

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

RÚBIA CAMILA RONQUI BOTTINI

OXIDOCOMPOSTOS DE VANÁDIO(IV)/(V) CONTENDO LIGANTES
CARBOXILATOS: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, CÁLCULO DFT E AVALIAÇÃO
DA ATIVIDADE COMO MIMÉTICOS DAS HALOPEROXIDASES

CURITIBA – PR

MARÇO / 2022

RÚBIA CAMILA RONQUI BOTTINI

OXIDOCOMPOSTOS DE VANÁDIO(IV)/(V) CONTENDO LIGANTES
CARBOXILATOS: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, CÁLCULO DFT E AVALIAÇÃO
DA ATIVIDADE COMO MIMÉTICOS DAS HALOPEROXIDASES

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química, Setor de Ciências Exatas, da Universidade Federal do Paraná, como requisito à obtenção do título de Doutora em Química.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Giovana Gioppo Nunes
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Jaísa Fernandes Soares
Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Lemos de Sá

CURITIBA – PR

MARÇO / 2022

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

Bottini, Rúbia Camila Ronqui

Oxidocompostos de vanádio (IV)/(V) contendo ligantes carboxilatos: síntese, caracterização, cálculo DFT e avaliação da atividade como miméticos das haloperoxidases / Rúbia Camila Ronqui Bottini. – Curitiba, 2022.

1 recurso on-line : PDF.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química.

Orientador: Giovana Gioppo Nunes

Coorientador: Jaísa Fernandes Soares

Coorientador: Eduardo Lemos de Sá

1. Vanádio. 2. Ressonância paramagnética eletrônica. 3. Catálise. 4. Fenol. 5. Timol. 6. Hidroxiquinolina. 7. Oxidovanádio. I. Universidade Federal do Paraná. II. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Nunes, Giovana Gioppo. IV. Soares, Jaísa Fernandes. V. Sá, Eduardo Lemos de. VI. Título.

Bibliotecário: Elias Barbosa da Silva CRB-9/1894



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 tese de Doutorado de **RÚBIA CAMILA RONQUI BOTTINI** intitulada: **Oxidocompostos de vanádio(IV)/(V) contendo ligantes carboxilatos: síntese, caracterização, cálculo DFT e avaliação da atividade como miméticos das haloperoxidases**, sob orientação da Profa. Dra. GIOVANA GIOPPO NUNES, 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 doutora 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, 21 de Março de 2022.


GIOVANA GIOPPO NUNES
Presidente da Banca Examinadora


TIAGO PACHECO DE CAMARGO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ)


SHIRLEY NAKAGAKI
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



Documento assinado digitalmente
Rosely Aparecida Peralta
Data: 18/04/2022 09:20:33-0300
CPF: 517.719.349-72
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

ROSELY APARECIDA PERALTA
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA)


RONNY ROCHA RIBEIRO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico este trabalho ao meu esposo Luciano e ao meu filho Eduardo.

Com amor, Rúbia.

AGRADECIMENTOS

A Deus.

À minha orientadora, Profa. Dra. Giovana Gioppo Nunes, por me acolher sob sua orientação, por toda a ajuda e paciência durante este período.

Aos meus coorientadores Prof. Dr. Eduardo Lemos de Sá e Profa. Dra. Jaísa Fernandes Soares pelos ensinamentos e auxílio na elaboração deste trabalho;

Ao Prof. Dr. Ronny Rocha Ribeiro pela correção dos relatórios anuais.

Ao Prof. Dr. Tiago Pacheco de Camargo, Prof. Dr. Fábio Souza Nunes e Prof. Dr. Ronny Rocha Ribeiro por todas as sugestões e questionamentos durante o exame de qualificação.

À Profa. Dra. Rosely A. Peralta, Profa. Dra. Shirley Nakagaki, Prof. Dr. Tiago Pacheco de Camargo e Prof. Dr. Ronny Rocha Ribeiro por aceitarem avaliar este trabalho na banca de defesa da tese.

À Ma. Francielli Santana pela coleta de dados e resolução das estruturas de raios X aqui apresentadas.

A técnica Ana C. Q. Marques pela obtenção dos espectros de RMN de ^1H dos compostos deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Danilo Stinghen, Prof. Dr. Ronny Rocha Ribeiro, Dra. Kahoana Postal e Ma. Juliana Moraes Missina pela obtenção dos espectros de RPE.

Ao Prof. Dr. Danilo Stinghen e Prof. Dr. Ronny Rocha Ribeiro pela simulação dos espectros de RPE.

Ao Ma. Caroline Ferreira e Dra. Arianne Schmidt pelo treinamento e apoio constante no manuseio do DRX de pó.

Ao Me. Gabriel Barros Baptistella, Lucas Gian Fachini e Dr. Matteo Briganti pelos cálculos teóricos realizados, e auxílio na interpretação dos mesmos, durante o desenvolvimento desse trabalho.

À Franciane Silva Beltramin de Castro pelo treinamento para utilização do espectrofotômetro UV-Vis-NIR.

À Grazielli da Rocha pelo treinamento para uso do espectrofotômetro para coleta dos espectros de absorção no infravermelho.

Ao LAMAQ (Laboratório multiusuário de análises químicas) pelas dosagens de vanádio no ICP-OES e análises no FTIR e UV-vis.

Aos demais técnicos do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná pela manutenção da infraestrutura dos laboratórios e pelo auxílio com material ou análises sempre que necessário.

Aos chefes de departamento do DAQBi da Universidade Tecnológica Federal do Paraná durante meu período de doutorado: Lucila Coral, Fernando Molin, Danielle Schinitzler e Tiago Camargo pela compreensão e apoio.

Aos demais professores e colegas do DAQBi da Universidade Tecnológica Federal do Paraná pela ajuda e compreensão durante esse período.

Aos demais professores do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná e por toda a contribuição para minha formação tanto durante este período de doutorado, quanto durante o mestrado e graduação.

Ao meu esposo Luciano José Bottini pelo companheirismo, amor, amizade, compreensão, carinho e muita paciência em todos os momentos e ao meu filho Eduardo Ronqui Bottini por todo o amor e compreensão.

Aos amigos dos laboratórios de Bioinorgânica, de Síntese Inorgânica e de Raios X de Monocristal: Kahoana Postal, Juliana Missina, Gabriel Baptistella, Lucas Fachini, Bianca Brito, Heloisa Camilo, Isabela Passadore, Camilla Lima, Lorena Braga, Luiza Budel, José Severiano, Guilherme Barbosa, Francielli Santana, Luana Camargo, Sarita Wisbeck, Siddhartha Kumar Giese, Matteo Briganti e Danilo Stinghen pelas conversas, amizade e aprendizado que todos me proporcionaram ao longo desses anos.

Aos demais amigos dos Departamentos de Química e Farmácia da Universidade Federal do Paraná.

À Fundação Araucária e ao CNPq pelo financiamento.

À Universidade Federal do Paraná (UFPR) e em especial ao Programa de Pós-graduação em Química (PPGQ) pelos recursos e auxílio neste trabalho.

Aos demais que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho, muito obrigada!

