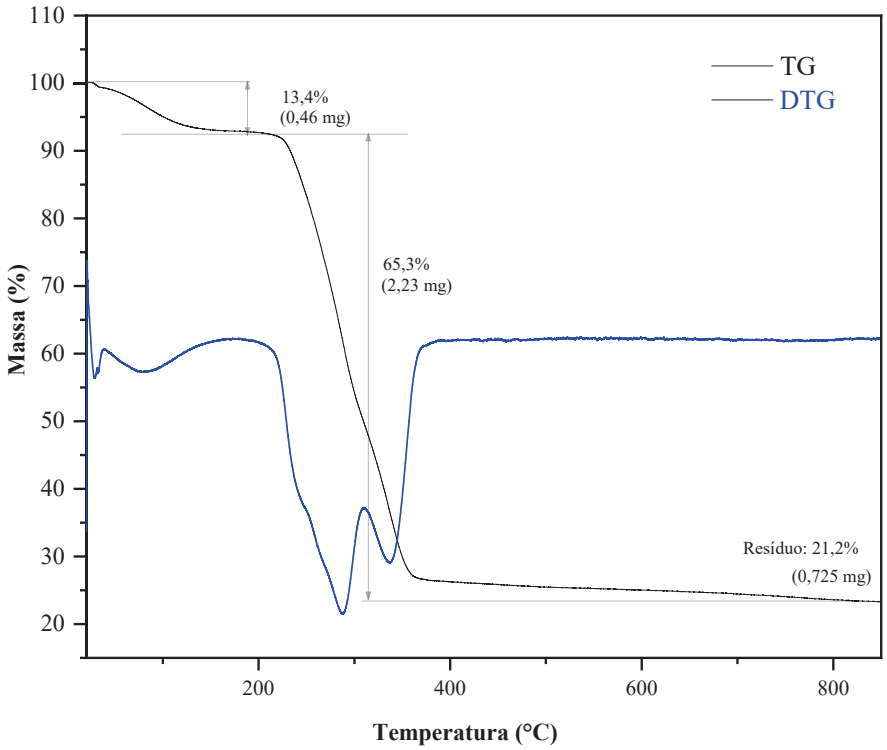
| Teores (% m/m) | C | H | N |
|---|---|---|---|
| Valores calculados | 48,29 | 4,52 | 7,04 |
| Valores experimentais | 48,51 | 4,01 | 7,34 |

FONTE: A autora (2022).

### 4.6.3 Análise Termogravimétrica (TG-DTG)

A análise do comportamento térmico do composto de cobre foi feita a partir de curvas TG-DTG utilizando uma massa inicial de 3,42 mg. O termograma é apresentado na Figura 29 e indica duas etapas principais de decomposição. Observa-se a primeira perda de massa na faixa de temperatura de 21 °C a 191 °C (observado: 13,4%) que pode ser atribuída à saída de moléculas de água de cristalização e da decomposição parcial do solvente de cristalização dmso, que corresponde à perda de massa de 4,52%, 8,91% respectivamente (calculado: 14,3%). A segunda etapa de perda de massa, que corresponde a faixa de temperatura de 192 °C até 855 °C, pode ser atribuída à decomposição restante do dmso e à decomposição térmica do ligante (observado:65,3%, calculado 65,6% para $C_{30}H_{26}N_4O_3S_1$), com um resíduo final de 21,2% que contém essencialmente 2 mols de CuO (calculado: 20%) [85].

Figura 29 - Curvas TG e DTG do composto Cu(NN-OH)



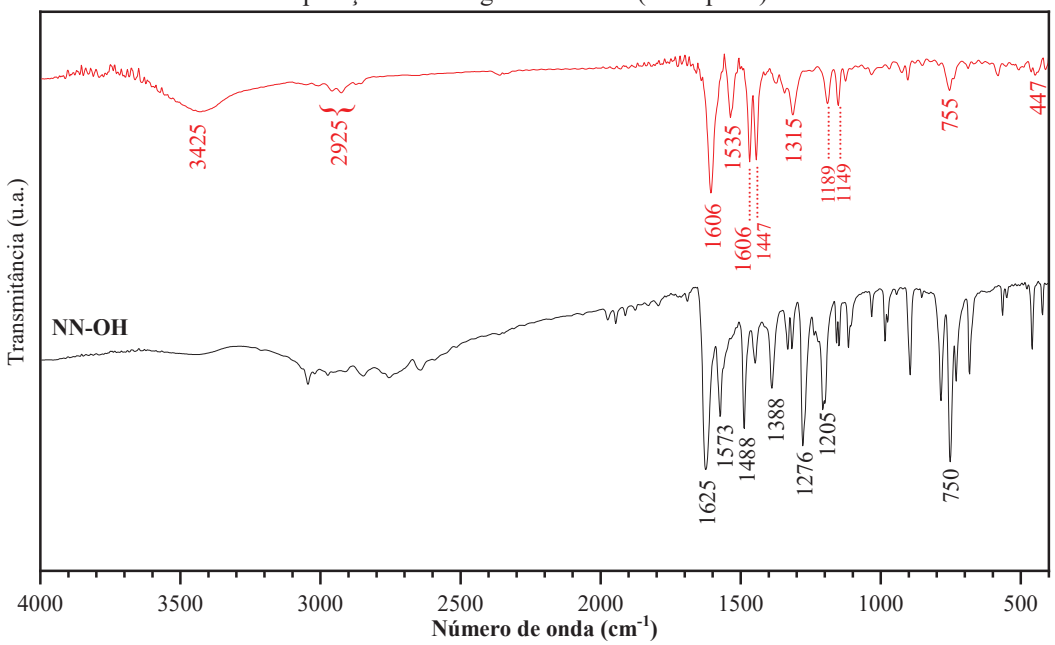
## 4.7 CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO Ni(NN-OH)

A reação entre íons níquel(II) e o ligante NN-OH na proporção 2:1 resultou em policristais pó amarelos, com 39,5% de rendimento.

### 4.7.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)

O espectro IV do complexo foi comparado ao do ligante NN-OH (Figura 30). A banda larga em 3425 $cm^{-1}$ indica a presença de moléculas de água na estrutura. As bandas fracas na região entre 2851 e 3019 $cm^{-1}$ são caraterísticas de vibrações de ν(C-H). Estas são provenientes do cátion tetrabutilamônio na estrutura, cuja carga +1 faz o balanço de carga do complexo. A banda de fraca intensidade em 447 $cm^{-1}$ pode ser atribuída a ligação metal-ligante. As bandas provenientes da ligação ν(C-O) (1205, 1276 e 1388 $cm^{-1}$) foram deslocadas para frequências menores (1149, 1189 e 1315 $cm^{-1}$), bem como as bandas provenientes da ligação ν(C=N), evidenciando a coordenação do nitrogênio da imina (-C=N-) com o metal. A banda de intensidade forte em 755 $cm^{-1}$ corresponde a vibração δ(C-H) e as vibrações ν(C=C) de anéis aromáticos são vistos nas regiões entre 1606-1447 $cm^{-1}$. As vibrações ν(C=N) das iminas também são observadas nas mesmas frequências, ou seja, regiões de duplas. Logo, pode ocorrer destas bandas se sobreporem às bandas de C=C.

Figura 30 - Espectro de absorção na região do infravermelho do Ni(NN-OH) (linha vermelha) em comparação com o ligante NN-OH (linha preta)



### 4.7.2 Análise Elementar

A análise elementar rendeu teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio próximos aos esperados para a formulação $(Bu_4N)_2[Ni_2(NN\text{-}O)_3)]\cdot 3H_2O$, apresentando um erro relativo de 0,60% 2,82% e 1,85% para as porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio, respectivamente. Os resultados obtidos, mostrados na Tabela 10, indicam certa discrepância nos erros relativos, se comparado com os erros relativos dos outros compostos. Importante destacar que a análise desta amostra, diferente das outras quatro, foi realizada em outro local (Laboratório Institucional de Análises Físico-Químicas no Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas). Desta maneira, esta análise precisa ser repetida afim de avaliar se a amostra está impura ou se houve algum problema com a análise, já que a análise termogravimétrica corrobora a estrutura proposta.

Tabela 10 - Valores calculados e obtidos para os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio em Ni-(NN OH)

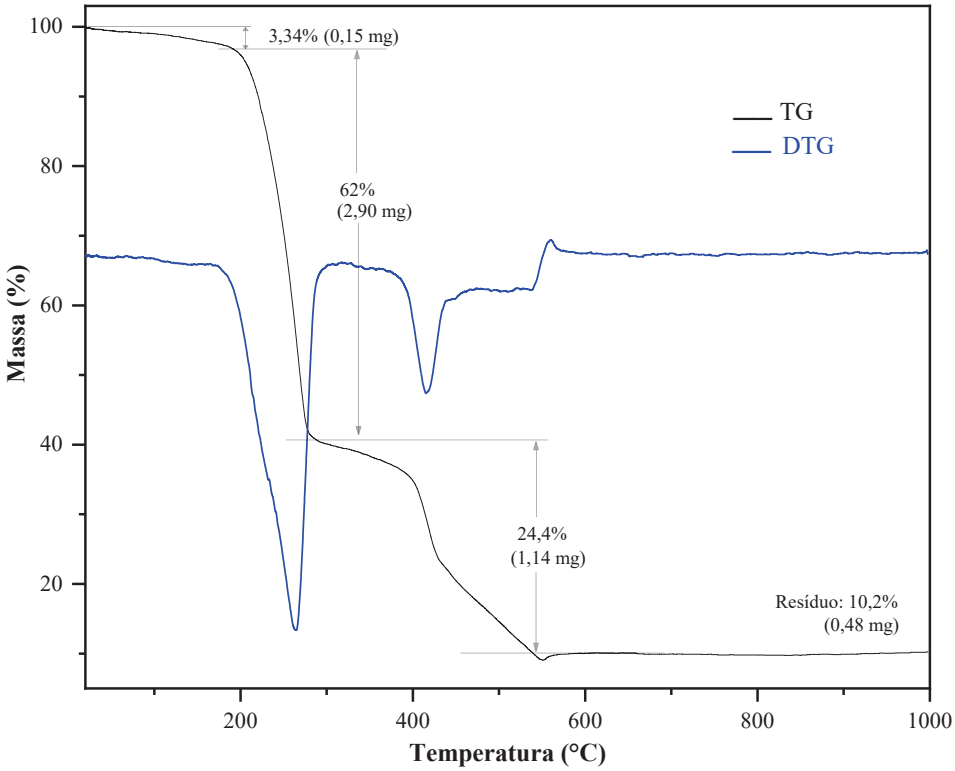
| **Teores (% m/m)** | **C** | **H** | **N** |
|---|---|---|---|
| Valores calculados | 64,8 | 7,94 | 8,17 |
| Valores experimentais | 64,2 | 5,12 | 10,0 |

FONTE: A autora (2022).

### 4.7.3 Análise Termogravimétrica (TG-DTG)

A análise do comportamento térmico do composto de níquel foi feita a partir de curvas TG-DTG utilizando uma massa inicial de 4,68 mg. O termograma é apresentado na Figura 31 e indica três etapas principais de decomposição. Observa-se a primeira perda de massa na faixa de temperatura de 21 °C a 188 °C (observado: 3,34%) que pode ser atribuída à saída de três moléculas de água (calculado: 3,94%). A segunda etapa de perda de massa, que corresponde a faixa de temperatura de 188 °C até 290 °C, pode ser atribuída à decomposição do cátion tetrabutilamônio e a decomposição parcial do ligante (observado: 62%; calculado: 61,5%). A terceira etapa, na faixa de temperatura de 290 °C até 602 °C, está associada à decomposição restante do ligante (observado: 24,4%; calculado: 23,7%). O resíduo final de 10,2% contém essencialmente 2 mols de NiO (calculado: 10,9%) [86].

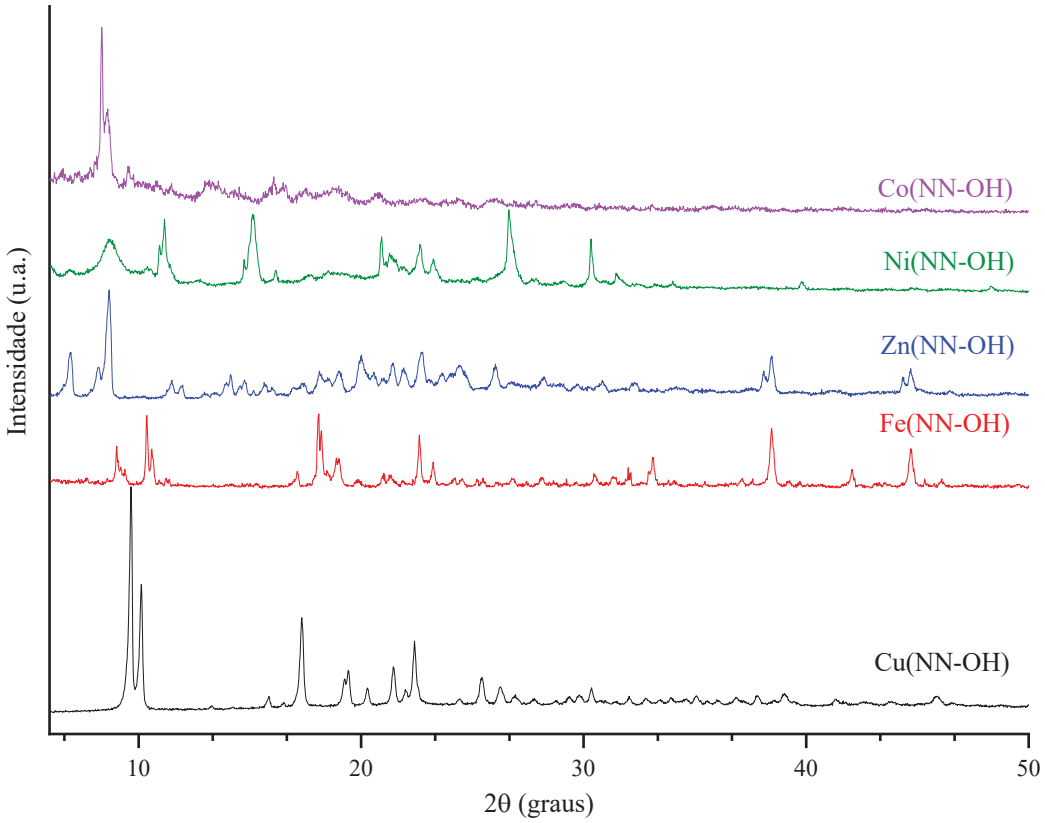
Figura 223~~3~~1 - Curvas TG e DTG do composto Ni(NN-OH)




## 4.8 DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DE PÓ DOS COMPOSTOS OBTIDOS

A análise de difração de raios X dos compostos Zn-(NN-OH), Cu-(NN-OH) e Ni-(NN-OH) também foram realizadas, mas como estas amostras não obtiveram a estrutura elucidada por meio da técnica de DRX de monocristal não foi possível gerar difratogramas simulados. No entanto, os difratogramas experimentais dos cinco compostos foram comparados, com o objetivo de verificar se havia alguma correlação entre eles, entretanto, como se pode observar na Figura 32, não é possível observar nenhuma correlação. Com isso, pode-se afirmar que os compostos não são isoestruturais, o que já era esperado devido às diferentes proporções entre metal e ligante para os compostos obtidos.