RESUMO

Complexos de vanádio têm sido empregados como modelos funcionais e estruturais do sítio ativo de haloperoxidases dependentes de vanádio. Visando tal aplicação o complexo de valência mista $[V^{IV}O(acac)(bpy)(\mu-O)V^VO(bpy)(ox)] \cdot 2H_2O$ (I), foi sintetizado a partir da reação entre $[VO(acac)_2]$, ácido oxálico e 2,2'-bipiridina (2:1:2). O produto I foi caracterizado por difratometria de raios X de monocristal e de pó, análise elementar e por métodos espectroscópicos: IV, RPE e UV-vis. Dados preliminares de difração de raios X monocristal foram empregados para obter as coordenadas para os cálculos da teoria do funcional da densidade (DFT), usando $\omega B97X-D$ como funcional e def2TZVP como conjunto de base. A geometria otimizada confirmou que os centros de vanádio da unidade $[(VO)_2(\mu-O)]^{3+}$ não são equivalentes, diferindo nos ligantes O,O-doadores. Os cálculos teóricos também indicaram que o elétron desemparelhado está localizado principalmente no vanádio(IV). Espectros de RPE registrados em solução com dmf, dmf/H₂O, dmsO, dmsO/H₂O a temperatura ambiente, apresentam 8 linhas características de espécies mononucleares de vanádio(IV) (^{51}V com $I = 7/2$). A partir da simulação dos espectros foi calculado o raio rotacional global (3,81 Å em dmf e 3,71 Å em dmsO), o qual quando comparado ao valor obtido por DFT (3,738 Å), sugere que a estrutura binuclear é mantida em solução. A capacidade de mimetização das bromoperoxidases foi avaliada a partir da reação de bromação do substrato modelo vermelho de fenol (HPhR) a azul de bromofenol (BrPhB), em pH 5,8 a 30 °C na presença de H₂O₂ e KBr. A catálise promovida por I seguiu uma cinética de primeira ordem ($k = 703 \text{ mol}^{-2} \text{ L}^2 \text{ s}^{-1}$), no entanto, a velocidade da reação mostrou-se dependente do sistema de solvente utilizado. A reação conduzida em dmf/H₂O foi mais rápida do que quando utilizado dmsO/H₂O. Os complexos $[VO(bpy)(mal)] \cdot H_2O$ (II) e $[VO(bpy)(cit)] \cdot H_2O$ (III) são descritos na literatura. Ambos foram avaliados em suas atividades como miméticos da bromoperoxidase e iodoperoxidase empregando HPhR e azul de timol (TB) como substratos modelos. Para avaliar a reação de iodação foi desenvolvida uma metodologia de acompanhamento de reação, adaptada do protocolo aplicado a sistemas enzimáticos e que emprega o modelo de Michaelis-Menten. Os complexos II e III foram utilizados como pré-catalisadores da iodação da 8-hidroxiquinolina, com uma seletividade de 1 para 9 do produto diiodado, o fármaco iodoquinol, sobre o monoiodado. As respostas observadas nas reações catalíticas de bromação e iodação utilizando I, II e III como pré-catalisadores evidenciam o uso em potencial destes compostos para a halogenação de heteroarenos.

Palavras-chave: Oxidovanádio. Binuclear assimétrico. Estudos RPE em solução. Catálise biomimética. Bromação do vermelho de fenol. Iodação do azul de timol. Iodação da 8-hidroxiquinolina.

ABSTRACT

Vanadium complexes have been extensively used as functional and structural models for the active sites of vanadium-dependent haloperoxidases. Focusing on said application, the mixed-valence complex $[V^{IV}O(acac)(bpy)(\mu-O)V^{VO}(bpy)(ox)] \cdot 2H_2O$ (**I**) was synthesized from the reaction between $[VO(acac)_2]$, oxalic acid, and 2,2'-bipyridine (2:1:2). Product **I** was characterized by single-crystal and powder X-ray diffractometries, elemental analysis, and spectroscopic methods: FTIR, EPR, and UV-vis. Preliminary single-crystal X-ray diffractometry data were used to obtain the cartesian coordinates for theoretical calculations by density functional theory (DFT) at the $\omega B97X-D/def2TZVP$ level. Optimized geometry calculations confirmed the non-equivalence of both vanadium centers that make up the $[(VO)_2(\mu-O)]^{3+}$ core, which differ in the O,O-donor ligands. DFT calculations also suggested that the unpaired electron is mainly localized on the vanadium(IV) atom. EPR spectra registered from solutions of **I** in dmf, dmf/H₂O, dmsO, dmsO/H₂O at room temperature presented 8 lines, characteristic of mononuclear vanadium(IV) species (^{51}V with $I = 7/2$). The overall rotational radius (3.81 Å in dmf and 3.71 Å in dmsO) was calculated from the simulated spectra, whose values, as compared to that obtained by DFT (3.738 Å), suggest that the overall binuclear structure is maintained in solution. The bromoperoxidase-mimetic activity of **I** was evaluated from the bromination reaction of the model substrate phenol red (HPhR) to bromophenol blue (BrPhB) at pH 5.8 at 30°C in the presence of H₂O₂ and KBr. The catalytic reaction promoted by **I** followed a first-order kinetics ($k = 703 \text{ mol}^{-2} \text{ L}^2 \text{ s}^{-1}$); however, the reaction rate was found to be dependent on the solvent used. The reaction performed in dmf/H₂O was faster than that in dmsO/H₂O. The vanadium complexes $[VO(bpy)(mal)] \cdot H_2O$ (**II**) and $[VO(bpy)(cit)] \cdot H_2O$ (**III**) have already been described. Both were evaluated in their bromoperoxidase- and iodoperoxidase-mimetic activity using HPhR and thymol blue (TB) as model substrates. In order to evaluate the iodination reaction, a follow-up methodology was developed by adapting a protocol applied to enzymatic systems that employ the Michaelis-Menten model. Complexes **II** and **III** were used as pre-catalysts in the iodination of 8-hydroxyquinoline, with a 1 to 9 selectivity for the diiodinated product, the pharmaceutical drug iodoquinol, over the monoiodinated product. The results observed from the catalytic bromination and iodination reactions using **I**, **II**, and **III** as pre-catalysts evidence their potential use for the halogenation of heteroarenes.

Keywords: Oxidovanadium. Asymmetric binuclear complex. Solution EPR studies. Biomimetic catalysis. Phenol red bromination. Thymol blue iodination. 8-hydroxyquinoline iodination.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Compostos de vanádio com aplicações medicinais: **1a-** *bis*(metilmalonato) oxidovanádio(IV) = BMOV; **1b-** *bis*(etilmalonato)oxidovanádio(IV) = BEOV; **2-** *bis*(acetilacetato)oxidovanádio(IV) = VO(acac)₂; **3-** dióxido-2,6-dipicolinato vanádio(V) = VO₂(dipic); **4-** Metvan = complexo de V^{IV} com ligante derivado da o-fenantrolina; **5-** diclorovanadoceno;¹ **6-** complexo de V^V hidroxilamido-aminoácido.²26
- Figura 2.** Representação do provável ambiente de coordenação do grupo oxidovanádio(2+) de uma vanabina (*Ascidia sydneiensis samea*). As linhas tracejadas indicam segmentos peptídicos.¹28
- Figura 3.** Representação de bolas e bastões criada a partir da estrutura de raios X da nitrogenase alternativa de vanádio com resolução de 5 Å, isolada de *A. vinelandii*.³ A esfera verde corresponde ao centro de vanádio(II), as esferas laranjas são correspondentes aos sete centros de ferro conectados entre si por pontes sulfeto (esferas amarelas). A esfera azul no centro constitui um ânion carbetto que se acredita fazer ponte entre seis dos átomos de Fe da estrutura e as demais esferas em azul os carbonos do R-homocitrato juntamente as esferas vermelhas que representam os oxigênios desse mesmo ligante.....29
- Figura 4.** (a) Foto da alga *Ascophyllum nodosum* (*Phaeophyceae*, *Fucales*, *Fucaceae*). (b) Sítio ativo da haloperoxidase de vanádio (V-CIPO) isolada do fungo *C. inaequalis*, com as possíveis ligações de hidrogênio mostradas pelas linhas pontilhadas.⁴31
- Figura 5.** Sítios ativos da VCIPO de *C. inaequalis* (cinza) e VBrPO de *A. nodosum* (rosa) sobrepostos para demonstrar as geometrias semelhantes. Os rótulos (superior para VCIPO e inferior para VBrPO) são relativos aos resíduos de aminoácidos do sítio ativo das haloperoxidases correspondentes.⁵32
- Figura 6.** Reações catalisadas pelas haloperoxidases dependentes de vanádio.⁶33
- Figura 7.** Ciclo catalítico proposto para a oxidação de Cl⁻ por peróxido de hidrogênio promovida pela V-CIPO.⁷34
- Figura 8.** Geometria de coordenação dos complexos oxidoperoxovanádio(V) e oxidodiperoxovanádio(V).....36