Figura 2332 - Difratogramas de raios X de pó dos compostos obtidos




## 4.9 AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE DOS COMPOSTOS PELO MÉTODO DE REDUÇÃO DO MTT

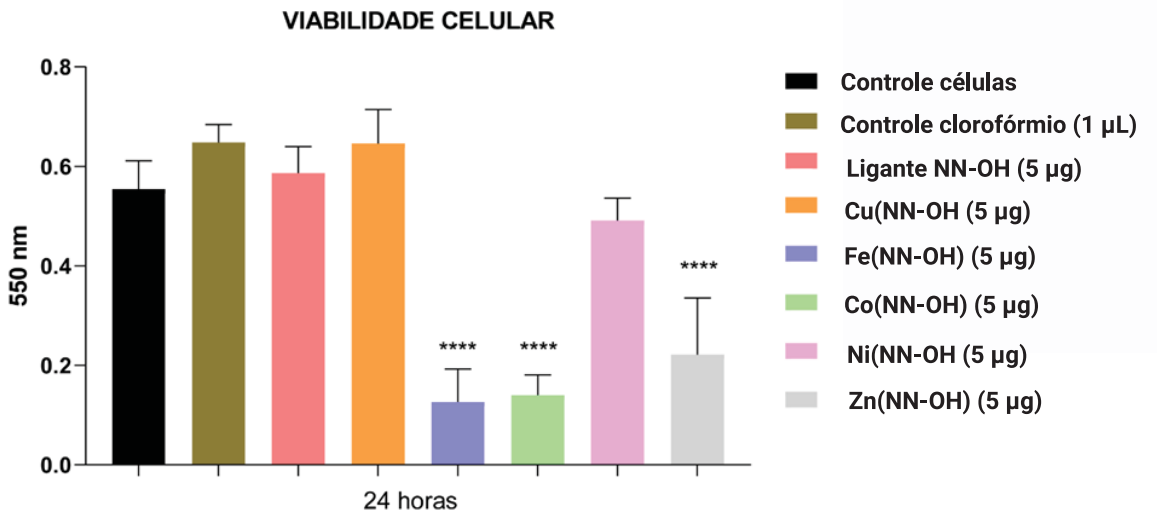
As células Vero, oriundas do rim de macaco-verde africano, vêm sendo utilizadas extensivamente em estudos de virologia, mas também há pesquisas em muitas outras aplicações, como por exemplo: na propagação e investigação de bactérias intracelulares e parasitas; na triagem de toxinas e nos estudos de replicação na presença de um produto farmacêutico de pesquisa [87].

A citotoxicidade do ligante e dos cinco complexos sobre as culturas de Vero E6 foram avaliadas após 24 h e normalizadas em relação aos controles com células não tratadas com os compostos. No ensaio, as culturas foram tratadas com três concentrações diferentes para cada composto (5 μg $\mu L^{-1}$, 1 μg $\mu L^{-1}$ e 0,2 μg $\mu L^{-1}$) e as absorbâncias da formazana foram empregadas para a determinação da porcentagem de células viáveis.

O resultado desse ensaio mostrou que o tratamento com os compostos na concentração de 5 μg $mL^{-1}$ diluído em meio de cultura celular, diminui a viabilidade das células Vero E6 de forma significativa se comparado com o controle em 24 h de exposição para os compostos Fe(NN-OH), Co(NN-OH) e Zn(NN-OH), como mostra o Gráfico 1. O

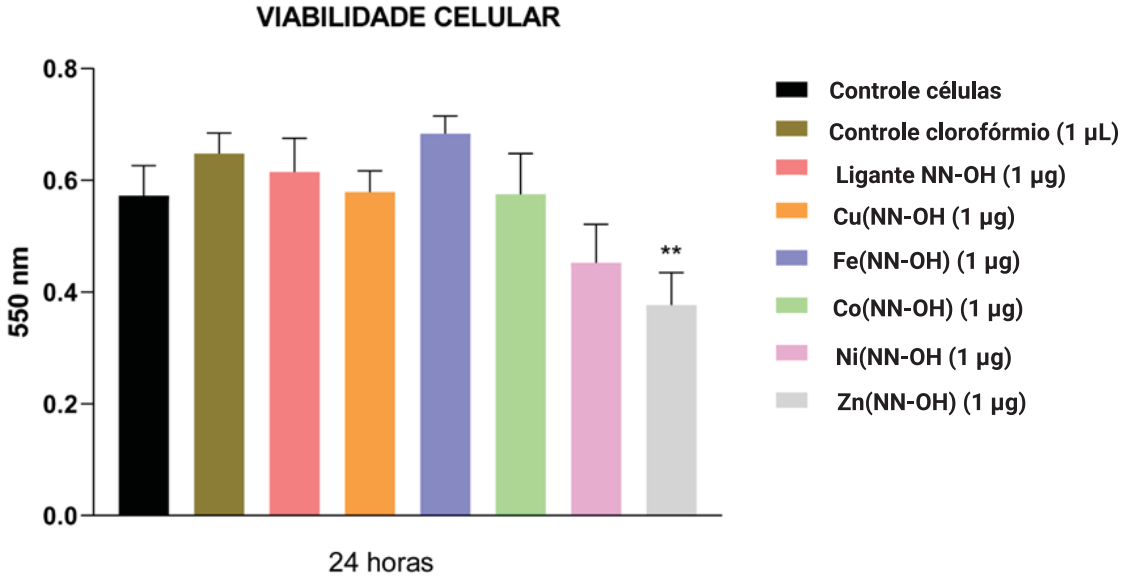
clorofórmio utilizado como solvente não foi citotóxico na dosagem de 1 µL $mL^{-1}$ do meio de cultura, sendo essa a exposição máxima em todos os tratamentos.

Gráfico 1 - Gráfico de viabilidade celular para os compostos na concentração de 5 µg $mL^{-1}$. Os resultados foram expressos pelas médias das amostras em quadruplicata ± SEM. *p<0,1 ****p<0,0001



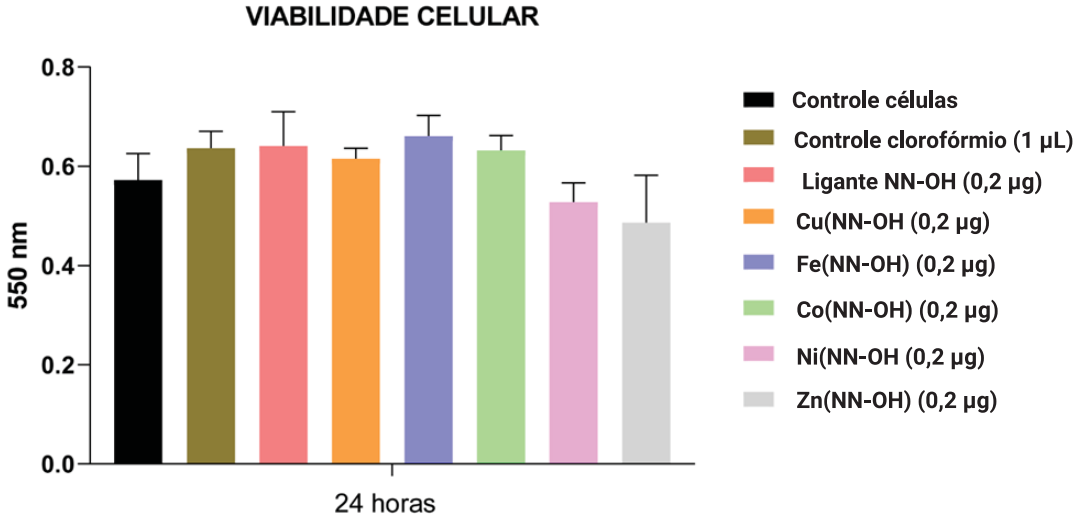

Na concentração de 1 µg $mL^{-1}$ em meio de cultura celular, somente o Zn(NN-OH) foi citotóxico interferindo na viabilidade celular da linhagem Vero E6, conforme mostra o Gráfico 2.

Gráfico 2 - Gráfico de viabilidade celular para os compostos na concentração de 1 µg $mL^{-1}$. Os resultados foram expressos pelas médias das amostras em quadruplicata ± SEM. **p<0,01



O tratamento com os compostos na concentração de 0,2 µg $mL^{-1}$ diluído em meio de cultura celular, não apresentaram citotoxicidade com interferência na viabilidade celular durante o período de exposição, conforme observado no Gráfico 3.

Gráfico 3 - Gráfico de viabilidade celular para os compostos na concentração de 0,2 µg $mL^{-1}$. Os resultados foram expressos pelas médias das amostras em quadruplicata ± SEM.




Dessa forma, concluímos que a citotoxicidade dos compostos se mostrou dependente da concentração, portanto, para o ensaio de inibição de pseudovírus (próxima seção (4.10)), foi utilizada a concentração do composto que não apresentasse interferência na viabilidade celular, sendo essa concentração apresentada na Tabela 11.

Tabela 11 - Concentração não citotóxica utilizada para cada composto no ensaio de inibição de pseudovírus

| Compostos | Concentração utilizada no ensaio de inibição de pseudovírus |
|---|---|
| Ligante (NN-OH) | 5 µg $mL^{-1}$ |
| Ni(NN-OH) | 5 µg $mL^{-1}$ |
| Cu(NN-OH) | 5 µg $mL^{-1}$ |
| Fe(NN-OH) | 1 µg $mL^{-1}$ |
| Co(NN-OH) | 1 µg $mL^{-1}$ |
| Zn(NN-OH) | 0,2 µg $mL^{-1}$ |

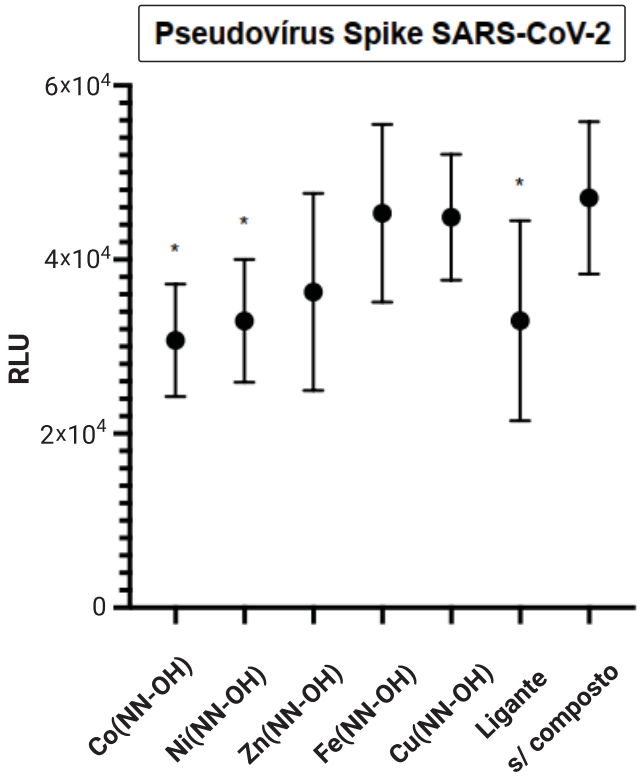
FONTE: A autora (2022).

## 4.10 RESULTADOS DOS ENSAIOS DE INIBIÇÃO DE PSEUDOVÍRUS

O ligante e os cinco complexos foram estudados em seus efeitos de inibição de pseudovírus da SARS-CoV-2 e de pseudovírus do Vírus da Estomatite Vesicular – utilizado

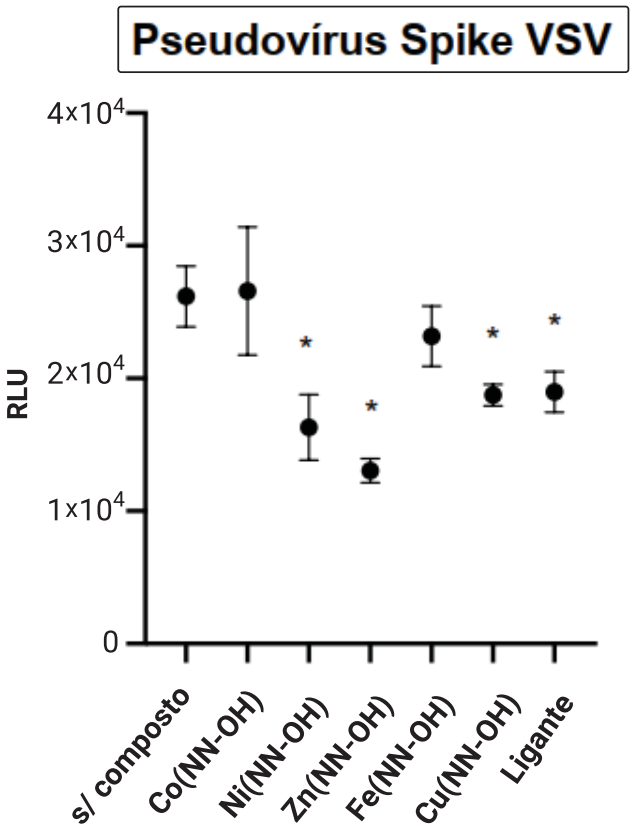
nos testes como controle. Os resultados apontaram que o ligante e os compostos de Co(NN-OH) e Ni(NN-OH) inibiram a atividade do pseudovírus de SARS-CoV-2 em células HuH 7.5, como mostrado no Gráfico 4.

Gráfico 4 - Ensaio de Infecção com pseudovírus formulado com Spike de SARS-CoV-2 juntamente com os complexos metálicos. Os resultados foram expressos pelas médias das amostras em duplicata ± SEM. *p<0,1




Já no ensaio de inibição do pseudovírus VSV, os compostos de Ni(NN-OH), Zn(NN-OH), Cu(NN-OH) e o ligante tiveram suas atividades inibitórias mais potentes em relação aos outros compostos, conforme ilustrado no Gráfico 5.