Figura 9. Estruturas dos compostos de vanádio: (a) $[\text{VO}(\text{L})(\text{OEt})(\text{EtOH})]$ ($\text{L} = \text{N-2-hidroxi-fenil-salicilidanamina}$), (b) $[\text{VO}(\text{O}_2)\text{Hheida}]$ ($\text{Hheida} = \text{N-(2-hidroxietil)iminodiacetato}$) e (c) $[\text{VO}(\text{O}_2)(\text{imi})]^-$ ($\text{imi} = \text{imidazol}$). ^{8,9}	37
Figura 10. Mecanismo proposto para a bromação do trimetoxibenzeno (TMB) na presença de H_2O_2 catalisada por $[(\text{HPS})\text{VO}(\text{OEt})(\text{EtOH})]$. ^{8,10}	38
Figura 11. Representação da estrutura do composto $[\text{VO}(\text{sal-cys})(\text{phen})]$. ¹¹	39
Figura 12. Representação esquemática adaptada do mecanismo proposto para a bromação catalítica utilizando o complexo $[\text{VO}(\text{sal-cys})(\text{phen})]$ como catalisador e o vermelho de fenol como substrato modelo. ¹¹	40
Figura 13. Representação da estrutura do complexo binuclear $[\{\text{V}^{\text{V}}\text{OL}\}_2\mu\text{-O}]$ ($\text{L} = \text{amino-bisfenolato}$ do tipo doador ONNO de fórmula $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_2$). ¹²	42
Figura 14. Representação da estrutura do complexo binuclear $[\{\text{V}^{\text{V}}\text{O}(\text{Haeae-sal})\}_2\mu\text{-O}]_2$. ¹³	43
Figura 15. Representação ORTEP da estrutura de $[\text{VO}(\text{acac})(\text{bpy})(\mu\text{-O})\text{VO}(\text{bpy})(\text{ox})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (I), com o esquema de numeração dos átomos. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio das moléculas orgânicas foram removidos da representação. As elipsoides estão apresentadas com 30% de probabilidade.	56
Figura 16. Interações de empilhamento intramoleculares $\pi\text{-}\pi$ em I , mostrando (a) a distância entre as centróides do anel de uma vista frontal (b) o deslocamento dos anéis aromáticos de uma vista lateral. Os átomos de hidrogênio e moléculas de água foram omitidos para maior clareza. A figura foi feita no programa Mercury.	57
Figura 17. Estrutura otimizada de I usando DFT com funcional ωB97XD e a base def2TZVP. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.	59
Figura 18. Representação dos planos formados pelos ligantes equatoriais para (a) V1 e (b) V2 em I . (c) Relação entre os planos equatoriais. A figura foi feita no programa Mercury.	61

- Figura 19.** (a) Estrutura de **I** evidenciando o ângulo V–O–V ($168,4^\circ$) e a configuração *anti*-angular, mostrando o mapa de diferença de densidade de spin calculado ($\alpha - \beta$) localizado no centro de V(2). (b) Representação esquemática da sobreposição dos orbitais d_{xy} dos centros de vanádio e o p_x do ligante μ -O para as configurações *anti*-linear (acima) e *anti*-angular (abaixo).¹⁴ (c) Fragmento $\{V_2O_3\}$ evidenciando os ligantes no plano equatorial de **I** e as cargas de Müllicken em unidades atômicas (1 u.a. = $1,609217 \times 10^{-19} C$), a seta verde representa o momento de dipolo elétrico de **I**, de δ^- a δ^+ . (d) Representação do HOMO–3 destacando a sobreposição envolvendo os orbitais d_{xy} do V(2) e p_x de O(4). Todas as figuras da estrutura foram geradas a partir da geometria otimizada por DFT.....64
- Figura 20.** Difratoograma de raios X de pó experimental (em preto) em comparação ao difratograma calculado (em vermelho) obtido para a estrutura do produto **I**.66
- Figura 21.** Comparação do difratograma de raios X de pó experimental (em vermelho) de **I** com os obtidos experimentalmente para VO(acac)₂ (em azul) e [VO(bpy)(ox)(H₂O)] (em verde).....67
- Figura 22.** Comparação entre os espectros de absorção na região do infravermelho registrados para o ácido oxálico, 2,2'-bipiridina e Produto **I**, em pastilhas de KBr, na região entre 4000 a 400 cm^{-1} com resolução de 4,0 cm^{-1}68
- Figura 23.** Ampliação do espectro de absorção na região do infravermelho de **I** registrado em pastilhas de KBr com resolução de 1,0 cm^{-1}69
- Figura 24.** (a) Comparação entre os espectros UV-Vis experimental (refletância no sólido – linha verde) e o calculado (linha preta) por DFT para **I**. No *inset*: a linha preta representa o espectro experimental, as azuis as bandas obtidas por meio da decomposição do espectro e a vermelha o espectro resultante da soma das decomposições. (b) Diagrama de correlação orbital para a transformação da geometria octaédrica (Oh) para uma octaédrica distorcida (C1).....71
- Figura 25.** Representação gráfica dos orbitais de fronteira selecionados envolvidos nas absorções UV-Vis de **I**. As esferas azuis representam os átomos de vanádio, as roxas os nitrogênios, as vermelhas os oxigênios e em cinza os carbonos.....72

- Figura 26.** Espectro RPE de banda X no estado sólido registrado a partir dos cristais do produto **I** macerados a 77 K.74
- Figura 27.** Espectros de RPE a temperatura ambiente de **I** (10,0 mmol L⁻¹) em solução de **(a)** dmf e **(b)** dmso. Os espectros simulados são apresentados nas linhas vermelhas.....76
- Figura 28.** Espectros de RPE a temperatura ambiente de **I** (10,0 mmol L⁻¹) em solução de **(a)** dmf/H₂O (1:1, v/v) e **(b)** dmso/H₂O (1 :1, v/v). Os espectros simulados são apresentados nas linhas vermelhas.77
- Figura 29.** Visão ampliada das linhas paralelas dos espectros de RPE a 77 K de **I** (10 mmol L⁻¹) em solução de **(a)** dmf e **(b)** dmso (linha preta). O espectro simulado é representado pela linha vermelha. No *inset* são mostradas as linhas perpendiculares para a solução em dmf.....80
- Figura 30.** Visão ampliada das linhas paralelas dos espectros de RPE a 77 K de **I** (10 mmol L⁻¹) em solução de **(a)** dmf/H₂O (1:1, v/v) e **(b)** dmso/H₂O (1 :1, v/v) (linha preta). O espectro simulado é representado pela linha vermelha. No *inset* são mostradas as linhas perpendiculares para as respectivas condições.81
- Figura 31.** Espectros de absorvância registrados das misturas de reação durante a bromação oxidativa de vermelho de fenol a azul de bromofenol catalisada por [VO(acac)₂] (1,0 x 10⁻⁴ mmol L⁻¹) dmf/H₂O (1:4, v/v) sem incubação. Condições: tampão NaH₂PO₄/Na₂HPO₄ = 50 mmol L⁻¹ (pH = 5,8), H₂O₂ = 1,0 mol L⁻¹, KBr = 0,4 mol L⁻¹, vermelho de fenol = 0,1 mmol L⁻¹ e temperatura constante de 30 ± 0,5 °C. As mudanças espectrais foram registradas a cada 5 min por 2 h.....85
- Figura 32.** Espectro eletrônico registrado para a bromação oxidativa de vermelho de fenol a azul de bromofenol catalisada por **I** (1,0 x 10⁻⁴ mol L⁻¹) dissolvido em dmf/H₂O (1:4, v/v). Condições: tampão NaH₂PO₄/Na₂HPO₄ = 50 mmol L⁻¹ (pH = 5,8), H₂O₂ = 1,0 mol L⁻¹, KBr = 0,4 mol L⁻¹, vermelho de fenol = 0,1 mmol L⁻¹ e temperatura constante de 30 ± 0,5 °C. As mudanças espectrais foram registradas a cada 5 min por 2 h.....86
- Figura 33.** Gráfico da absorvância em 592 nm versus tempo (min) para as concentrações de 2; 4; 6; 8 e 10 x 10⁻⁵ mol L⁻¹ de **I** na reação de bromação do vermelho de fenol. Para a determinação das barras de erro, foram considerados os valores de desvio padrão de três experimentos independentes.88