Gráfico 5 - Ensaio de Infecção com pseudovírus formulado com Spike de VSV juntamente com os complexos metálicos. Os resultados foram expressos pelas médias das amostras em duplicata ± SEM. *p<0,1




Os resultados preliminares desse trabalho mostraram que o ligante e os complexos de cobalto e níquel obtiveram bons resultados quanto à sua inibição de entrada nos pseudovírus de SARS-S. Dentre estes três, o complexo de cobalto é o mais interessante e promissor, pois ele inibiu a entrada de células do pseudovírus de SARS-S mas não inibiu o pseudovírus controle, o que indica especificidade na interação com a proteína Spike na entrada viral em células hospedeiras. Estudos para tentar elucidar o mecanismo de ação desses compostos e possíveis relações estrutura-atividade serão as principais etapas subsequentes a serem desenvolvidas.

# 5 CONCLUSÃO

Neste trabalho foi possível obter com sucesso o ligante azina e seis complexos, sendo cinco deles inéditos. Estes foram estudados em seus efeitos de inibição de pseudovírus do SARS-CoV-2 e de pseudovírus do Vírus da Leucemia Murina.

A obtenção do ligante azina, NN-OH foi confirmada pela espectroscopia de absorção na região do infravermelho e RMN de $^1$H. Dos seis compostos de coordenação obtidos três deles tiveram a estrutura elucidada pela difração de Raios X de monocristal e apresentaram dimensionalidades distintas. O complexo de níquel, $\{Na_2[Ni_2(NN\text{-}O)_3]\cdot 2dmso\}_n$, mostrou a formação do íon complexo $[Ni_2(NN\text{-}O)_3]^{2-}$, cuja carga é balanceada por dois cátions $Na^+$ que conectam as unidades dinucleares de níquel(II), formando uma cadeia. Já os complexos de cobalto e ferro trata-se de sistemas dinucleares com estrutura helicoidal tripla. No complexo de cobalto, houve a oxidação dos íons $Co^{2+}$ para $Co^{3+}$, o que foi inferido pela ausência de contraíons na estrutura cristalina e confirmado pelo espectro de RMN de $^1$H. Não foi possível obter monocristais adequados para elucidação da estrutura dos compostos de Zn, Cu e Ni, porém suas fórmulas foram propostas como $\{(Bu_4N)[Zn_2(NN\text{-}O)_{2,5}]\cdot 3H_2O\}_n$, $[Cu_2(NN\text{-}O)_2]\cdot 2H_2O\cdot 2dmso$ e $(Bu_4N)_2[Ni_2(NN\text{-}O)_3)]\cdot 3H_2O$ por meio da análise elementar, IV e TGAs.

A citotoxicidade do ligante e de cinco complexos foram avaliadas após 24 h e normalizadas em relação aos controles com células não tratadas com os compostos. Os resultados apontaram que a citotoxicidade dos compostos se mostrou dose dependente. Por fim, o ligante e os cinco complexos foram estudados em seus efeitos de inibição de pseudovírus da SARS-CoV-2 e de pseudovírus do Vírus da Leucemia Murina. Os resultados apontaram que o ligante e os compostos de Co(NN-OH) e Ni(NN-OH) inibiram a atividade do pseudovírus de SARS-CoV-2 em células HuH 7.5. Os compostos de Ni(NN-OH), Zn(NN-OH), Cu(NN-OH) e o ligante inibiram a atividade do pseudovírus do Vírus Murino da Leucemia. Com esses resultados, concluímos que o composto de cobalto (Co(NN-OH)) é promissor, pois inibiu o pseudovírus de SARS mas não inibiu o pseudovírus controle, o que indica especificidade na interação com a proteína Spike da SARS-CoV-2. Estudos para tentar elucidar o mecanismo de ação desses compostos serão desenvolvidos.

**REFERÊNCIAS**

[1] WANG, M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. **Cell Research**, v. 30, n. 3, p. 269–271, 4 Mar. 2020.

[2] CHAN, J. F.-W. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 221–236, 1 Jan. 2020.

[3] **Our World in Data: Coronavirus Pandemic (COVID-19)**. Disponível em: <https://ourworldindata.org/coronavirus>. Acesso em: 11 dec. 2021.

[4] CASCELLA M, RAJNIK M, ALEEM A, ET AL. **Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>. Acesso em: 11 jul. 2022.

[5] SCARABEL, L. et al. Pharmacological strategies to prevent SARS-CoV-2 infection and treat the early phases of COVID-19. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 104, p. 441–451, Mar. 2021.

[6] XIA, S. et al. Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. **Cell Research**, v. 30, n. 4, p. 343–355, 30 Apr. 2020.

[7] CHENG, V. C. C. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus as an Agent of Emerging and Reemerging Infection. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 20, n. 4, p. 660–694, Oct. 2007.

[8] TANG, T. et al. Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. **Antiviral Research**, v. 178, p. 104792, Jun. 2020.

[9] WALLS, A. C. et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 281- 292.e6, Apr. 2020.

[10] SANDERS, J. M. et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA**, v. 323, n. 18, p. 1824–1836, 13 Apr. 2020.

[11] HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271- 280.e8, Apr. 2020.

[12] ZHANG, H. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 4, p. 586–590, 3 Apr. 2020.

[13] GRANET, R. **CAS. The enemy within: How SARS-CoV-2 uses our own proteins to infect our cells**. Disponível em: <https://www.cas.org/resource/blog/covid-19-spike-protein>. Acesso em: 7 jan. 2021.

[14] PAUL S. MASTER; STANLEY PERLMAN. Coronaviridae. In: 6 (Ed.). . **In Fields Virology**. [s.l: s.n.]. p. 825–858.

[15] SCHINDELL, B. G.; WEBB, A. L.; KINDRACHUK, J. Persistence and Sexual Transmission of Filoviruses. **Viruses**, v. 10, n. 12, p. 683, 2 Dec. 2018.

[16] DROŻDŻAL, S. et al. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. **Drug Resistance Updates**, p. 100794, Dec. 2021.

[17] WEISBLUM, Y. et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. **eLife**, v. 9, p. 1–31, 28 Oct. 2020.

[18] SINGH, A. K. et al. Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n. 4, p. 641–648, Jul. 2020.

[19] GUPTA, A. et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 21, p. 1941–1950, 18 Nov. 2021.

[20] PAINTER, W. P. et al. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity against SARS-CoV-2. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 65, n. 5, 19 Apr. 2021.

[21] KREUZBERGER, N. et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2021, n. 9, 2 Sep. 2021.

[22] DOUGAN, M. et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 15, p. 1382–1392, 7 Oct. 2021.

[23] WEINREICH, D. M. et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 3, p. 238–251, 21 Jan. 2021.

[24] KARGES, J.; COHEN, S. M. Metal Complexes as Antiviral Agents for SARS-CoV-2. **ChemBioChem**, v. 22, n. 16, p. 2600–2607, 17 Aug. 2021.

[25] PAIVA, R. E. F. DE et al. What is holding back the development of antiviral metallodrugs? A literature overview and implications for SARS-CoV-2 therapeutics and future viral outbreaks. **Dalton Transactions**, v. 49, n. 45, p. 16004–16033, 2020.

[26] ABBEHAUSER, C. **Desenvolvimento de compostos de coordenação com atividades antibacterianas e antitumorais, e interações com biomoléculas**. 2014. 193 f. Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP. 2014.

[27] ENOQUE FERRAZ DE PAIVA, R. **Complexos metálicos com nimesulida: síntese, caracterização e aplicações em química bioinorgânica medicinal**. 19 Feb. 2014. 151 f. Universidade Estadual de Campinas. 19 Feb. 2014.

[28] BERTINI, I. G. H. B. S. E. V. J. **Biological Inorganic Chemistry: Structure and Reactivity.** 1. ed. [s.l.] University Science Books, 2007.

[29] GUSTAVO LEVENDOSKI SABINO. **Investigação da reatividade de complexos metálicos com ligantes base de Schiff frente a infecções parasitárias**. 2014. 101 f. Universidade de São Paulo. 2014.

[30] MALIK, M. A.; DAR, O. A.; HASHMI, A. A. Recent Advances in Cobalt Derived Complexes as Potential Therapeutic Agents. In: **Advances in Metallodrugs**. [s.l.] Wiley, 2020. p. 137–156.

[31] BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. P.; BARREIRO, E. J. Uma visão da Bioinorgânica Medicinal. **Química Nova**, v. 30, n. 8, p. 2062–2067, 2007.

[32] SILVA, A. A. DA; GONÇALVES, R. C. Espécies reativas do oxigênio e as doenças respiratórias em grandes animais. **Ciência Rural**, v. 40, n. 4, p. 994–1002, 26 Mar. 2010.

[33] NAVARRO, M. et al. Metal-based drugs for malaria, trypanosomiasis and leishmaniasis: recent achievements and perspectives. **Drug Discovery Today**, v. 15, n. 23–24, p. 1070–1078, Dec. 2010.

[34] VIVIAN CHAGAS SILVEIRA. **Investigação da Atividade Biológica de Complexos Metálicos com Ligantes Inspirados em Biomoléculas**. 2008. 172 f. Universidade de São Paulo. 2008.

[35] GIL-MOLES, M. et al. Gold Metallodrugs to Target Coronavirus Proteins: Inhibitory Effects on the Spike-ACE2 Interaction and on PLpro Protease Activity by Auranofin and Gold Organometallics**. **Chemistry – A European Journal**, v. 26, n. 66, p. 15140–15144, 26 Nov. 2020.

[36] ROTHAN, H. A. et al. The FDA-approved gold drug auranofin inhibits novel coronavirus (SARS-COV-2) replication and attenuates inflammation in human cells. **Virology**, v. 547, p. 7–11, Aug. 2020.

[37] ROSENBERG, B. et al. Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents. **Nature**, v. 222, n. 5191, p. 385–386, Apr. 1969.

[38] CASTRO, F. DE et al. Platinum compounds as potential antiviral agents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 451, p. 214276, Jan. 2022.

[39] VZOROV, A. N. et al. Prevention of HIV-1 infection by platinum triazines. **Antiviral Research**, v. 65, n. 2, p. 57–67, Feb. 2005.

[40] EPSTEIN, S. P. et al. Efficacy of Cobalt Chelates in the Rabbit Eye Model for Epithelial Herpetic Keratitis. **Cornea**, v. 17, n. 5, p. 550–557, Sep. 1998.

[41] GORDON, N. A. et al. Divalent copper complexes as influenza A M2 inhibitors. **Antiviral Research**, v. 147, p. 100–106, Nov. 2017.

[42] KURTEVA, V. B.; SIMEONOV, S. P.; STOILOVA-DISHEVA, M. Symmetrical Acyclic Aryl Aldazines with Antibacterial and Antifungal Activity. **Pharmacology &**

**Pharmacy**, v. 02, n. 01, p. 1–9, 2011.

[43] RAMAKRISHNAN, A.; CHOURASIYA, S. S.; BHARATAM, P. V. Azine or hydrazone? The dilemma in amidinohydrazones. **RSC Advances**, v. 5, n. 69, p. 55938–55947, 2015.

[44] ARAÚJO, W. R. DE A. C. D. C. M. DE S. D. G. G. V. L. DOS A. S. A. DE A. G. C. R. M. Síntese mecanoquímica de azinas acíclicas simétricas e determinação do fator de proteção solar uvb in vitro. **Química Nova**, v. 42, n. 3, p. 305–312, 2019.

[45] SAFARI, J.; GANDOMI-RAVANDI, S. Structure, synthesis and application of azines: a historical perspective. **RSC Adv.**, v. 4, n. 86, p. 46224–46249, 2014.

[46] KARMAKAR, R. 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**, v. 826, n. 2–3, p. 75–81, Jan. 2007.

[47] CHOURASIYA, S. S. et al. Azines: synthesis, structure, electronic structure and their applications. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 17, n. 37, p. 8486–8521, 2019.

[48] LEE, B. et al. Synthesis of Azines in Solid State: Reactivity of Solid Hydrazine with Aldehydes and Ketones. **Organic Letters**, v. 13, n. 24, p. 6386–6389, 16 Dec. 2011.

[49] HAGGERTY, W. J.; CHENG, C.-C. Antitumor activity of some azine and hydrazone derivatives of 1,4-dimethoxy-2-butanone. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 3, p. 574–575, 1 May 1970.

[50] KHODAIR, A. I.; BERTRAND, P. A new approach to the synthesis of substituted 4-imidazolidinones as potential antiviral and antitumor agents. **Tetrahedron**, v. 54, n. 19, p. 4859–4872, May 1998.

[51] VENNERSTROM, J. L. et al. Antimalarial dyes revisited: xanthenes, azines, oxazines, and thiazines. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 39, n. 12, p. 2671–2677, Dec. 1995.

[52] ASOLKAR, R. N. et al. Limnazine, the First Bacterial Azine Derivative from Bacillus sp. GW90a ,1. **Journal of Natural Products**, v. 65, n. 11, p. 1664–1666, 1 Nov. 2002.

[53] GUL, H. I. et al. Evaluation of Antimicrobial Activities of Several Mannich Bases and Their Derivatives. **Archiv der Pharmazie**, v. 338, n. 7, p. 335–338, Jul. 2005.

[54] GÜRKÖK, G.; COBAN, T.; SUZEN, S. Melatonin analogue new indole hydrazide/hydrazone derivatives with antioxidant behavior: Synthesis and structure–activity relationships. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 2, p. 506–515, 1 Apr. 2009.

[55] ULOMSKIY, E. N. et al. Synthesis and biological evaluation of 6-nitro-1,2,4-triazoloazines containing polyphenol fragments possessing antioxidant and antiviral activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 30, n. 13, p. 127216, Jul. 2020.

[56] CHITER, C. et al. Synthesis, crystal structure, spectroscopic and hirshfeld surface

analysis, NCI-RDG, DFT computations and antibacterial activity of new asymmetrical azines. **Journal of Molecular Structure**, v. 1217, p. 128376, Oct. 2020.

[57] EMIRIK, M. et al. Two novel unsymmetrical ferrocene based azines and their complexing abilities towards Cu(II): Spectroscopy, crystal structure, electrochemistry and DFT calculations. **Polyhedron**, v. 88, p. 182–189, Mar. 2015.

[58] FEKRI, R. et al. Spectroscopic studies, structural characterization and electrochemical studies of two cobalt (III) complexes with tridentate hydrazone Schiff base ligands: Evaluation of antibacterial activities, DNA-binding, BSA interaction and molecular docking. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 32, n. 2, 11 Feb. 2018.

[59] **Nível de Biossegurança 3 (NB-3)**. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/biosseguranca/Bis/lab_virtual/nb3.html>.

[60] ZUCKER, I. et al. Pseudoviruses for the assessment of coronavirus disinfection by ozone. **Environmental Chemistry Letters**, v. 19, n. 2, p. 1779–1785, 13 Apr. 2021.

[61] CHEN, C. Z. et al. Identifying SARS-CoV-2 Entry Inhibitors through Drug Repurposing Screens of SARS-S and MERS-S Pseudotyped Particles. **ACS Pharmacology & Translational Science**, v. 3, n. 6, p. 1165–1175, 11 Dec. 2020.

[62] DONALD L. PAVIA, GARY M. LAMPMAN, G. S. K. E J. R. V. **Introdução à Espectroscopia**. 4. ed. [s.l.] Cengage Learning, 2009.

[63] BANDEIRA, P. T. et al. Synthesis, Antioxidant Activity and Cytotoxicity of N-Functionalized Organotellurides. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 2, p. 410–415, Jan. 2019.

[64] SREERAMA, S. G.; PAL, S. Dinuclear Triple Helicates with Diazine Ligands: X-ray Structural, Electrochemical, and Magnetic Studies. **Inorganic Chemistry**, v. 44, n. 18, p. 6299–6307, 1 Sep. 2005.

[65] TERRY L RISS, RICHARD A MORAVEC, ANDREW L NILES, SARAH DUELLMAN, HÉLÈNE A BENINK, TRACY J WORZELLA, L. M. Cell Viability Assays. In: **The Assay Guidance Manual [Internet]**. Bethesda: Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences, 2013.

[66] GABRIEL BARROS BAPTISTELLA. **SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE POLIOXOVANADATOS FUNCIONALIZADOS COM POTENCIAL APLICAÇÃO NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS**. 2020. 126 f. Universidade Federal do Paraná. 2020.

[67] BERRIDGE, M. V.; TAN, A. S. Characterization of the Cellular Reduction of 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT): Subcellular Localization, Substrate Dependence, and Involvement of Mitochondrial Electron Transport in MTT Reduction. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 303, n. 2, p. 474–482, Jun. 1993.

[68] MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, n. 1–2, p. 55–63, Dec. 1983.

[69] TANG, W.; XIANG, Y.; TONG, A. Salicylaldehyde Azines as Fluorophores of Aggregation-Induced Emission Enhancement Characteristics. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 5, p. 2163–2166, 6 Mar. 2009.

[70] VIJAYA, P.; SANKARAN, K. R. Structural and topological analysis of some isobutyl acetophenone azines sprouting out their asymmetrization effect. **Journal of Molecular Structure**, v. 1051, p. 180–187, Nov. 2013.

[71] NYQUIST, R. A. Azines, Isocyanates, Isothiocyanates, and Carbodiimides. In: **Interpreting Infrared, Raman, and Nuclear Magnetic Resonance Spectra**. [s.l: s.n.]. p. 45–63.

[72] NYQUIST, R. A. **Interpreting Infrared, Raman, and Nuclear Magnetic Resonance Spectra**. 1. ed. [s.l.] Academic Press, 2001.

[73] PIGUET, C.; BERNARDINELLI, G.; HOPFGARTNER, G. Helicates as Versatile Supramolecular Complexes. **Chemical Reviews**, v. 97, n. 6, p. 2005–2062, 1 Oct. 1997.

[74] VARSHEY, D. B. et al. Supramolecular Interactions. In: **Supramolecular Chemistry**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2012.

[75] GALE, P. A.; STEED, J. W. **Supramolecular chemistry: from molecules to nanomaterials**. 1. ed. [s.l.] Wiley Online Library, 2012.

[76] FULMER, G. R. et al. NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist. **Organometallics**, v. 29, n. 9, p. 2176–2179, 10 May 2010.

[77] BARD; ALLEN J. AND LARRY R. FAUNKNER. **Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications**. 2. ed. [s.l.] Wiley, 2001.

[78] KARAKAYA, C.; DEDE, B.; CICEK, E. Novel Metal(II) Complexes with Bidentate Schiff Base Ligand: Synthesis, Spectroscopic Properties and Dye Decolorization Functions. **Acta Physica Polonica A**, v. 129, n. 2, p. 208–212, Feb. 2016.

[79] MAKHLOUF, M. T.; ABU-ZIED, B. M.; MANSOURE, T. H. Direct Fabrication of Cobalt Oxide Nanoparticles Employing Sucrose as a Combustion Fuel. **Journal of Nanoparticles**, v. 2013, p. 1–7, 6 Mar. 2013.

[80] KONG, F.-C. et al. Stability and Phase Transition of Cobalt Oxide Phases by Machine Learning Global Potential Energy Surface. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 123, n. 28, p. 17539–17547, 18 Jul. 2019.

[81] JIAN, F.-F. et al. Synthesis and Structure Characterization of Metal-organic Frameworks with a Triple Iron Helical Complex. **Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie**, v. 631, n. 4, p. 769–772, Mar. 2005.

[82] HONG, M. et al. Crystal structures of metal–organic frameworks sustained by π–π interactions between triple-helices. **Dalton Transactions**, n. 7, p. 1229–1234, 24 Mar. 2003.

[83] WENK, H.-R.; HOUTTE, P. VAN. Texture and anisotropy. **Reports on Progress in Physics**, v. 67, n. 8, p. 1367–1428, 1 Aug. 2004.

[84] JONES, F. et al. Thermal Stability of Zinc Compounds. **Energy & Fuels**, v. 27, n. 10, p. 5663–5669, 17 Oct. 2013.

[85] HEINEMANN, M.; EIFERT, B.; HEILIGER, C. Band structure and phase stability of the copper oxides Cu2O, CuO, and Cu4O3. **Physical Review B**, v. 87, n. 11, p. 115111, 7 Mar. 2013.

[86] ZIEMNIAK, S. E.; GOYETTE, M. A. Nickel(II) Oxide Solubility and Phase Stability in High Temperature Aqueous Solutions. **Journal of Solution Chemistry**, v. 33, n. 9, p. 1135–1159, Sep. 2004.

[87] AMMERMAN, N. C.; BEIER-SEXTON, M.; AZAD, A. F. Growth and Maintenance of Vero Cell Lines. **Current Protocols in Microbiology**, v. 11, n. 1, Nov. 2008.

# ANEXOS

## ANEXO 1

Dados cristalográficos complementares para o complexo $\{Na_2[Ni_2(NN\text{-}O)_3]\cdot 2dmso\}_n$

**Tabela 1A**. Coordenadas atômicas (x $10^5$) e parâmetros de deslocamentos isotrópicos equivalentes ($Å^2$ x $10^4$). U(eq) é definido como um terço do traço do tensor Uij ortogonalizado. Os valores de *e.s.ds* (*estimated standard deviations* – desvio padrão estimado) estão entre parênteses.

| | x | y | z | U(iso) |
|---|---|---|---|---|
| **Ni(1)** | 35737(4) | 20555(3) | 74930(3) | 353(3) |
| **Na(1)** | 12195(16) | 20242(11) | 75075(12) | 534(6) |
| **C(1)** | 31310(40) | 12360(30) | 85980(30) | 449(13) |
| **C(2)** | 25140(60) | 10990(40) | 90520(30) | 650(18) |
| **C(3)** | 27240(70) | 5890(50) | 94720(40) | 900(30) |
| **C(4)** | 35570(90) | 1640(50) | 94580(50) | 1090(30) |
| **C(5)** | 41820(70) | 2570(40) | 90330(40) | 890(30) |
| **C(6)** | 39920(50) | 7990(30) | 85860(30) | 544(15) |
| **C(7)** | 46890(40) | 8300(30) | 81390(30) | 462(13) |
| **C(8)** | 21670(40) | 15010(30) | 62470(30) | 473(14) |
| **C(9)** | 12270(60) | 11360(40) | 59160(40) | 700(20) |
| **C(10)** | 10480(90) | 9800(50) | 52850(50) | 950(30) |
| **C(11)** | 17400(90) | 11690(50) | 49180(50) | 960(30) |
| **C(12)** | 26280(70) | 15350(50) | 52060(40) | 780(20) |
| **C(13)** | 28630(40) | 17160(30) | 58640(30) | 519(14) |
| **C(14)** | 38480(50) | 20970(30) | 61180(30) | 484(14) |
| **C(15)** | 26920(40) | 33630(30) | 77680(30) | 506(14) |
| **C(16)** | 18110(60) | 38100(30) | 76820(50) | 790(20) |
| **C(17)** | 18610(80) | 43410(40) | 80660(70) | 1110(40) |
| **C(18)** | 27700(100) | 44930(40) | 85490(70) | 1140(40) |
| **C(19)** | 36450(80) | 40970(40) | 86380(50) | 880(30) |
| **C(20)** | 36370(50) | 35270(30) | 82510(40) | 589(17) |
| **C(21)** | 46400(50) | 31380(30) | 83930(30) | 528(15) |
| **C(22A)** | -12360(130) | 1450(110) | 73660(90) | 990(70) |
| **C(23A)** | -12700(300) | 8100(300) | 68100(300) | 3800(300) |
| **C(22B)** | -9940(190) | -660(130) | 71840(160) | 730(80) |
| **C(23B)** | -11600(200) | 100(200) | 69030(180) | 2200(200) |
| **C(24)** | -5390(160) | 30240(100) | 91030(90) | 2160(90) |
| **C(25)** | 17650(130) | 29440(70) | 92330(60) | 1540(60) |
| **N(1)** | 45790(30) | 12350(20) | 76730(20) | 386(10) |
| **N(2)** | 41890(30) | 22990(20) | 67010(20) | 388(10) |
| **N(3)** | 47580(30) | 25890(20) | 81310(20) | 390(10) |
| **O(1)** | 29010(30) | 17360(20) | 82201(19) | 482(9) |
| **O(2)** | 23210(30) | 16050(20) | 68680(20) | 486(10) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **O(3)** | 25820(30) | 28423(18) | 74060(20) | 486(10) |
| **O(4)** | 2990(40) | 24670(30) | 82700(30) | 829(16) |
| **O(5)** | 0 | 11270(30) | 75000 | 790(20) |
| **S(1)** | 340(40) | 4510(20) | 72160(20) | 1643(17) |
| **S(2A)** | 3670(40) | 30610(20) | 86480(30) | 858(13) |
| S(2B) | 5870(50) | 25850(40) | 89870(30) | 1094(17) |

**Tabela 1B -** Dimensões moleculares. Os comprimentos e ângulos das ligações são dados em Ångstroms e em graus, respectivamente. Os valores de e.s.ds (*estimated standard deviations* – desvio padrão estimado) estão entre parênteses.