- Figura 34.** Gráfico de $-\log (d[\text{BrPhB}]/dt)$ versus $-\log [\text{V}]$ obtido para os experimentos empregando **I** como pré-catalisador.....89
- Figura 35.** Espectros de absorvância registrados das misturas de reação durante a bromação oxidativa de vermelho de fenol a azul de bromofenol catalisada por **I** ($1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) em: **(a)** dmsO/ H_2O (1:4) sem incubação, **(b)** dmf/ H_2O (1:4) sem incubação. Condições: tampão $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4 = 50 \text{ mmol L}^{-1}$ ($\text{pH} = 5,8$), $\text{H}_2\text{O}_2 = 1,0 \text{ mol L}^{-1}$, $\text{KBr} = 0,4 \text{ mol L}^{-1}$, vermelho de fenol = $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ e temperatura constante de $30 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$92
- Figura 36.** Espectros de absorvância registrados das misturas de reação durante a bromação oxidativa de vermelho de fenol a azul de bromofenol catalisada por **I** ($1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) em: **(a)** dmsO/ H_2O (1:4) após 5 h de incubação e **(b)** dmf/ H_2O (1:4) após 5 h de incubação. Condições: tampão $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4 = 50 \text{ mmol L}^{-1}$ ($\text{pH} = 5,8$), $\text{H}_2\text{O}_2 = 1,0 \text{ mol L}^{-1}$, $\text{KBr} = 0,4 \text{ mol L}^{-1}$, vermelho de fenol = $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ e temperatura constante de $30 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$93
- Figura 37.** Comparação dos perfis de reação para a bromação oxidativa de vermelho de fenol a azul de bromofenol catalisada por **I** ($1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) em dmsO/ H_2O e dmf/ H_2O (1:4, v/v). As reações foram seguidas por 45 min, após a adição do vermelho de fenol que ocorreu imediatamente no caso das medidas com símbolos azul e preto e após 5 h nas com símbolos vermelho e verde.....94
- Figura 38.** Espectros de absorvância de **I**, $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ em dmf/ H_2O (1:4, v/v), na presença e ausência de $\text{KBr } 0,4 \text{ mol L}^{-1}$ e tampão ($\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 50 mmol L^{-1} , $\text{pH} = 5,8$), antes e depois da adição de H_2O_2 (concentração final de $1,0 \text{ mol L}^{-1}$). Os espectros foram registrados após 25 min de incubação a $30 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$95
- Figura 39.** Representação do cofator FeVco presente na nitrogenase alternativa de vanádio, evidenciando a coordenação do grupo α -hidroxi do (*R*)-homocitrato ao centro de vanádio.¹⁵98
- Figura 40.** Representação esquemática da descoordenação do oxigênio α -hidroxi do ligante malato liberando a posição na esfera de coordenação do vanádio em **II**.99
- Figura 41.** Diagrama da estrutura de $[\text{VO}(\text{bpy})(\text{mal})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**II**). As elipsoides são apresentadas com 30% de probabilidade. A molécula de água de cristalização foi omitida para maior clareza. A figura foi feita no programa Mercury.....100

- Figura 42.** Diagrama da estrutura de $[\text{VO}(\text{bpy})(\text{cit})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (III). As elipsoides são apresentadas com 30% de probabilidade. A molécula de água de cristalização foi omitida para maior clareza. A figura foi feita no programa Mercury.....101
- Figura 43.** Comparação entre os espectros de absorção na região do infravermelho registrados para o ácido oxálico, 2,2'-bipiridina e Produto II, em pastilhas de KBr, na região entre 4000 a 400 cm^{-1} com resolução de 4,0 cm^{-1}103
- Figura 44.** Ampliação do espectro de absorção na região do infravermelho de II registrado em pastilhas de KBr com resolução de 4,0 cm^{-1}103
- Figura 45.** Comparação entre os espectros de absorção na região do infravermelho registrados para o ácido oxálico, 2,2'-bipiridina e Produto III, em pastilhas de KBr, na região entre 4000 a 400 cm^{-1} com resolução de 4,0 cm^{-1}104
- Figura 46.** Ampliação do espectro de absorção na região do infravermelho de III registrado em pastilhas de KBr com resolução de 4,0 cm^{-1}104
- Figura 47.** Bromação oxidativa do vermelho de fenol catalisada por II ($6,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$). Condições: tampão $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4 = 50 \text{ mmol L}^{-1}$ (pH = 5,8), $\text{H}_2\text{O}_2 = 1,0 \text{ mol L}^{-1}$, KBr = 0,4 mol L^{-1} , vermelho de fenol = 0,1 mmol L^{-1} e temperatura constante de $30 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$. As mudanças espectrais foram registradas a cada 10 min por 2 h.106
- Figura 48.** Bromação oxidativa do vermelho de fenol catalisada por III ($6,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$). Condições: tampão $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4 = 50 \text{ mmol L}^{-1}$ (pH = 5,8), $\text{H}_2\text{O}_2 = 1,0 \text{ mol L}^{-1}$, KBr = 0,4 mol L^{-1} , vermelho de fenol = 0,1 mmol L^{-1} e temperatura constante de $30 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$. As mudanças espectrais foram registradas a cada 10 min por 2 h.107
- Figura 49.** Comparação entre as absorvâncias em 592 nm da reação de bromação do vermelho de fenol catalisada por II (em preto) e III (em vermelho) na concentração de $1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ em dmf/ H_2O (1:4, v/v).....108
- Figura 50.** Gráfico da absorvância em 592 nm versus tempo (min) para as concentrações de 2; 4; 6; 8 e $10 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ de II na reação de bromação do vermelho de fenol. Para a determinação das barras de erro, foram considerados os valores de desvio padrão de três experimentos independentes.....109
- Figura 51.** Gráfico de $-\log(d[\text{BrPhB}]/dt)$ versus $-\log[V]$ obtido para os experimentos empregando II como catalisador.....109

- Figura 52.** Gráfico da absorvância em 592 nm versus tempo (min) para as concentrações de 2; 4; 6; 8 e $10 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ de **III** na reação de bromação do vermelho de fenol. Para a determinação das barras de erro, foram considerados os valores de desvio padrão de três experimentos independentes.....110
- Figura 53.** Gráfico de $-\log (d[\text{BrPhB}]/dt)$ versus $-\log [\text{V}]$ obtido para os experimentos empregando **III** como catalisador.110
- Figura 54.** Resultado do teste da atividade dos compostos comerciais: (1) NH_4VO_3 , (2) NaVO_3 , (3) V_2O_5 , (4) $\text{VO}(\text{acac})_2$, (5) VOSO_4 e (6) V_2O_4 . No béquer (7) está o produto **II**. As alíquotas foram basificadas com tampão de $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ (200 mmol L^{-1}) em pH 8 após 1 min (frente), 5 min (centro) e 30 min (atrás). Os compostos foram adicionados ao meio de reação contendo o azul de timol ($0,1 \text{ mmol L}^{-1}$), KI ($3,0 \text{ mmol L}^{-1}$) e H_2O_2 ($1,0 \text{ mmol L}^{-1}$), seguido do ajuste do pH para 8.115
- Figura 55.** (a) Espectro eletrônico registrado para a iodação do azul de timol na presença de **II** ($0,6 \text{ mmol L}^{-1}$). As mudanças espectrais foram registradas em intervalos de 1 min pelo tempo total de 10 min. (b) Registro dos espectros para as alíquotas basificadas após 1, 5 e 30 min da iodação do azul de timol na presença de **III**. Nos béqueres à direita são mostradas as colorações das reações após 1 min (frente), 5 min (centro) e 30 min (atrás) em (a) para **II** e em (b) para **III**.117
- Figura 56.** Iodação do azul de timol catalisada por **II** ($1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com KI na concentração de $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$. Condições: tampão $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4 = 200 \text{ mmol L}^{-1}$ (pH = 8,0), $\text{H}_2\text{O}_2 = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, azul de timol = $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ e temperatura constante de $30 \pm 0,5^\circ\text{C}$. As mudanças espectrais foram registradas a cada 5 min por 1 h.118
- Figura 57.** Iodação do azul de timol catalisada por **III** ($1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com KI na concentração de $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$. Condições: tampão $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4 = 200 \text{ mmol L}^{-1}$ (pH = 8,0), $\text{H}_2\text{O}_2 = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, azul de timol = $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ e temperatura constante de $30 \pm 0,5^\circ\text{C}$. As mudanças espectrais foram registradas a cada 5 min por 1 h.....119
- Figura 58.** Gráfico da absorvância em 620 nm versus tempo (min) para a concentração de $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ de KI utilizando **II** como catalisador na reação de iodação do azul de timol, considerando apenas os primeiros 30 min de reação. Para a determinação das barras de erro, foram considerados os valores de desvio padrão de três experimentos independentes.....120