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Ni(1)-O(3)** | 2.015(4) | **C(12)-H(9)** | 0.70(5) |
| **Ni(1)-O(2)** | 2.015(4) | **C(13)-C(14)** | 1.452(8) |
| **Ni(1)-O(1)** | 2.034(4) | **C(14)-N(2)** | 1.269(7) |
| **Ni(1)-N(3)** | 2.060(4) | **C(14)-H(10)** | 0.88(6) |
| **Ni(1)-N(2)** | 2.069(4) | **C(15)-O(3)** | 1.296(7) |
| **Ni(1)-N(1)** | 2.078(4) | **C(15)-C(20)** | 1.405(9) |
| **Ni(1)-Na(1)** | 2.976(2) | **C(15)-C(16)** | 1.415(8) |
| **Na(1)-O(2)** | 2.324(4) | **C(16)-C(17)** | 1.345(13) |
| **Na(1)-O(1)** | 2.355(4) | **C(16)-H(11)** | 0.92(7) |
| **Na(1)-O(4)#1** | 2.375(5) | **C(17)-C(18)** | 1.370(16) |
| **Na(1)-O(4)** | 2.381(5) | **C(17)-H(12)** | 0.66(8) |
| **Na(1)-O(5)** | 2.389(5) | **C(18)-C(19)** | 1.343(13) |
| **Na(1)-O(3)** | 2.442(4) | **C(18)-H(13)** | 0.88(2) |
| **Na(1)-C(23A)#1** | 2.86(6) | **C(19)-C(20)** | 1.421(9) |
| **Na(1)-Na(1)#1** | 3.066(4) | **C(19)-H(14)** | 0.87(7) |
| **C(1)-O(1)** | 1.283(7) | **C(20)-C(21)** | 1.460(8) |
| **C(1)-C(2)** | 1.403(8) | **C(21)-N(3)** | 1.274(7) |
| **C(1)-C(6)** | 1.409(8) | **C(21)-H(15)** | 0.99(6) |
| **C(2)-C(3)** | 1.351(11) | **C(22A)-S(1)#1** | 1.675(15) |
| **C(2)-H(1)** | 0.9300 | **C(22A)-C(23A)** | 1.80(6) |
| **C(3)-C(4)** | 1.368(13) | **C(22A)-S(1)** | 1.817(14) |
| **C(3)-H(2)** | 0.9300 | **C(23A)-S(1)** | 1.81(2) |
| **C(4)-C(5)** | 1.345(12) | **C(22B)-C(23B)** | 0.60(5) |
| **C(4)-H(3)** | 0.9300 | **C(22B)-S(1)** | 1.659(16) |
| **C(5)-C(6)** | 1.435(9) | **C(22B)-S(1)#1** | 1.85(3) |
| **C(5)-H(4)** | 1.18(9) | **C(23B)-S(1)** | 1.741(18) |
| **C(6)-C(7)** | 1.441(8) | **C(23B)-S(1)#1** | 2.24(3) |
| **C(7)-N(1)** | 1.266(7) | **C(24)-S(2A)** | 1.664(17) |
| **C(7)-H(5)** | 1.09(6) | **C(24)-S(2B)** | 1.745(17) |
| **C(8)-O(2)** | 1.295(7) | **C(25)-S(2B)** | 1.623(14) |
| **C(8)-C(13)** | 1.401(8) | **C(25)-S(2A)** | 1.904(15) |
| **C(8)-C(9)** | 1.429(8) | **N(1)-N(1)#2** | 1.428(7) |
| **C(9)-C(10)** | 1.334(13) | **N(2)-N(3)#2** | 1.417(5) |
| **C(9)-H(6)** | 0.98(8) | **O(4)-S(2A)** | 1.442(6) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **C(10)-C(11)** | 1.356(15) | **O(4)-S(2B)** | 1.487(7) |
| **C(10)- H(7)** | 0.67(8) | **O(5)-S(1)#1** | 1.508(7) |
| **C(11)-C(12)** | 1.359(13) | **O(5)-S(1)** | 1.508(7) |
| **C(11)-H(8)** | 0.76(8) | **S(1)-S(1)#1** | 1.223(8) |
| **C(12)-C(13)** | 1.400(10) | **S(2A)-S(2B)** | 1.197(7) |
| **O(3)-Ni(1)-O(2)** | 86.25(16) | **N(2)-C(14)-H(10)** | 119(4) |
| **O(3)-Ni(1)-O(1)** | 87.76(16) | **C(13)-C(14)-H(10)** | 115(4) |
| **O(2)-Ni(1)-O(1)** | 86.77(16) | **O(3)-C(15)-C(20)** | 124.9(5) |
| **O(3)-Ni(1)-N(3)** | 88.43(16) | **O(3)-C(15)-C(16)** | 119.0(6) |
| **O(2)-Ni(1)-N(3)** | 174.67(16) | **C(20)-C(15)-C(16)** | 116.0(6) |
| **O(1)-Ni(1)-N(3)** | 92.59(17) | **C(17)-C(16)-C(15)** | 121.5(9) |
| **O(3)-Ni(1)-N(2)** | 94.68(17) | **C(17)-C(16)-H(11)** | 120(5) |
| **O(2)-Ni(1)-N(2)** | 88.20(16) | **C(15)-C(16)-H(11)** | 118(5) |
| **O(1)-Ni(1)-N(2)** | 174.25(16) | **C(16)-C(17)-C(18)** | 122.6(8) |
| **N(3)-Ni(1)-N(2)** | 92.68(16) | **C(16)-C(17)-H(12)** | 113(8) |
| **O(3)-Ni(1)-N(1)** | 174.56(17) | **C(18)-C(17)-H(12)** | 124(8) |
| **O(2)-Ni(1)-N(1)** | 95.56(16) | **C(19)-C(18)-C(17)** | 118.5(9) |
| **O(1)-Ni(1)-N(1)** | 87.22(15) | **C(19)-C(18)-H(13)** | 129(8) |
| **N(3)-Ni(1)-N(1)** | 89.70(16) | **C(17)-C(18)-H(13)** | 112(8) |
| **N(2)-Ni(1)-N(1)** | 90.51(16) | **C(18)-C(19)-C(20)** | 121.5(9) |
| **O(3)-Ni(1)-Na(1)** | 54.56(12) | **C(18)-C(19)-H(14)** | 116(5) |
| **O(2)-Ni(1)-Na(1)** | 51.20(11) | **C(20)-C(19)-H(14)** | 122(5) |
| **O(1)-Ni(1)-Na(1)** | 52.04(11) | **C(15)-C(20)-C(19)** | 119.9(6) |
| **N(3)-Ni(1)-Na(1)** | 124.72(12) | **C(15)-C(20)-C(21)** | 123.9(5) |
| **N(2)-Ni(1)-Na(1)** | 125.82(12) | **C(19)-C(20)-C(21)** | 116.3(7) |
| **N(1)-Ni(1)-Na(1)** | 123.08(12) | **N(3)-C(21)-C(20)** | 125.1(6) |
| **O(2)-Na(1)-O(1)** | 72.96(14) | **N(3)-C(21)-H(15)** | 116(4) |
| **O(2)- Na(1)-O(4)#1** | 103.48(19) | **C(20)-C(21)-H(15)** | 118(4) |
| **O(1)- Na(1)-O(4)#1** | 169.88(18) | **S(1)#1-C(22A)-C(23A)** | 86.3(17) |
| **O(2)-Na(1)-O(4)** | 172.69(18) | **S(1)#1-C(22A)-S(1)** | 40.7(4) |
| **O(1)-Na(1)-O(4)** | 100.01(18) | **C(23A)-C(22A)-S(1)** | 60.2(12) |
| **O(4)#1-Na(1)-O(4)** | 83.1(2) | **C(22A)-C(23A)-S(1)** | 60.4(13) |
| **O(2)-Na(1)-O(5)** | 100.86(15) | **C(22A)-C(23A)-Na(1)#1** | 109(3) |
| **O(1)-Na(1)-O(5)** | 106.84(15) | **S(1)-C(23A)-Na(1)#1** | 102(2) |
| **O(4)#1Na(1)-O(5)** | 83.04(16) | **C(23B)-C(22B)-S(1)** | 88(3) |
| **O(4)-Na(1)-O(5)** | 82.91(16) | **C(23B)-C(22B)-S(1)#1** | 123(4) |
| **O(2)-Na(1)-O(3)** | 70.60(14) | **S(1)-C(22B)-S(1)#1** | 40.3(5) |
| **O(1)-Na(1)-O(3)** | 71.62(14) | **C(22B)-C(23B)-S(1)** | 72(2) |
| **O(4)#1-Na(1)- O(3)** | 98.28(17) | **C(22B)-C(23B)-S(1)#1** | 44(3) |
| **O(4)-Na(1)- O(3)** | 105.63(18) | **S(1)-C(23B)-S(1)#1** | 32.9(6) |
| **O(5)-Na(1)- O(3)** | 171.45(16) | **S(2A)-C(24)-S(2B)** | 41.0(4) |
| **O(2)-Na(1)- C(23A)#1** | 92.0(12) | **S(2B)-C(25)-S(2A)** | 38.6(4) |
| **O(1)-Na(1)- C(23A)#1** | 63.6(5) | **C(7)-N(1)-N(1)#2** | 116.3(4) |
| **O(4)#1-Na (1)-C(23A)#1** | 126.4(5) | **C(7)-N(1)-Ni(1)** | 127.9(4) |
| **O(4)-Na(1)- C(23A)#1** | 86.5(12) | **N(1)#2-N(1)-Ni(1)** | 113.8(2) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **O(5)-Na(1)- C(23A)#1** | 43.4(5) | **C(14)-N(2)-N(3)#2** | 117.0(4) |
| **O(3)-Na(1)- C(23A)#1** | 135.1(6) | **C(14)-N(2)-Ni(1)** | 127.0(4) |
| **O(2)-Na(1)-Ni(1)** | 42.52(10) | **N(3)#2-N(2)-Ni(1)** | 114.2(3) |
| **O(1)-Na(1)-Ni(1)** | 42.93(9) | **C(21)-N(3)-N(2)#2** | 117.4(4) |
| **O(4)#1-Na (1)-Ni(1)** | 128.44(14) | **C(21)-N(3)-Ni(1)** | 127.3(4) |
| **O(4)-Na(1)-Ni(1)** | 130.60(14) | **N(2)#2-N(3)-Ni(1)** | 115.3(3) |
| **O(5)-Na(1)-Ni(1)** | 131.15(13) | **C(1)-O(1)-Ni(1)** | 130.6(3) |
| **O(3)-Na(1)-Ni(1)** | 42.26(9) | **C(1)-O(1)-Na(1)** | 128.9(3) |
| **C(23A)#1-Na(1)-Ni(1)** | 97.3(9) | **Ni(1)-O(1)-Na(1)** | 85.03(15) |
| **O(2)-Na(1)-Na(1)#1** | 137.20(15) | **C(8)-O(2)-Ni(1)** | 129.6(3) |
| **O(1)-Na(1)-Na(1)#1** | 138.60(16) | **C(8)-O(2)-Na(1)** | 133.2(3) |
| **O(4)#1-Na(1)- Na(1)#1** | 49.95(12) | **Ni(1)-O(2)-Na(1)** | 86.28(15) |
| **O(4)-Na(1)-Na(1)#1** | 49.77(13) | **C(15)-O(3)-Ni(1)** | 128.6(4) |
| **O(5)-Na(1)-Na(1)#1** | 50.07(11) | **C(15)-O(3)-Na(1)** | 119.0(3) |
| **O(3)-Na(1)-Na(1)#1** | 136.37(10) | **Ni(1)-O(3)-Na(1)** | 83.18(14) |
| **C(23A)#1-Na(1)-Na(1)#1** | 84.4(9) | **S(2A)-O(4)-S(2B)** | 48.2(3) |
| **Ni(1)- Na(1)-Na(1)#1** | 178.32(10) | **S(2A)-O(4)-Na(1)#1** | 129.2(3) |
| **O(1)-C(1)-C(2)** | 120.3(5) | **S(2B)-O(4)-Na(1)#1** | 136.1(4) |
| **O(1)-C(1)-C(6)** | 123.4(5) | **S(2A)-O(4)-Na(1)** | 136.1(4) |
| **C(2)-C(1)-C(6)** | 116.3(6) | **S(2B)-O(4)-Na(1)** | 135.4(4) |
| **C(3)-C(2)-C(1)** | 123.3(7) | **Na(1)#1-O(4)-Na(1)** | 80.28(17) |
| **C(3)-C(2)-H(1)** | 118.3 | **S(1)#1-O(5)-S(1)** | 47.8(4) |
| **C(1)-C(2)-H(1)** | 118.3 | **S(1)#1-O(5)-Na(1)** | 141.2(2) |
| **C(2)-C(3)-C(4)** | 120.3(7) | **S(1)-O(5)-Na(1)** | 128.51(18) |
| **C(2)-C(3)-H(2)** | 119.9 | **S(1)#1-S(1)-C(22B)** | 78.4(12) |
| **C(4)-C(3)-H(2)** | 119.9 | **O(5)-S(1)-C(22B)** | 120.0(12) |
| **C(5)-C(4)-C(3)** | 120.1(8) | **S(1)#1-S(1)-C(22A)#1** | 75.9(7) |
| **C(5)-C(4)-H(3)** | 120.0 | **O(5)-S(1)-C(22A)#1** | 104.0(7) |
| **C(3)-C(4)-H(3)** | 120.0 | **S(1)#1-S(1)-C(23B)** | 96.4(13) |
| **C(4)-C(5)-C(6)** | 121.1(8) | **O(5)-S(1)-C(23B)** | 121.6(15) |
| **C(4)-C(5)-H(4)** | 121(4) | **C(22B)-S(1)-C(23B)** | 20.0(16) |
| **C(6)-C(5)-H(4)** | 117(4) | **S(1)#1-S(1)-C(23A)** | 101.2(19) |
| **C(1)-C(6)-C(5)** | 118.8(6) | **O(5)-S(1)-C(23A)** | 73(2) |
| **C(1)-C(6)-C(7)** | 125.3(5) | **C(22A)#1-S(1)-C(23A)** | 176(2) |
| **C(5)-C(6)-C(7)** | 115.8(6) | **S(1)#1-S(1)-C(22A)** | 63.4(7) |
| **N(1)-C(7)-C(6)** | 124.8(5) | **O(5)-S(1)-C(22A)** | 97.6(8) |
| **N(1)-C(7)-H(5)** | 111(3) | **C(22A)#1-S(1)-C(22A)** | 120.1(12) |
| **C(6)-C(7)-H(5)** | 124(3) | **C(23A)-S(1)-C(22A)** | 59(2) |
| **O(2)-C(8)-C(13)** | 125.0(5) | **S(1)#1-S(1)-C(22B)#1** | 61.4(9) |
| **O(2)-C(8)-C(9)** | 118.8(6) | **O(5)-S(1)-C(22B)#1** | 109.0(9) |
| **C(13)-C(8)-C(9)** | 116.2(6) | **C(22A)#1-S(1)-C(22B)#1** | 22.0(9) |
| **C(10)-C(9)-C(8)** | 122.1(9) | **C(23A)-S(1)-C(22B)#1** | 157(2) |
| **C(10)-C(9)-H(6)** | 119(5) | **C(22A)-S(1)-C(22B)#1** | 98.1(13) |
| **C(8)-C(9)-H(6)** | 119(5) | **S(1)#1-S(1)-C(23B)#1** | 50.7(9) |
| **C(9)-C(10)-C(11)** | 121.8(9) | **O(5)-S(1)-C(23B)#1** | 96.6(11) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **C(9)-C(10)-H(7)** | 124(8) | **C(22A)#1-S(1)-C(23B)#1** | 26.4(10) |
| **C(11)-C(10)-H(7)** | 114(8) | **C(23A)-S(1)-C(23B)#1** | 151(2) |
| **C(10)-C(11)-C(12)** | 118.4(9) | **C(22A)-S(1)-C(23B)#1** | 96.9(11) |
| **C(10)-C(11)-H(8)** | 131(7) | **S(2B)-S(2A)-O(4)** | 67.9(4) |
| **C(12)-C(11)-H(8)** | 111(7) | **S(2B)-S(2A)-C(24)** | 73.1(8) |
| **C(11)-C(12)-C(13)** | 122.7(9) | **O(4)-S(2A)-C(24)** | 109.0(8) |
| **C(11)-C(12)-H(9)** | 121(5) | **S(2B)-S(2A)-C(25)** | 57.9(6) |
| **C(13)-C(12)-H(9)** | 116(5) | **O(4)-S(2A)-C(25)** | 100.0(5) |
| **C(12)-C(13)-C(8)** | 118.7(6) | **C(24)-S(2A)-C(25)** | 106.0(9) |
| **C(12)-C(13)-C(14)** | 117.5(6) | **S(2A)-S(2B)-O(4)** | 63.9(4) |
| **C(8)-C(13)-C(14)** | 123.7(5) | **S(2A)-S(2B)-C(25)** | 83.5(7) |
| **N(2)-C(14)-C(13)** | 126.0(5) | **O(4)-S(2B)-C(25)** | 112.1(6) |
| **S(1)#1-O(5)-Na(1)#1** | 128.51(18) | **S(2A)-S(2B)-C(24)** | 65.9(8) |
| **S(1)-O(5)-Na(1)#1** | 141.2(2) | **O(4)-S(2B)-C(24)** | 102.8(7) |
| **Na(1)-O(5)-Na(1)#1** | 79.9(2) | **C(25)-S(2B)-C(24)** | 115.8(10) |
| **S(1)#1-S(1)-O(5)** | 66.08(18) | | |

**Tabela 1C -** Coordenadas dos átomos de hidrogênio (x $10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópico ($Å^2$ x $10^3$). Todos os átomos de hidrogênio foram incluídos em posições idealizadas com U(isos) definido em 1,2*U(eq).

| | x | y | z | U(iso) |
|---|---|---|---|---|
| **H(1)** | 1932 | 1374 | 9065 | 78 |
| **H(2)** | 2301 | 527 | 9771 | 108 |
| **H(3)** | 3691 | -191 | 9744 | 131 |
| **H(4)** | 4790(70) | -150(40) | 8940(40) | 100(30) |
| **H(5)** | 5430(50) | 540(30) | 8190(30) | 45(15) |
| **H(6)** | 720(70) | 970(40) | 6170(40) | 90(30) |
| **H(7)** | 590(70) | 840(40) | 5110(40) | 80(30) |
| **H(8)** | 1740(70) | 1100(40) | 4570(40) | 70(30) |
| **H(9)** | 2960(40) | 1670(30) | 5020(30) | 21(15) |
| **H(10)** | 4240(50) | 2180(30) | 5840(30) | 47(16) |
| **H(11)** | 1160(60) | 3700(40) | 7400(40) | 70(20) |
| **H(12)** | 1440(70) | 4540(40) | 7970(40) | 70(30) |
| **H(13)** | 2680(90) | 4850(30) | 8760(50) | 150(40) |
| **H(14)** | 4230(60) | 4230(40) | 8910(30) | 70(20) |
| **H(15)** | 5310(50) | 3330(30) | 8680(30) | 60(18) |