- Figura 59.** Gráfico da absorvância em 620 nm versus tempo (min) para a concentração de $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ de KI utilizando **III** como catalisador na reação de iodação do azul de timol, considerando apenas os primeiros 30 min de reação. Para a determinação das barras de erro, foram considerados os valores de desvio padrão de três experimentos independentes.....120
- Figura 60.** Velocidades iniciais em função da concentração de KI para a iodação do azul de timol ($1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) utilizando **II** ($1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) como catalisador e o ajuste gráfico utilizando o modelo de Michaelis-Menten.....121
- Figura 61.** Velocidades iniciais em função da concentração de KI para a iodação do azul de timol ($1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) utilizando **III** ($1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) como catalisador e o ajuste gráfico utilizando o modelo de Michaelis-Menten.....122
- Figura 62.** Compostos obtidos a partir da halogenação da 8-hidroxiquinolina: **(a)** cloroquinaldol, **(b)** iodoquinol, **(c)** cloxiquina, **(d)** clioquinol e **(e)** broxiquinolina.125
- Figura 63.** Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, dmso-D_6) do iodoquinol obtido utilizando o produto **II** como candidato a catalisador. No *inset* é mostrado o espectro completo.126
- Figura 64.** Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, dmso-D_6) do iodoquinol obtido utilizando o produto **III** como candidato a catalisador. No *inset* é mostrado o espectro completo.127

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Lista de reagentes utilizados neste trabalho e especificações do fabricante	49
Tabela 2.	Condições de realização do ensaio de bromação do vermelho de fenol a $30 \pm 0,5$ °C e pH = 5,8	51
Tabela 3.	Condições de realização do ensaio de bromação do vermelho de fenol a $30 \pm 0,5$ °C e pH = 8,0	53
Tabela 4.	Dados cristalográficos e de refinamento para $[\text{VO}(\text{acac})(\text{bpy})(\mu\text{-O})\text{VO}(\text{bpy})(\text{ox})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (I)	56
Tabela 5.	Comparação entre comprimentos de ligação e ângulos selecionados obtidos para I por DRX e através da otimização das geometrias em meio aquoso para as espécies propostas $\{\text{V}^{\text{IV}}\text{O}(\mu\text{-O})\{\text{V}^{\text{VO}}\}^{3+}$, $\{\text{V}^{\text{VO}}(\mu\text{-O})\{\text{V}^{\text{VO}}\}^{4+}$, $\{\text{V}^{\text{IV}}\text{O}(\mu\text{-O})\{\text{V}^{\text{IV}}\text{O}\}^{2+}$ e $\{\text{V}^{\text{IV}}\text{O}(\mu\text{-OH})\{\text{V}^{\text{IV}}\text{O}\}^{3+}$	59
Tabela 6.	Comprimentos de ligação experimentais (d_{ij} , Å) empregados nos cálculos da somatória da valência de ligação (SVL)	63
Tabela 7.	Somatória da valência de ligação (SVL) para o complexo I	63
Tabela 8.	Resultado da análise elementar para o produto I	67
Tabela 9.	Atribuição tentativa das bandas registradas (cm^{-1}) nos espectros de absorção na região do infravermelho obtidos para 2,2'-bipiridina, ácido oxálico e o Produto I	69
Tabela 10.	Comprimentos de onda, energias, forças do oscilador, contribuições orbitais (superiores a 10%) e atribuições calculadas usando DFT no nível wB97X-D/def2TZVP para I.....	73
Tabela 11.	Parâmetros do Hamiltoniano de Spin de I em solução à temperatura ambiente	78
Tabela 12.	Parâmetros do Hamiltoniano de Spin de I em solução a 77 K.....	82
Tabela 13.	Comparação dos parâmetros do Hamiltoniano de Spin calculados por DFT para os complexos I e $[\text{V}^{\text{IV}}\text{O}(\text{bpy})(\text{ox})(\text{H}_2\text{O})]$	82

Tabela 14. Dados cinéticos para a bromação catalítica do vermelho de fenol a $30 \pm 0,5^\circ\text{C}$ utilizando oxidocomplexos de vanádio. Condições: [Complexo] = 1 a $10 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ em dmf/ H_2O (1:4, v/v); $[\text{H}_2\text{O}_2] = 1,0 \text{ mol L}^{-1}$ $[\text{Br}^-] = 0,4 \text{ mol L}^{-1}$; tampão $[\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4] = 50 \text{ mmol L}^{-1}$ (pH = 5,8) e $[\text{HPhR}] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$	89
Tabela 15. Parâmetros das células unitárias obtidos para os produtos II e III comparados com os dados cristalográficos das estruturas apresentadas no artigo base ¹⁵	101
Tabela 16. Resultados de análise elementar para os produtos II e III	102
Tabela 17. Atribuição tentativa das bandas registradas (cm^{-1}) nos espectros de absorção na região do IV obtidos para ácido málico, ácido cítrico, 2,2'-bipiridina e os produtos II e III ¹⁵	105
Tabela 18. Dados cinéticos para a bromação catalítica do vermelho de fenol a $30 \pm 0,5^\circ\text{C}$ utilizando oxidocomplexos de vanádio. Condições: [Complexo] = 1 a $10 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ em dmf/ H_2O (1:4 v/v); $[\text{Br}^-] = 0,4 \text{ mol L}^{-1}$; tampão $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4 = 50 \text{ mmol L}^{-1}$ (pH = 5,8) e $[\text{HPhR}] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$	111
Tabela 19. Resultados do ensaio de iodação do azul de timol utilizando os compostos comerciais e o produto II nos tempos 1, 5 e 30 min	116
Tabela 20. Parâmetros cinéticos dos ensaios de iodação do azul de timol catalisada pelos complexos II e III a $30 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Condições: [Produtos II e III] = $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, $[\text{KI}] = 0,1 - 1,0 \text{ mmol L}^{-1}$, tampão $[\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4] = 200 \text{ mmol L}^{-1}$ (pH = 8,0), $[\text{H}_2\text{O}_2] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ e [azul de timol] = $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$	123

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Ensaio utilizando a monoclorodimedona (MCD) para determinar a atividade de haloperoxidasas dependentes de vanádio isoladas a partir das algas marrom e vermelha. ¹⁶	35
Esquema 2.	Representação dos arranjos do núcleo $\{(VO)_2(\mu-O)\}^{n+}$. ¹⁷	41
Esquema 3.	Reação de bromação do salicilaldeído catalisada por $[V^V OL]_2\mu-O$ (L = amino- <i>bis</i> fenolato do tipo doador ONNO de fórmula $C_{34}H_{56}N_2O_2$) na presença de H_2O_2 . ¹²	42
Esquema 4.	Reação de bromação do vermelho de fenol catalisada pelos oxidocompostos de vanádio. ¹⁸	84
Esquema 5.	Representação esquemática tentativa da formação da espécie ativa para a reação de bromação substratos orgânicos, como por exemplo o vermelho de fenol.	96
Esquema 6.	Representação esquemática da proposta do mecanismo de reação de bromação substratos orgânicos, como por exemplo o vermelho de fenol, utilizando os produtos II e III como pré-catalisadores.	112
Esquema 7.	Reação de iodação do azul de timol catalisada pela haloperoxidase de vanádio. ¹⁹	113
Esquema 8.	Proposta de reação de iodação da 8-hidroxiquinolina.	125

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

EPH	eletrodo padrão de hidrogênio
NADH	nicotinamida adenina dinucleotídeo em sua forma protonada
BMOV	bis(maltolato)oxovanádio(IV)
BEOV	bis(etilmaltolato)oxovanádio(IV)
V-N ₂ ase	nitrogenase alternativa de vanádio
Mo-N ₂ ase	nitrogenase de molibdênio
V-CIPO	cloroperoxidases
V-BrPO	bromoperoxidases
V-HPOs	haloperoxidases
EDTA	ácido etilenodiamino tetra-acético
MCD	2-cloro-5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona
RMN de ⁵¹ V	ressonância magnética nuclear de vanádio
RMN de ¹ H	ressonância magnética nuclear de hidrogênio
TMB	trimetoxibenzeno
TMBB	2-bromo-1,3,5-trimetoxi-benzeno
RPE	ressonância paramagnética eletrônica
DFT	teoria do funcional de densidade
CPCM	modelo condutor contínuo polarizável
TDDFT	teoria do funcional da densidade dependente do tempo
dmso	dimetilsulfóxido
dmf	dimetilformamida
HPhR	vermelho de fenol
BrPhB	azul de bromofenol
TB	azul de timol
TBI ₂	diiodo-timol-sulfoftaleína