**Tabela 1D.** Ângulos de torção, em graus. Os valores de *e.s.ds* (*estimated standard deviations* – desvio padrão estimado) estão entre parênteses.

| Ligações envolvidas | Ângulo de torção | Ligações envolvidas | Ângulo de torção |
|---|---|---|---|
| **O(1)-C(1)-C(2)-C(3)** | -178.8(7) | **Na(1)-O(5)-S(1)-C(22B)** | -172.1(12) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **C(6)-C(1)-C(2)-C(3)** | 1.3(10) | **Na(1)#1-O(5)-S(1)-C(22B)** | -43.1(13) |
| **C(1)-C(2)-C(3)-C(4)** | -1.6(14) | **S(1)#1-O(5)-S(1)-C(22A)#1** | -67.3(9) |
| **C(2)-C(3)-C(4)-C(5)** | 1.0(16) | **Na(1)-O(5)-S(1)-C(22A)#1** | 61.2(9) |
| **C(3)-C(4)-C(5)-C(6)** | -0.2(16) | **Na(1)#1-O(5)-S(1)-C(22A)#1** | -169.7(8) |
| **O(1)-C(1)-C(6)-C(5)** | 179.6(7) | **S(1)#1-O(5)-S(1)-C(23B)** | 82.6(16) |
| **C(2)-C(1)-C(6)-C(5)** | -0.5(9) | **Na(1)-O(5)-S(1)-C(23B)** | -148.9(16) |
| **O(1)-C(1)-C(6)-C(7)** | -3.0(10) | **Na(1)#1-O(5)-S(1)-C(23B)** | -19.8(17) |
| **C(2)-C(1)-C(6)-C(7)** | 176.9(6) | **S(1)#1-O(5)-S(1)-C(23A)** | 111(2) |
| **C(4)-C(5)-C(6)-C(1)** | -0.1(13) | **Na(1)-O(5)-S(1)-C(23A)** | -120(2) |
| **C(4)-C(5)-C(6)-C(7)** | -177.7(9) | **Na(1)#1-O(5)-S(1)-C(23A)** | 9(2) |
| **C(1)-C(6)-C(7)-N(1)** | -4.3(10) | **S(1)#1-O(5)-S(1)-C(22A)** | 56.4(6) |
| **C(5)-C(6)-C(7)-N(1)** | 173.2(7) | **Na(1)-O(5)-S(1)-C(22A)** | -175.1(6) |
| **O(2)-C(8)-C(9)-C(10)** | -176.3(8) | **Na(1)#1-O(5)-S(1)-C(22A)** | -46.0(7) |
| **C(13)-C(8)-C(9)-C(10)** | 3.1(11) | **S(1)#1-O(5)-S(1)-C(22B)#1** | -44.9(11) |
| **C(8)-C(9)-C(10)-C(11)** | -1.1(15) | **Na(1)-O(5)-S(1)-C(22B)#1** | 83.6(11) |
| **C(9)-C(10)-C(11)-C(12)** | -0.9(17) | **Na(1)#1-O(5)-S(1)-C(22B)#1** | -147.3(11) |
| **C(10)-C(11)-C(12)-C(13)** | 0.8(16) | **S(1)#1-O(5)-S(1)-C(23B)#1** | -41.5(10) |
| **C(11)-C(12)-C(13)-C(8)** | 1.4(13) | **Na(1)-O(5)-S(1)-C(23B)#1** | 87.1(10) |
| **C(11)-C(12)-C(13)-C(14)** | 178.8(8) | **Na(1)#1-O(5)-S(1)-C(23B)#1** | -143.8(10) |
| **O(2)-C(8)-C(13)-C(12)** | 176.1(6) | **C(23B)-C(22B)-S(1)-S(1)#1** | 154(6) |
| **C(9)-C(8)-C(13)-C(12)** | -3.2(9) | **C(23B)-C(22B)-S(1)-O(5)** | 101(6) |
| **O(2)-C(8)-C(13)-C(14)** | -1.1(9) | **S(1)#1-C(22B)-S(1)-O(5)** | -53.4(8) |
| **C(9)-C(8)-C(13)-C(14)** | 179.5(6) | **S(1)#1-C(22B)-S(1)-C(23B)** | -154(6) |
| **C(12)-C(13)-C(14)-N(2)** | -179.5(7) | **C(23B)-C(22B)-S(1)-C(22B)#1** | -146(6) |
| **C(8)-C(13)-C(14)-N(2)** | -2.2(10) | **S(1)#1-C(22B)-S(1)-C(22B)#1** | |
| **O(3)-C(15)-C(16)-C(17)** | 176.7(8) | **C(23B)-C(22B)-S(1)-C(23B)#1** | |
| **C(20)-C(15)-C(16)-C(17)** | -3.5(12) | **S(1)#1-C(22B)-S(1)-C(23B)#1** | 47.8(10) |
| **C(15)-C(16)-C(17)-C(18)** | 1.9(17) | **C(22B)-C(23B)-S(1)-S(1)#1** | -26(6) |
| **C(16)-C(17)-C(18)-C(19)** | 0.4(19) | **C(22B)-C(23B)-S(1)-O(5)** | -92(6) |
| **C(17)-C(18)-C(19)-C(20)** | -0.9(17) | **S(1)#1-C(23B)-S(1)-O(5)** | -65.8(8) |
| **O(3)-C(15)-C(20)-C(19)** | -177.2(7) | **S(1)#1-C(23B)-S(1)-C(22B)** | 26(6) |
| **C(16)-C(15)-C(20)-C(19)** | 2.9(10) | **C(22B)-C(23B)-S(1)-C(22B)#1** | 36(7) |
| **O(3)-C(15)-C(20)-C(21)** | 2.1(10) | **S(1)#1-C(23B)-S(1)-C(22B)#1** | 61.9(10) |
| **C(16)-C(15)-C(20)-C(21)** | -177.8(7) | **Na(1)#1-C(23A)-S(1)-O(5)** | -4.6(11) |
| **C(18)-C(19)-C(20)-C(15)** | -0.8(14) | **Na(1)#1-C(23A)-S(1)-C(22A)** | 105(2) |
| **C(18)-C(19)-C(20)-C(21)** | 179.8(9) | **C(23A)-C(22A)-S(1)-S(1)#1** | 123(2) |
| **C(15)-C(20)-C(21)-N(3)** | -4.7(11) | **S(1)#1-C(22A)-S(1)-O(5)** | -58.4(5) |
| **C(19)-C(20)-C(21)-N(3)** | 174.7(7) | **C(23A)-C(22A)-S(1)-O(5)** | 65(2) |
| **S(1)#1-C(22A)-C(23A)-S(1)** | 33.1(12) | **S(1)#1-C(22A)-S(1)-C(22A)#1** | 52.7(13) |
| **S(1)#1-C(22A)-C(23A)-Na(1)#1** | -60.0(14) | **C(23A)-C(22A)-S(1)-C(22A)#1** | 176(2) |
| **S(1)-C(22A)-C(23A)-Na(1)#1** | -93.1(18) | **S(1)#1-C(22A)-S(1)-C(23A)** | -123(2) |
| **S(1)#1-C(22B)-C(23B)-S(1)** | 20(4) | **Na(1)#1-O(4)-S(2A)-S(2B)** | 121.2(6) |
| **S(1)-C(22B)-C(23B)-S(1)#1** | -20(4) | **Na(1)-O(4)-S(2A)-S(2B)** | -116.6(6) |
| **C(6)-C(7)-N(1)-N(1)#2** | 173.5(5) | **S(2B)-O(4)-S(2A)-C(24)** | -61.9(9) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **C(6)-C(7)-N(1)-Ni(1)** | 11.0(8) | **Na(1)#1-O(4)-S(2A)-C(24)** | 59.3(10) |
| **C(13)-C(14)-N(2)-N(3)#2** | 172.0(5) | **Na(1)-O(4)-S(2A)-C(24)** | -178.5(9) |
| **C(13)-C(14)-N(2)-Ni(1)** | 8.4(8) | **S(2B)-O(4)-S(2A)-C(25)** | 49.1(6) |
| **C(20)-C(21)-N(3)-N(2)#2** | 176.3(6) | **Na(1)#1-O(4)-S(2A)-C(25)** | 170.3(6) |
| **C(20)-C(21)-N(3)-Ni(1)** | -5.0(9) | **Na(1)-O(4)-S(2A)-C(25)** | -67.5(8) |
| **C(2)-C(1)-O(1)-Ni(1)** | -177.4(4) | **S(2B)-C(24)-S(2A)-O(4)** | 58.6(6) |
| **C(6)-C(1)-O(1)-Ni(1)** | 2.5(8) | **S(2B)-C(24)-S(2A)-C(25)** | -48.3(7) |
| **C(2)-C(1)-O(1)-Na(1)** | -54.4(7) | **C(24)-S(2A)-S(2B)-O(4)** | 119.3(8) |
| **C(6)-C(1)-O(1)-Na(1)** | 125.5(5) | **C(25)-S(2A)-S(2B)-O(4)** | -118.5(6) |
| **C(13)-C(8)-O(2)-Ni(1)** | -2.6(8) | **O(4)-S(2A)-S(2B)-C(25)** | 118.5(6) |
| **C(9)-C(8)-O(2)-Ni(1)** | 176.8(4) | **C(24)-S(2A)-S(2B)-C(25)** | -122.1(9) |
| **C(13)-C(8)-O(2)-Na(1)** | 128.9(5) | **O(4)-S(2A)-S(2B)-C(24)** | -119.3(8) |
| **C(9)-C(8)-O(2)-Na(1)** | -51.8(8) | **C(25)-S(2A)-S(2B)-C(24)** | 122.1(9) |
| **C(20)-C(15)-O(3)-Ni(1)** | 10.1(8) | **Na(1)#1-O(4)-S(2B)-S(2A)** | -107.0(6) |
| **C(16)-C(15)-O(3)-Ni(1)** | -170.0(5) | **Na(1)-O(4)-S(2B)-S(2A)** | 118.0(6) |
| **C(20)-C(15)-O(3)-Na(1)** | 115.7(5) | **S(2A)-O(4)-S(2B)-C(25)** | -70.4(8) |
| **C(16)-C(15)-O(3)-Na(1)** | -64.4(7) | **Na(1)#1-O(4)-S(2B)-C(25)** | -177.5(7) |
| **Na(1)-O(5)-S(1)-S(1)#1** | 128.5(4) | **Na(1)-O(4)-S(2B)-C(25)** | 47.6(10) |
| **Na(1)#1-O(5)-S(1)-S(1)#1** | -102.4(5) | **S(2A)-O(4)-S(2B)-C(24)** | 54.7(8) |
| **S(1)#1-O(5)-S(1)-C(22B)** | 59.3(12) | **Na(1)#1-O(4)-S(2B)-C(24)** | -52.4(10) |
| **C(22B)-C(23B)-S(1)-C(23B)#1** | 24(7) | **Na(1)-O(4)-S(2B)-C(24)** | 172.7(8) |
| **S(1)#1-C(23B)-S(1)-C(23B)#1** | 49.5(8) | **S(2A)-C(25)-S(2B)-O(4)** | 58.4(5) |
| **C(22A)-C(23A)-S(1)-S(1)#1** | -49.6(18) | **S(2A)-C(25)-S(2B)-C(24)** | -59.2(9) |
| **Na(1)#1-C(23A)-S(1)-S(1)#1** | 55.8(19) | **S(2A)-C(24)-S(2B)-O(4)** | -53.4(6) |
| **C(22A)-C(23A)-S(1)-O(5)** | -110.1(17) | **S(2A)-C(24)-S(2B)-C(25)** | 69.2(9) |

## ANEXO 2

Dados cristalográficos complementares para o complexo $[Co_2(NN\text{-}O)_3]\cdot H_2O\cdot dmso$

**Tabela 2A.** Coordenadas atômicas (x $10^5$) e parâmetros de deslocamentos isotrópicos equivalentes ($Å^2$ x $10^4$). U(eq) é definido como um terço do traço do tensor Uij ortogonalizado. Os valores de *e.s.ds* (*estimated standard deviations* – desvio padrão estimado) estão entre parênteses.

| | x | y | z | U(eq) |
|---|---|---|---|---|
| Co(1) | 72724(6) | 53971(4) | 38336(6) | 245(3) |
| Co(2) | 71849(6) | 40133(4) | 51461(6) | 236(3) |
| C(1) | 53560(50) | 59960(30) | 23900(50) | 286(16) |
| C(2) | 47960(50) | 63610(40) | 15100(50) | 410(19) |
| C(3) | 38940(60) | 67220(40) | 12660(60) | 520(20) |
| C(4) | 35080(60) | 67380(40) | 18880(60) | 540(20) |
| C(5) | 40080(60) | 63720(40) | 27360(60) | 470(20) |
| C(6) | 49440(50) | 60030(30) | 30110(50) | 319(17) |
| C(7) | 54220(50) | 56180(30) | 39110(50) | 302(17) |
| C(8) | 81810(50) | 66230(30) | 49910(50) | 297(17) |
| C(9) | 81600(60) | 73520(30) | 51230(50) | 400(20) |
| C(10) | 89600(80) | 76780(40) | 59200(60) | 610(30) |
| C(11) | 97850(70) | 73210(40) | 66480(60) | 630(30) |
| C(12) | 98120(60) | 66080(40) | 65760(50) | 510(20) |
| C(13) | 90230(50) | 62450(30) | 57690(50) | 316(17) |
| C(14) | 90680(50) | 55020(30) | 57910(50) | 292(17) |
| C(15) | 81660(50) | 52270(30) | 26680(50) | 293(17) |
| C(16) | 86470(60) | 55420(40) | 22000(60) | 420(20) |
| C(17) | 86450(70) | 52280(40) | 14350(70) | 580(20) |
| C(18) | 81450(80) | 45950(40) | 10640(70) | 680(30) |
| C(19) | 76680(60) | 42690(40) | 14930(60) | 480(20) |
| C(20) | 76740(50) | 45680(30) | 23030(50) | 306(17) |
| C(21) | 71910(50) | 41940(30) | 27280(50) | 313(17) |
| C(22) | 80090(50) | 43840(30) | 71600(50) | 280(16) |
| C(23) | 86230(50) | 42070(40) | 81440(50) | 389(19) |
| C(24) | 87750(60) | 46590(50) | 88670(60) | 540(20) |
| C(25) | 83450(70) | 53290(50) | 86370(60) | 640(30) |
| C(26) | 77490(70) | 55160(40) | 76900(60) | 520(20) |
| C(27) | 75480(50) | 50530(30) | 69260(50) | 306(17) |
| C(28) | 69560(50) | 53080(30) | 59520(50) | 315(17) |
| C(29) | 85220(50) | 28610(30) | 54680(50) | 233(15) |
| C(30) | 87200(50) | 21330(30) | 56440(50) | 314(17) |
| C(31) | 96930(60) | 18590(40) | 59870(50) | 402(19) |
| C(32) | 105300(60) | 22850(40) | 61640(60) | 430(20) |
| C(33) | 103670(50) | 29910(30) | 60060(50) | 379(18) |
| C(34) | 93860(50) | 32910(30) | 56650(50) | 253(16) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| C(35) | 92770(50) | 40300(30) | 54940(50) | 268(16) |
| C(36) | 51860(50) | 33410(30) | 43370(50) | 273(16) |
| C(37) | 44520(60) | 29920(30) | 44790(60) | 410(20) |
| C(38) | 36330(60) | 26400(40) | 37340(70) | 460(20) |
| C(39) | 34900(60) | 25990(40) | 28170(70) | 490(20) |
| C(40) | 41850(50) | 29440(40) | 26360(60) | 430(20) |
| C(41) | 50290(50) | 33180(30) | 33900(50) | 335(18) |
| C(42) | 56750(50) | 37000(30) | 31370(50) | 331(17) |
| C(43) | 51220(110) | 64870(60) | -8960(80) | 1370(60) |
| C(44) | 51400(400) | 51940(120) | -600(400) | 3240(160) |
| N(1) | 63260(40) | 53240(30) | 42920(40) | 265(13) |
| N(2) | 84130(40) | 51020(20) | 50820(40) | 224(13) |
| N(3) | 70060(40) | 44470(20) | 33650(40) | 234(13) |
| N(4) | 67300(40) | 49440(30) | 51760(40) | 244(13) |
| N(5) | 84400(40) | 43740(20) | 52780(40) | 233(13) |
| N(6) | 65270(40) | 40280(30) | 37540(40) | 253(13) |
| O(1) | 62050(30) | 56720(20) | 25840(30) | 324(11) |
| O(2) | 74350(30) | 63430(20) | 42070(30) | 333(12) |
| O(3) | 82390(30) | 55330(20) | 34220(30) | 314(11) |
| O(4) | 78820(30) | 39080(20) | 65110(30) | 345(12) |
| O(5) | 75690(30) | 30780(20) | 51190(30) | 279(11) |
| O(6) | 59500(30) | 36700(20) | 50770(30) | 321(12) |
| O(7) | 60990(190) | 53790(110) | -11100(140) | 3520(130) |
| OW1A | 70900(200) | 23650(100) | 66000(190) | 730(100) |
| OW1B | 65900(300) | 22440(110) | 62300(200) | 1290(80) |
| S(1) | 59720(60) | 59450(30) | -2500(40) | 2490(40) |

**Tabela 2B -** Dimensões moleculares. Os comprimentos e ângulos das ligações são dados em Ångstroms e em graus, respectivamente. Os valores de e.s.ds (*estimated standard deviations* – desvio padrão estimado) estão entre parênteses.

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Co(01)-O(3)** | 1.821(4) | **C(20)-C(21)** | 1.358(9) |
| **Co(01)-N(1)** | 1.832(5) | **C(21)-N(3)** | 1.216(8) |
| **Co(01)-O(2)** | 1.870(4) | **C(22)-O(4)** | 1.289(8) |
| **Co(01)-N(3)** | 1.919(5) | **C(22)-C(23)** | 1.408(9) |
| **Co(01)-O(1)** | 1.937(5) | **C(22)-C(27)** | 1.414(9) |
| **Co(01)-N(2)** | 1.992(5) | **C(23)-C(24)** | 1.332(10) |
| **Co(02)-O(4)** | 1.875(5) | **C(24)-C(25)** | 1.400(11) |
| **Co(02)-O(5)** | 1.877(4) | **C(25)-C(26)** | 1.363(11) |
| **Co(02)-N(6)** | 1.898(5) | **C(26)-C(27)** | 1.381(10) |
| **Co(02)-N(4)** | 1.905(5) | **C(27)-C(28)** | 1.433(9) |
| **Co(02)-O(6)** | 1.911(4) | **C(28)-N(4)** | 1.278(8) |
| **Co(02)-N(5)** | 1.919(5) | **C(29)-O(5)** | 1.345(7) |
| **C(1)-O(1)** | 1.319(8) | **C(29)-C(30)** | 1.417(9) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **C(1)-C(6)** | 1.332(9) | **C(29)-C(34)** | 1.441(9) |
| **C(1)-C(2)** | 1.408(9) | **C(30)-C(31)** | 1.409(10) |
| **C(2)-C(3)** | 1.406(11) | **C(31)-C(32)** | 1.411(10) |
| **C(3)-C(4)** | 1.303(11) | **C(32)-C(33)** | 1.369(9) |
| **C(4)-C(5)** | 1.361(10) | **C(33)-C(34)** | 1.438(9) |
| **C(5)-C(6)** | 1.449(10) | **C(34)-C(35)** | 1.426(9) |
| **C(6)-C(7)** | 1.433(9) | **C(35)-N(5)** | 1.317(8) |
| **C(7)-N(1)** | 1.334(8) | **C(36)-C(41)** | 1.351(9) |
| **C(8)-O(2)** | 1.333(8) | **C(36)-O(6)** | 1.352(8) |
| **C(8)-C(9)** | 1.405(9) | **C(36)-C(37)** | 1.375(9) |
| **C(8)-C(13)** | 1.477(9) | **C(37)-C(38)** | 1.415(11) |
| **C(9)-C(10)** | 1.416(11) | **C(38)-C(39)** | 1.318(11) |
| **C(10)-C(11)** | 1.414(12) | **C(39)-C(40)** | 1.340(10) |
| **C(11)-C(12)** | 1.364(10) | **C(40)-C(41)** | 1.463(10) |
| **C(12)-C(13)** | 1.447(10) | **C(41)-C(42)** | 1.387(9) |
| **C(13)-C(14)** | 1.416(9) | **C(42)-N(6)** | 1.355(8) |
| **C(14)-N(2)** | 1.330(8) | **C(43)-S(1)** | 1.593(11) |
| **C(15)-O(3)** | 1.259(8) | **C(44)-C(44)#1** | 0.91(4) |
| **C(15)-C(16)** | 1.338(9) | **C(44)-S(1)** | 1.99(3) |
| **C(15)-C(20)** | 1.433(9) | **N(1)-N(4)** | 1.404(7) |
| **C(16)-C(17)** | 1.304(10) | **N(2)-N(5)** | 1.413(7) |
| **C(17)-C(18)** | 1.399(11) | **N(3)-N(6)** | 1.365(7) |
| **C(18)-C(19)** | 1.311(10) | **O(7)-S(1)** | 1.763(16) |
| **C(19)-C(20)** | 1.352(10) | **O(4)-C(22)-C(23)** | 116.8(6) |
| **O(3)-Co(01)-N(1)** | 175.8(2) | **O(4)-C(22)-C(27)** | 123.2(6) |
| **O(3)-Co(01)-O(2)** | 87.2(2) | **C(23)-C(22)-C(27)** | 119.9(6) |
| **N(1)-Co(01)-O(2)** | 88.7(2) | **C(24)-C(23)-C(22)** | 121.0(7) |
| **O(3)-Co(01)-N(3)** | 94.2(2) | **C(23)-C(24)-C(25)** | 119.2(8) |
| **N(1)-Co(01)-N(3)** | 90.0(2) | **C(26)-C(25)-C(24)** | 121.0(8) |
| **O(2)-Co(01)-N(3)** | 175.4(2) | **C(25)-C(26)-C(27)** | 121.2(8) |
| **O(3)-Co(01)-O(1)** | 93.4(2) | **C(26)-C(27)-C(22)** | 117.5(7) |
| **N(1)-Co(01)-O(1)** | 87.3(2) | **C(26)-C(27)-C(28)** | 117.2(6) |
| **O(2)-Co(01)-O(1)** | 88.73(19) | **C(22)-C(27)-C(28)** | 125.1(6) |
| **N(3)-Co(01)-O(1)** | 86.8(2) | **N(4)-C(28)-C(27)** | 124.1(6) |
| **O(3)-Co(01)-N(2)** | 83.8(2) | **O(5)-C(29)-C(30)** | 118.0(6) |
| **N(1)-Co(01)-N(2)** | 95.5(2) | **O(5)-C(29)-C(34)** | 126.9(5) |
| **O(2)-Co(01)-N(2)** | 92.3(2) | **C(30)-C(29)-C(34)** | 115.1(6) |
| **N(3)-Co(01)-N(2)** | 92.2(2) | **C(31)-C(30)-C(29)** | 121.7(6) |
| **O(1)-Co(01)-N(2)** | 177.0(2) | **C(30)-C(31)-C(32)** | 122.6(6) |
| **O(4)-Co(02)-O(5)** | 84.07(19) | **C(33)-C(32)-C(31)** | 117.2(7) |
| **O(4)-Co(02)-N(6)** | 174.2(2) | **C(32)-C(33)-C(34)** | 121.8(7) |
| **O(5)-Co(02)-N(6)** | 90.2(2) | **C(35)-C(34)-C(33)** | 118.2(6) |
| **O(4)-Co(02)-N(4)** | 96.0(2) | **C(35)-C(34)-C(29)** | 120.2(6) |
| **O(5)-Co(02)-N(4)** | 176.9(2) | **C(33)-C(34)-C(29)** | 121.6(6) |
| **N(6)-Co(02)-N(4)** | 89.8(2) | **N(5)-C(35)-C(34)** | 123.7(6) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **O(4)-Co(02)-O(6)** | 94.5(2) | **C(41)-C(36)-O(6)** | 126.0(6) |
| **O(5)-Co(02)-O(6)** | 88.32(19) | **C(41)-C(36)-C(37)** | 111.9(7) |
| **N(6)-Co(02)-O(6)** | 85.9(2) | **O(6)-C(36)-C(37)** | 122.2(6) |
| **N(4)-Co(02)-O(6)** | 88.5(2) | **C(36)-C(37)-C(38)** | 124.8(7) |
| **O(4)-Co(02)-N(5)** | 83.1(2) | **C(39)-C(38)-C(37)** | 123.3(7) |
| **O(5)-Co(02)-N(5)** | 92.8(2) | **C(38)-C(39)-C(40)** | 114.3(8) |
| **N(6)-Co(02)-N(5)** | 96.6(2) | **C(39)-C(40)-C(41)** | 123.4(8) |
| **N(4)-Co(02)-N(5)** | 90.3(2) | **C(36)-C(41)-C(42)** | 117.4(6) |
| **O(6)-Co(02)-N(5)** | 177.2(2) | **C(36)-C(41)-C(40)** | 122.4(6) |
| **O(1)-C(1)-C(6)** | 122.8(6) | **C(42)-C(41)-C(40)** | 120.1(7) |
| **O(1)-C(1)-C(2)** | 123.7(6) | **N(6)-C(42)-C(41)** | 127.1(6) |
| **C(6)-C(1)-C(2)** | 113.5(7) | **C(44)#1-C(44)-S(1)** | 170(8) |
| **C(3)-C(2)-C(1)** | 126.3(7) | **C(7)-N(1)-N(4)** | 124.0(5) |
| **C(4)-C(3)-C(2)** | 119.7(8) | **C(7)-N(1)-Co(01)** | 127.0(5) |
| **C(3)-C(4)-C(5)** | 116.0(8) | **N(4)-N(1)-Co(01)** | 108.8(4) |
| **C(4)-C(5)-C(6)** | 125.4(8) | **C(14)-N(2)-N(5)** | 116.6(5) |
| **C(1)-C(6)-C(7)** | 118.5(6) | **C(14)-N(2)-Co(01)** | 128.6(4) |
| **C(1)-C(6)-C(5)** | 119.0(6) | **N(5)-N(2)-Co(01)** | 114.2(4) |
| **C(7)-C(6)-C(5)** | 122.4(7) | **C(21)-N(3)-N(6)** | 117.1(5) |
| **N(1)-C(7)-C(6)** | 127.9(6) | **C(21)-N(3)-Co(01)** | 125.9(5) |
| **O(2)-C(8)-C(9)** | 117.3(6) | **N(6)-N(3)-Co(01)** | 116.9(4) |
| **O(2)-C(8)-C(13)** | 127.1(6) | **C(28)-N(4)-N(1)** | 115.5(5) |
| **C(9)-C(8)-C(13)** | 115.6(6) | **C(28)-N(4)-Co(02)** | 125.0(5) |
| **C(8)-C(9)-C(10)** | 119.4(7) | **N(1)-N(4)-Co(02)** | 117.6(4) |
| **C(11)-C(10)-C(9)** | 125.1(7) | **C(35)-N(5)-N(2)** | 118.4(5) |
| **C(12)-C(11)-C(10)** | 117.5(8) | **C(35)-N(5)-Co(02)** | 128.5(4) |
| **C(11)-C(12)-C(13)** | 120.1(8) | **N(2)-N(5)-Co(02)** | 113.1(4) |
| **C(14)-C(13)-C(12)** | 116.4(6) | **C(42)-N(6)-N(3)** | 118.7(5) |
| **C(14)-C(13)-C(8)** | 121.3(6) | **C(42)-N(6)-Co(02)** | 129.2(4) |
| **C(12)-C(13)-C(8)** | 122.2(6) | **N(3)-N(6)-Co(02)** | 112.1(4) |
| **N(2)-C(14)-C(13)** | 122.9(6) | **C(1)-O(1)-Co(01)** | 129.8(4) |
| **O(3)-C(15)-C(16)** | 114.9(6) | **C(8)-O(2)-Co(01)** | 126.9(4) |
| **O(3)-C(15)-C(20)** | 125.0(6) | **C(15)-O(3)-Co(01)** | 119.2(4) |
| **C(16)-C(15)-C(20)** | 119.9(7) | **C(22)-O(4)-Co(02)** | 126.3(4) |
| **C(17)-C(16)-C(15)** | 117.7(8) | **C(29)-O(5)-Co(02)** | 124.2(4) |
| **C(16)-C(17)-C(18)** | 123.0(8) | **C(36)-O(6)-Co(02)** | 130.1(4) |
| **C(19)-C(18)-C(17)** | 121.1(8) | **C(43)-S(1)-O(7)** | 104.7(8) |
| **C(18)-C(19)-C(20)** | 117.6(7) | **C(43)-S(1)-C(44)** | 100.1(17) |
| **C(19)-C(20)-C(21)** | 114.6(7) | **O(7)-S(1)-C(44)** | 86.8(16) |
| **C(19)-C(20)-C(15)** | 120.5(6) | **N(3)-C(21)-C(20)** | 121.4(6) |
| **C(21)-C(20)-C(15)** | 124.9(6) | **N(3)-C(21)-C(20)** | 121.4(6) |