LISTA DE SÍMBOLOS

η	modo de coordenação de ligantes (em especial peróxido)
ε	absortividade molar
ν	estiramento vibracional
δ	deformação vibracional
η	coeficiente de viscosidade do solvente
τ_c	tempo de correlação rotacional
a	raio de rotação dinâmico
δ	deslocamento químico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 24

1.1. A química bioinorgânica do vanádio	24
1.2. Potenciais aplicações medicinais e tecnológicas do vanádio	25
1.3. Aspectos biológicos do vanádio	27
1.4. Haloperoxidasas dependentes de vanádio.....	29
1.5. Emprego de compostos de vanádio em catálise	35
1.6. Compostos de vanádio como biomiméticos das haloperoxidasas	36
1.7. Oxocompostos de vanádio contendo o fragmento $\{V_2O_3\}^{n+}$	40

2. OBJETIVOS 44

2.1. Objetivos gerais	44
2.2. Objetivos específicos	44

3. MATERIAIS E MÉTODOS 45

3.1. Descrição da aparelhagem utilizada na caracterização estrutural e espectroscópica dos compostos sintetizados	45
3.1.1. Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)	45
3.1.2. Análise elementar	45
3.1.3. Determinação das porcentagens de vanádio por titulometria	45
3.1.4. Ressonância paramagnética eletrônica (RPE).....	46
3.1.5. Ressonância magnética nuclear (RMN de 1H)	46
3.1.6. Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta visível e infravermelho próximo (UV/Vis/NIR).....	46
3.1.7. Difratomia de raios X de monocristal (DRX-monocristal)	47
3.1.8. Difratomia de raios X de pó (DRX de pó)	47
3.1.9. Cálculos Teóricos	47
3.2. Condições experimentais e generalidades.....	48
3.2.1. Purificação da água	48
3.2.2. Reagentes e solventes.....	48
3.3. Sínteses.....	49
3.3.1. Preparação do $[V^{IV}O(acac)(bpy)(\mu-O)V^VO(bpy)(ox)] \cdot 2H_2O$ (I)	49
3.3.2. Preparação do $[VO(bpy)(mal)] \cdot H_2O$ (II)	49
3.3.3. Preparação do $[VO(bpy)(cit)] \cdot H_2O$ (III)	50
3.4. Mimetização da atividade da enzima haloperoxidase empregando substratos modelo	51
3.4.1. Ensaios de bromação do vermelho de fenol a azul de bromofenol	51

3.4.2.	Ensaio de iodação do azul de timol a diiodo-timol-sulfoftaleína.....	52
3.4.3.	Ensaio de iodação e bromação da 8-hidroxiquinolina a iodoquinol	54
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	55
4.1.	Síntese do $[V^{IV}O(acac)(bpy)(\mu-O)V^{VO}(bpy)(ox)] \cdot 2H_2O$ – Produto I	55
4.1.1.	Análise por difratometria por raios X de monocristal	55
4.1.2.	Modelagem molecular.....	58
4.1.3.	Análise estrutural e da distribuição de cargas do fragmento $\{V_2O_3\}^{3+}$	61
4.1.4.	Difratometria de raios X de pó.....	65
4.1.5.	Análise elementar	67
4.1.6.	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)	68
4.1.7.	Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível (UV-Vis) e descrição dos orbitais de fronteira.....	70
4.1.8.	Ressonância paramagnética eletrônica (RPE).....	74
4.2.	Estudos de avaliação da mimetização da haloperoxidase de vanádio no substrato modelo vermelho de fenol	84
4.2.1.	O efeito do sistema de solvente na reação de bromação oxidativa	91
4.2.2.	Considerações sobre o sistema	96
4.3.	Síntese dos compostos $[VO(bpy)(mal)] \cdot H_2O$ (II) e $[VO(bpy)(cit)] \cdot H_2O$ (III).....	98
4.3.1.	Difratometria de raios X de monocristal	100
4.3.2.	Análise elementar	102
4.3.3.	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho	102
4.4.	Avaliação da atividade de II e III na reação de bromação do vermelho de fenol 105	
4.5.	Estudos de avaliação da mimetização da haloperoxidase de vanádio no substrato modelo azul de timol.....	113
4.5.1.	Otimização da metodologia de iodação do azul de timol para a determinação dos parâmetros cinéticos	117
4.6.	Avaliação preliminar da atividade dos Produtos II e III na reação de iodação da 8-hidroxiquinolina	124
5.	CONCLUSÃO	129
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	132
ANEXO 1	145	
ANEXO 2	146	
ANEXO 3	148	

1. INTRODUÇÃO

1.1. A química bioinorgânica do vanádio

O vanádio é um elemento da primeira série de transição que pode ser encontrado em baixas concentrações na crosta terrestre⁷ estando presente no solo, nas águas oceânicas, no petróleo bruto e no xisto. Os estados de oxidação do elemento variam de -3 a +5, no entanto, em meio biológico, o elemento é encontrado predominantemente nos estados de oxidação +4 e +5, nos quais o vanádio apresenta oxofilicidade alta.²⁰ O balanço de oxirredução do vanádio é mediado nos seres vivos pelo teor de oxigênio, acidez do meio e pela presença de agentes redutores endógenos, tais como, ascorbato, glutathione e catecolaminas.²⁰

A química do vanádio(IV) é dominada pelo íon $[\text{VO}(\text{OH}_2)_5]^{2+}$, conhecido como VO^{2+} ou oxidovanádio(2+).²¹ Em solução aquosa, esse íon é termodinamicamente instável em relação à oxidação aeróbia ($E_{\text{pH}=7} = 0,238 \text{ V vs. EPH}$), mas a oxidação é praticamente insignificante em meio ácido ou na presença de ligantes quelato.²² Portanto, os complexos de vanádio(IV) podem frequentemente ser estudados em condições aeróbicas. Em sistemas biológicos, a redução por agentes como glutathione e NADH ajudam a estabilizar o íon VO^{2+} .²³

A química do vanádio(V) está relacionada diretamente com as propriedades dos vários íons vanadato encontrados em solução aquosa. Em pH fisiológico (entre 6 e 8), quando a concentração de vanádio é menor que 10 mmol L^{-1} as espécies predominantes são os vanadatos $[\text{H}_2\text{VO}_4]^-$, $[\text{HVO}_4]^{2-}$, $[\text{HV}_2\text{O}_7]^{3-}$ e $[\text{V}_3\text{O}_9]^{3-}$.²³ O vanádio(V) tem a capacidade de se ligar e ativar o peróxido, sendo uma importante propriedade desse íon. Os peroxidovanadatos podem ser gerados pela adição de peróxido de hidrogênio a soluções de vanadato, resultando na troca do ligante óxido por peróxido. Em meio ácido a espécie predominante é o monoperoxidovanadato, $\text{VO}(\text{O}_2)^+$ já em meios neutros o diperoxidovanadato, $\text{VO}(\text{O}_2)_2^-$ é formado.¹

Em águas marinhas, pH de 3 a 7, o vanádio atua como um ácido duro de Pearson,⁶ estando disponível na forma do par redox $\text{H}_2\text{V}^{\text{VO}}\text{O}_4^- / \text{V}^{\text{IV}}\text{O}^{2+}$ ($E_{\text{pH}=7} = -0,34 \text{ V vs. EPH}$).²⁰ O ânion vanadato, VO_4^{3-} , por exemplo, possui semelhanças estruturais com o fosfato, PO_4^{3-} (ambos são tetraédricos, possuem a mesma carga, formam oligômeros e são provenientes de ácidos que possuem valores de pKa semelhantes)^{6,11} o que incentivou a investigação dos efeitos do vanadato sobre a

atividade de enzimas dependentes de fosfato,²⁴ bem como o seu posterior emprego na medicina.⁷

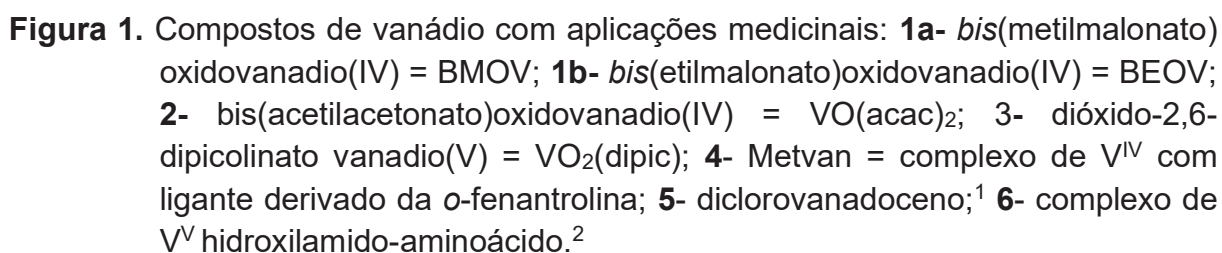
1.2. Potenciais aplicações medicinais e tecnológicas do vanádio

No que diz respeito ao potencial medicinal de compostos de vanádio,²⁵ o seu comportamento como insulinomimético, agente antibacteriano, antiviral e anticâncer, vem despertando a atenção de muitos pesquisadores. Compostos de vanádio(IV e V) têm apresentado efeitos promissores na prevenção, promoção e regressão do câncer em sistemas *in vivo* e *in vitro*, demonstrando uma ação que não envolve a coordenação do metal ao material genético. Outras funções biológicas do vanádio descobertas recentemente englobam o tratamento de doenças tropicais (parasitas), disfunção cardiovasculares e trauma espinhal.²⁶

O vanádio desempenha um papel regulador no sistema biológico, atuando como inibidor da atividade de uma série de enzimas e modulando as funções de vários mensageiros e baterias de genes.²⁷ Estas funções tem sido correlacionadas com atividades farmacológicas como a ação insulinomimética, anti-hiperlipidemia, anti-hipertensão, antiobesidade, aprimoramento da afinidade de oxigênio pela hemoglobina e mioglobina e ação diurética, o que sugere um potencial terapêutico para o elemento.²⁸

Desta forma, sais simples, compostos de coordenação de vanádio com uma variedade de ligantes orgânicos contendo O, N ou S como átomos doadores de densidade eletrônica, foram submetidos a testes *in vitro* e *in vivo* para estudar seu potencial na ação antidiabética, antibacteriana e anticâncer. Exemplos de compostos que tem se mostrado promissores²⁹ em diferentes sistemas modelo são apresentados na Figura 1.

Dentre eles, os compostos 1,³⁰ 2³¹ e 3³² foram avaliados *in vitro* e/ou *in vivo* como insulinomiméticos no tratamento da diabetes tipo 2, forma mais comum da doença que afeta frequentemente pessoas idosas e jovens obesos.³³ O primeiro complexo de vanádio a ser empregado como agente insulino-mimético foi o bis(maltolato)oxidovanádio(IV), conhecido como BMOV³⁴ (Figura **1-1a**).^{34,35} Variações na estrutura dos ligantes produziram o análogo bis-(etilmaltolato)oxidovanádio(IV) (BEOV, Figura **1-1b**).² O BEOV foi o único composto a ser testado em humanos, chegando aos estudos de fase clínica II, onde foi observado uma boa tolerância ao vanádio nos pacientes tratados por 28 dias. Nestes sistemas o



O uso do vanádio na indústria tem uma tradição relativamente longa, porém somente há cerca de três décadas tem-se observado avanços significativos no desenvolvimento de tecnologia industrializável em áreas estratégicas da indústria de química fina e da saúde. Atualmente o foco central reside no desenvolvimento de sistemas catalíticos de oxidação, principalmente para o tratamento de gases de escape e para a catálise de substratos orgânicos,³⁶ como em reações de degradação de corantes,³⁷ reações de epoxidação e dessulfurização oxidativa de tiofeno e compostos orgânicos sulfurados presentes na gasolina.^{38,39}

O vanádio também tem sido avaliado como elemento substituinte em ligas de titânio-alumínio, por diminuir a densidade dos materiais e melhorar suas propriedades mecânicas^{40,41} e em baterias de fluxo redox baseadas em vanádio, que são de vida longa e possuem alta capacidade de carga, sendo utilizadas para armazenar o excesso de eletricidade produzida em parques eólicos para uso posterior.^{42,43,44}

1.3. Aspectos biológicos do vanádio

O vanádio é um metal traço que apesar de estar presente em suplementos vitamínicos, ainda não tem suas funções biológicas e bioquímicas completamente elucidadas e nem sua essencialidade em mamíferos comprovada.⁴⁵ O estudo da bioquímica do vanádio vem se intensificando nas últimas décadas e demonstrando que proteínas e organismos presentes na biosfera necessitam deste metal para funcionar. Dentre essas proteínas destacam-se as proteínas de ligação ao vanádio, as vanabinas.^{46,47,48,49}

As vanabinas (Figura 2) são proteínas citoplasmáticas encontradas nas ascídias e algumas poliquetas.⁵⁰ Esses organismos marinhos são capazes de capturar e acumular o vanádio(V) até uma concentração de $0,35 \text{ mol L}^{-1}$ em seus vacúolos celulares,¹ o que representa uma concentração cerca de 10^7 vezes maior do que a concentração de vanádio nos oceanos. Essas proteínas são responsáveis pela redução do vanádio(V) a vanádio(IV), que posteriormente é reduzido e armazenado como vanádio(III).¹ Porém ainda não há evidências de como ocorre essa segunda redução do metal após o mesmo ser transportado para o vacúolo celular, bem como a função que este desempenha nesses organismos.⁵¹

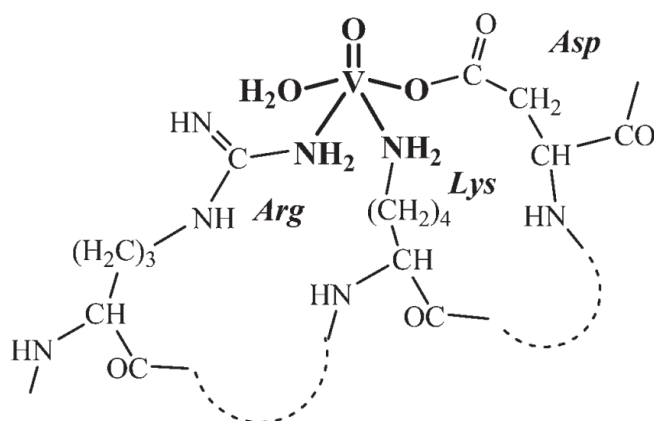


Figura 2. Representação do provável ambiente de coordenação do grupo oxidovanádio(2+) de uma vanabina (*Ascidia sydneiensis samea*). As linhas tracejadas indicam segmentos peptídicos.¹

O vanádio é encontrado no sítio ativo de algumas enzimas, podendo estar envolvido tanto em reações de redução, como na nitrogenase alternativa de vanádio, $\text{V-N}_2\text{ase}$, presente nas bactérias fixadoras de nitrogênio (*Azotobacter vinelandii* e *A. chroococcum*),^{52,53} quanto em reações de oxidação, como no caso de haloperoxidases presentes em algas marinhas (*Ascophyllum nodosum* e *Corallina pilulifera*). As principais características das haloperoxidases serão apresentadas no próximo tópico dessa introdução.

A nitrogenase alternativa de vanádio ($\text{V-N}_2\text{ase}$) foi isolada e purificada pela primeira vez em 1986 por Hales e colaboradores⁵⁴ como uma nitrogenase alternativa à de molibdênio ($\text{Mo-N}_2\text{ase}$). O provável sítio ativo desta enzima, o cofator FeVco , é mostrado na Figura 3. As nitrogenases catalisam a redução de dinitrogênio a íons amônio (NH_4^+), no entanto, monóxido de carbono, dióxido de carbono e hidrocarbonetos insaturados também podem ser substratos para a redução no sítio ativo das nitrogenases.⁵³