**Tabela 2C -** Coordenadas dos átomos de hidrogênio (x $10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópico ($Å^2$ x $10^3$). Todos os átomos de hidrogênio foram incluídos em posições idealizadas com U(isos) definido em 1,2*U(eq).

| | x | y | z | U(iso) |
|---|---|---|---|---|
| **H(2)** | 5049 | 6364 | 1041 | 49 |
| **H(3)** | 3571 | 6950 | 657 | 62 |
| **H(4)** | 2919 | 6987 | 1760 | 64 |
| **H(5)** | 3723 | 6357 | 3179 | 57 |
| **H(7)** | 5054 | 5567 | 4276 | 36 |
| **H(9)** | 7619 | 7622 | 4685 | 48 |
| **H(10)** | 8941 | 8170 | 5970 | 73 |
| **H(11)** | 10295 | 7567 | 7162 | 76 |
| **H(12)** | 10344 | 6352 | 7051 | 61 |
| **H(14)** | 9583 | 5282 | 6330 | 35 |
| **H(16)** | 8974 | 5974 | 2423 | 51 |
| **H(17)** | 8997 | 5437 | 1118 | 69 |
| **H(18)** | 8151 | 4399 | 498 | 81 |
| **H(19)** | 7334 | 3842 | 1246 | 58 |
| **H(21)** | 6997 | 3729 | 2524 | 38 |
| **H(23)** | 8929 | 3763 | 8294 | 47 |
| **H(24)** | 9168 | 4530 | 9524 | 64 |
| **H(25)** | 8468 | 5655 | 9144 | 77 |
| **H(26)** | 7471 | 5969 | 7555 | 62 |
| **H(28)** | 6719 | 5773 | 5880 | 38 |
| **H(30)** | 8187 | 1825 | 5530 | 38 |
| **H(31)** | 9789 | 1373 | 6102 | 48 |
| **H(32)** | 11172 | 2091 | 6382 | 51 |
| **H(33)** | 10911 | 3289 | 6124 | 45 |
| **H(35)** | 9835 | 4286 | 5539 | 32 |
| **H(37)** | 4497 | 2987 | 5117 | 49 |
| **H(38)** | 3161 | 2426 | 3902 | 55 |
| **H(39)** | 2968 | 2349 | 2332 | 58 |
| **H(40)** | 4119 | 2944 | 1990 | 52 |
| **H(42)** | 5502 | 3735 | 2464 | 40 |

**Tabela 2D** - Ângulos de torção, em graus. Os valores de *e.s.ds* (*estimated standard deviations* – desvio padrão estimado) estão entre parênteses.

| Ligações envolvidas | Ângulo de torção | Ligações envolvidas | Ângulo de torção |
|---|---|---|---|
| **O(1)-C(1)-C(2)-C(3)** | -179.2(7) | **C(37)-C(36)-C(41)-C(40)** | -1.6(9) |
| **C(6)-C(1)-C(2)-C(3)** | 1.1(10) | **C(39)-C(40)-C(41)-C(36)** | 0.5(11) |
| **C(1)-C(2)-C(3)-C(4)** | 0.2(12) | **C(39)-C(40)-C(41)-C(42)** | -176.0(7) |
| **C(2)-C(3)-C(4)-C(5)** | -2.3(12) | **C(36)-C(41)-C(42)-N(6)** | 8.8(10) |
| **C(3)-C(4)-C(5)-C(6)** | 3.2(13) | **C(40)-C(41)-C(42)-N(6)** | -174.5(6) |
| **O(1)-C(1)-C(6)-C(7)** | -2.7(10) | **C(6)-C(7)-N(1)-N(4)** | -178.9(6) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **C(2)-C(1)-C(6)-C(7)** | 176.9(6) | **C(6)-C(7)-N(1)-Co(01)** | 6.3(10) |
| **O(1)-C(1)-C(6)-C(5)** | -179.9(6) | **O(2)-Co(01)-N(1)-C(7)** | 68.9(5) |
| **C(2)-C(1)-C(6)-C(5)** | -0.3(9) | **N(3)-Co(01)-N(1)-C(7)** | -106.7(5) |
| **C(4)-C(5)-C(6)-C(1)** | -1.9(12) | **O(1)-Co(01)-N(1)-C(7)** | -19.9(5) |
| **C(4)-C(5)-C(6)-C(7)** | -179.0(7) | **N(2)-Co(01)-N(1)-C(7)** | 161.1(5) |
| **C(1)-C(6)-C(7)-N(1)** | 10.7(10) | **O(2)-Co(01)-N(1)-N(4)** | -106.5(4) |
| **C(5)-C(6)-C(7)-N(1)** | -172.2(6) | **N(3)-Co(01)-N(1)-N(4)** | 77.9(4) |
| **O(2)-C(8)-C(9)-C(10)** | -177.1(6) | **O(1)-Co(01)-N(1)-N(4)** | 164.7(4) |
| **C(13)-C(8)-C(9)-C(10)** | 4.9(10) | **N(2)-Co(01)-N(1)-N(4)** | -14.3(4) |
| **C(8)-C(9)-C(10)-C(11)** | -3.2(13) | **C(13)-C(14)-N(2)-N(5)** | -169.2(6) |
| **C(9)-C(10)-C(11)-C(12)** | 0.0(14) | **C(13)-C(14)-N(2)-Co(01)** | 2.2(9) |
| **C(10)-C(11)-C(12)-C(13)** | 0.9(13) | **C(20)-C(21)-N(3)-N(6)** | -179.4(6) |
| **C(11)-C(12)-C(13)-C(14)** | -175.2(7) | **C(20)-C(21)-N(3)-Co(01)** | 3.6(10) |
| **C(11)-C(12)-C(13)-C(8)** | 1.3(12) | **C(27)-C(28)-N(4)-N(1)** | -167.3(6) |
| **O(2)-C(8)-C(13)-C(14)** | -5.6(10) | **C(27)-C(28)-N(4)-Co(02)** | -3.4(9) |
| **C(9)-C(8)-C(13)-C(14)** | 172.1(6) | **C(7)-N(1)-N(4)-C(28)** | -69.7(8) |
| **O(2)-C(8)-C(13)-C(12)** | 178.1(7) | **Co(01)-N(1)-N(4)-C(28)** | 105.9(5) |
| **C(9)-C(8)-C(13)-C(12)** | -4.2(10) | **C(7)-N(1)-N(4)-Co(02)** | 125.2(5) |
| **C(12)-C(13)-C(14)-N(2)** | -177.7(6) | **Co(01)-N(1)-N(4)-Co(02)** | -59.2(5) |
| **C(8)-C(13)-C(14)-N(2)** | 5.8(10) | **C(34)-C(35)-N(5)-N(2)** | -177.2(5) |
| **O(3)-C(15)-C(16)-C(17)** | 176.2(7) | **C(34)-C(35)-N(5)-Co(02)** | 0.7(9) |
| **C(20)-C(15)-C(16)-C(17)** | 0.0(11) | **C(14)-N(2)-N(5)-C(35)** | -58.6(7) |
| **C(15)-C(16)-C(17)-C(18)** | 1.8(14) | **Co(01)-N(2)-N(5)-C(35)** | 128.8(5) |
| **C(16)-C(17)-C(18)-C(19)** | -2.0(15) | **C(14)-N(2)-N(5)-Co(02)** | 123.1(5) |
| **C(17)-C(18)-C(19)-C(20)** | 0.3(14) | **Co(01)-N(2)-N(5)-Co(02)** | -49.5(4) |
| **C(18)-C(19)-C(20)-C(21)** | -178.1(8) | **C(41)-C(42)-N(6)-N(3)** | -172.5(6) |
| **C(18)-C(19)-C(20)-C(15)** | 1.5(12) | **C(41)-C(42)-N(6)-Co(02)** | 6.1(10) |
| **O(3)-C(15)-C(20)-C(19)** | -177.5(7) | **C(21)-N(3)-N(6)-C(42)** | -52.1(8) |
| **C(16)-C(15)-C(20)-C(19)** | -1.7(11) | **Co(01)-N(3)-N(6)-C(42)** | 125.2(5) |
| **O(3)-C(15)-C(20)-C(21)** | 2.1(11) | **C(21)-N(3)-N(6)-Co(02)** | 129.1(5) |
| **C(16)-C(15)-C(20)-C(21)** | 177.9(7) | **Co(01)-N(3)-N(6)-Co(02)** | -53.6(5) |
| **C(19)-C(20)-C(21)-N(3)** | -168.6(7) | **O(5)-Co(02)-N(6)-C(42)** | 71.1(6) |
| **C(15)-C(20)-C(21)-N(3)** | 11.8(11) | **N(4)-Co(02)-N(6)-C(42)** | -105.8(6) |
| **O(4)-C(22)-C(23)-C(24)** | -178.2(7) | **O(6)-Co(02)-N(6)-C(42)** | -17.2(5) |
| **C(27)-C(22)-C(23)-C(24)** | 0.3(11) | **N(5)-Co(02)-N(6)-C(42)** | 163.9(5) |
| **C(22)-C(23)-C(24)-C(25)** | -2.2(12) | **O(5)-Co(02)-N(6)-N(3)** | -110.3(4) |
| **C(23)-C(24)-C(25)-C(26)** | 2.0(14) | **N(4)-Co(02)-N(6)-N(3)** | 72.9(4) |
| **C(24)-C(25)-C(26)-C(27)** | 0.1(13) | **O(6)-Co(02)-N(6)-N(3)** | 161.4(4) |
| **C(25)-C(26)-C(27)-C(22)** | -2.0(12) | **N(5)-Co(02)-N(6)-N(3)** | -17.5(4) |
| **C(25)-C(26)-C(27)-C(28)** | -176.9(7) | **C(6)-C(1)-O(1)-Co(01)** | -21.4(9) |
| **O(4)-C(22)-C(27)-C(26)** | -179.8(6) | **C(2)-C(1)-O(1)-Co(01)** | 159.0(5) |
| **C(23)-C(22)-C(27)-C(26)** | 1.8(10) | **C(9)-C(8)-O(2)-Co(01)** | 179.1(5) |
| **O(4)-C(22)-C(27)-C(28)** | -5.3(11) | **C(13)-C(8)-O(2)-Co(01)** | -3.2(9) |
| **C(23)-C(22)-C(27)-C(28)** | 176.3(6) | **O(3)-Co(01)-O(2)-C(8)** | -75.7(5) |
| **C(26)-C(27)-C(28)-N(4)** | 178.4(7) | **N(1)-Co(01)-O(2)-C(8)** | 103.4(5) |
| **C(22)-C(27)-C(28)-N(4)** | 3.9(11) | **O(1)-Co(01)-O(2)-C(8)** | -169.2(5) |
| **O(5)-C(29)-C(30)-C(31)** | 178.4(6) | **N(2)-Co(01)-O(2)-C(8)** | 8.0(5) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **C(34)-C(29)-C(30)-C(31)** | 0.0(9) | **C(16)-C(15)-O(3)-Co(01)** | 155.3(5) |
| **C(29)-C(30)-C(31)-C(32)** | -0.9(11) | **C(20)-C(15)-O(3)-Co(01)** | -28.7(9) |
| **C(30)-C(31)-C(32)-C(33)** | 1.1(11) | **O(2)-Co(01)-O(3)-C(15)** | -142.9(5) |
| **C(31)-C(32)-C(33)-C(34)** | -0.6(11) | **N(3)-Co(01)-O(3)-C(15)** | 32.7(5) |
| **C(32)-C(33)-C(34)-C(35)** | -178.4(7) | **O(1)-Co(01)-O(3)-C(15)** | -54.4(5) |
| **C(32)-C(33)-C(34)-C(29)** | -0.2(10) | **N(2)-Co(01)-O(3)-C(15)** | 124.4(5) |
| **O(5)-C(29)-C(34)-C(35)** | 0.4(10) | **C(23)-C(22)-O(4)-Co(02)** | -175.4(4) |
| **C(30)-C(29)-C(34)-C(35)** | 178.6(6) | **C(27)-C(22)-O(4)-Co(02)** | 6.1(9) |
| **O(5)-C(29)-C(34)-C(33)** | -177.7(6) | **O(5)-Co(02)-O(4)-C(22)** | 178.5(5) |
| **C(30)-C(29)-C(34)-C(33)** | 0.5(9) | **N(4)-Co(02)-O(4)-C(22)** | -4.6(5) |
| **C(33)-C(34)-C(35)-N(5)** | -172.9(6) | **O(6)-Co(02)-O(4)-C(22)** | -93.6(5) |
| **C(29)-C(34)-C(35)-N(5)** | 8.9(10) | **N(5)-Co(02)-O(4)-C(22)** | 85.0(5) |
| **C(41)-C(36)-C(37)-C(38)** | 0.8(10) | **C(30)-C(29)-O(5)-Co(02)** | 163.3(4) |
| **O(6)-C(36)-C(37)-C(38)** | 179.8(6) | **C(34)-C(29)-O(5)-Co(02)** | -18.5(8) |
| **C(36)-C(37)-C(38)-C(39)** | 1.4(12) | **O(4)-Co(02)-O(5)-C(29)** | -61.9(5) |
| **C(37)-C(38)-C(39)-C(40)** | -2.5(11) | **N(6)-Co(02)-O(5)-C(29)** | 117.5(5) |
| **C(38)-C(39)-C(40)-C(41)** | 1.7(11) | **O(6)-Co(02)-O(5)-C(29)** | -156.5(5) |
| **O(6)-C(36)-C(41)-C(42)** | -4.0(10) | **N(5)-Co(02)-O(5)-C(29)** | 20.9(5) |
| **C(37)-C(36)-C(41)-C(42)** | 174.9(6) | **C(41)-C(36)-O(6)-Co(02)** | -15.9(9) |
| **O(6)-C(36)-C(41)-C(40)** | 179.4(6) | **C(37)-C(36)-O(6)-Co(02)** | 165.3(5) |