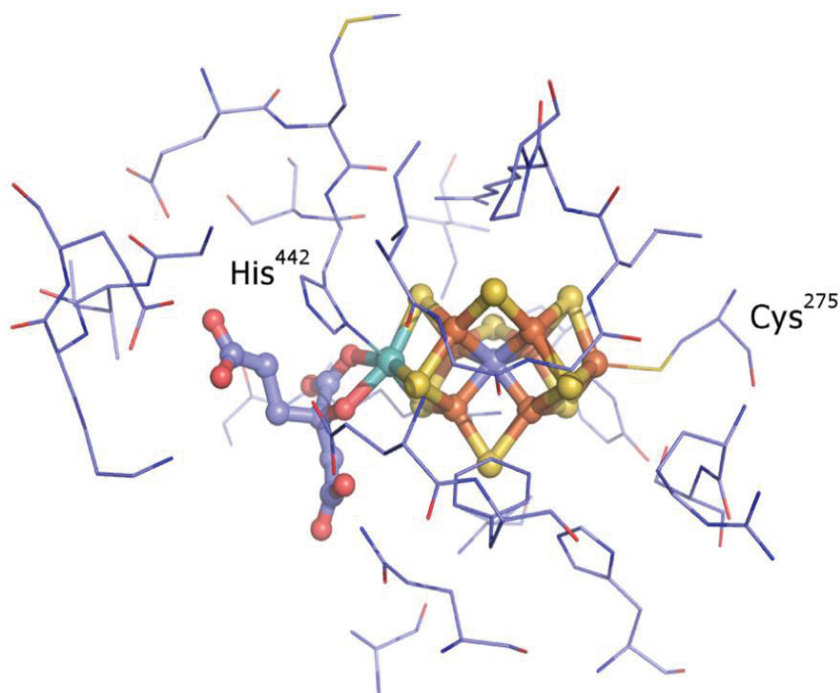
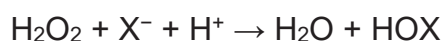


Figura 3. Representação de bolas e bastões criada a partir da estrutura de raios X da nitrogenase alternativa de vanádio com resolução de 5 Å, isolada de *A. vinelandii*.³ A esfera verde corresponde ao centro de vanádio(II), as esferas laranjas são correspondentes aos sete centros de ferro conectados entre si por pontes sulfeto (esferas amarelas). A esfera azul no centro constitui um ânion carbeto que se acredita fazer ponte entre seis dos átomos de Fe da estrutura e as demais esferas em azul os carbonos do R-homocitrato juntamente as esferas vermelhas que representam os oxigênios desse mesmo ligante.

1.4. Haloperoxidases dependentes de vanádio

As haloperoxidases são enzimas que catalisam a oxidação de haletos na presença de peróxido de hidrogênio, formando a espécie HOX (onde X = Cl⁻, Br⁻ e I⁻, Eq. 1), capaz de produzir derivados orgânicos halogenados.⁵⁵ Elas são classificadas de acordo com o haleto mais eletronegativo que são capazes de oxidar, sendo mais comuns as cloroperoxidases (V-ClPO, que podem catalisar a oxidação de cloreto, brometo e iodeto) e as bromoperoxidases (V-BrPO, que podem catalisar somente a oxidação de brometo e iodeto).



[Eq. 1]

Entre seus substratos presentes na natureza são encontrados compostos orgânicos halogenados que atuam como antibióticos, medicamentos ou moléculas sinalizadoras.^{56,57} Exemplos vão desde compostos fenólicos e alifáticos simples até alcalóides complexos policetídeos e oligopeptídeos.

A halogenação de moléculas pode impactar significativamente sua atividade e biodisponibilidade uma vez que a substituição de um hidrogênio por um haleto pode melhorar significativamente suas propriedades, incluindo solubilidade, polaridade, ponto de fusão, estabilidade, afinidade de ligação, seletividade para alvos biológicos e metabolismo. A estratégia da halogenação é empregada tanto pela natureza, quanto pelas indústrias no desenvolvimento de moléculas bioativas, uma vez que 27% das moléculas pequenas presentes em medicamentos e mais de 80% dos agroquímicos possuem halogênio.^{58,59} Até hoje, mais de 5.000 halometabólitos já foram identificados, sendo estes predominantemente metabólitos clorados e bromados. Embora mais raros, também foram encontrados aproximadamente 100 metabólitos iodados e cerca de 13 metabólitos fluorados naturais. Esta abundância de halometabólitos mostra uma vasta diversidade estrutural, consequência da grande variedade de enzimas com atividade para a halogenação.⁶⁰

O primeiro relato de uma haloperoxidase dependente de vanádio foi em 1984 e descrevia um novo tipo de enzimas oxidativas extraídas de algas marinhas do tipo *Ascophyllum nodosum* (Figura 4a).⁵⁵ Atualmente sabe-se que estas haloperoxidases são comuns em vários tipos de algas e tem sido detectadas também em fungos e líquens, como por exemplo a V-CIPO isolada do fungo *Curvularia Inaequalis*,⁵⁵ cujo sítio ativo é mostrado na Figura 4b. No estado nativo o átomo de vanádio encontra-se no centro de uma bipirâmide trigonal, com três átomos de oxigênio coordenados no plano equatorial, e com os ligantes axiais H₂O e uma histidina (His) coordenada pelo átomo de nitrogênio. As cargas negativas dos átomos de oxigênio equatoriais são compensadas por ligações de hidrogênio a vários aminoácidos da vizinhança, positivamente carregados e com carácter hidrofílico, os quais incluem lisina (Lys), serina (Ser), glicina (Gly) e arginina (Arg). O oxigênio do ligante H₂O axial também forma uma ligação de hidrogênio com o átomo de N da histidina distal.⁶¹

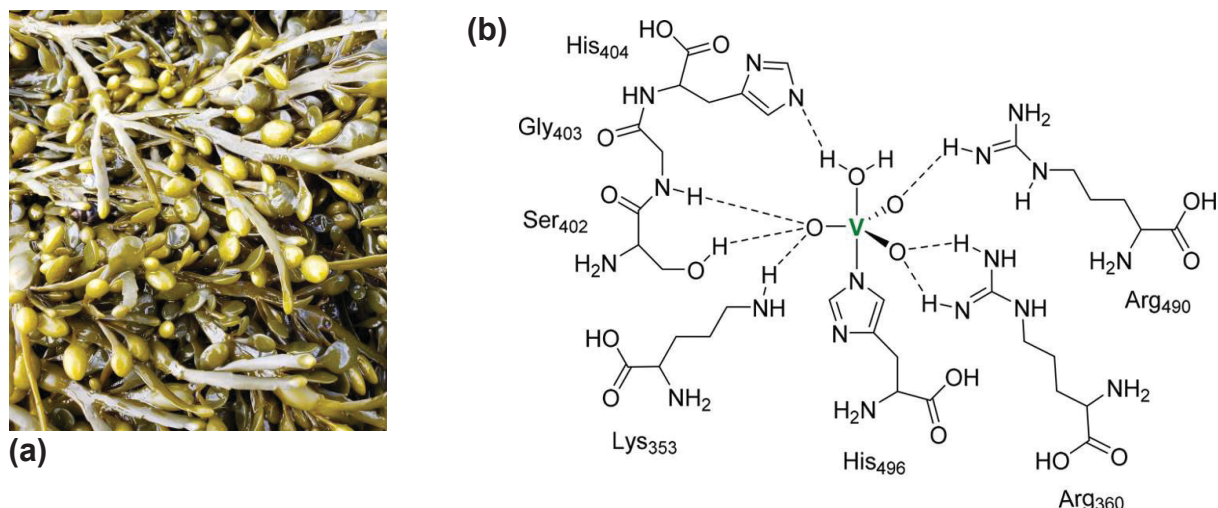


Figura 4. (a) Foto da alga *Ascophyllum nodosum* (Phaeophyceae, Fucales, Fucaceae). (b) Sítio ativo da haloperoxidase de vanádio (V-CIPO) isolada do fungo *C. inaequalis*, com as possíveis ligações de hidrogênio mostradas pelas linhas pontilhadas.⁴

Com relação a V-BrPO, seu sítio ativo mostra uma similaridade estrutural muito alta com o da V-CIPO, sendo estes quase sobreponíveis (Figura 5).⁶² A estrutura da V-BrPO tem uma segunda histidina próxima do centro metálico a qual, por meio de reações de protonação/desprotonação modifica as propriedades catalíticas da enzima. Outra diferença é o fato do aminoácido fenilalanina (Phe) ser encontrado exclusivamente na V-CIPO. Essa diferença nos aminoácidos pode ser a causa da diferença na atividade de oxidação observada, uma vez que as cadeias laterais hidrofóbicas de triptofano e fenilalanina na V-CIPO podem fornecer um ambiente estabilizador dos haletos e atuar como um ponto de ancoragem para esses íons. Também o resíduo serina (Ser), presente exclusivamente na V-CIPO do *Curvularia Inaequalis*, na proximidade do grupo prostético, é um possível estabilizador dos substratos.⁶³

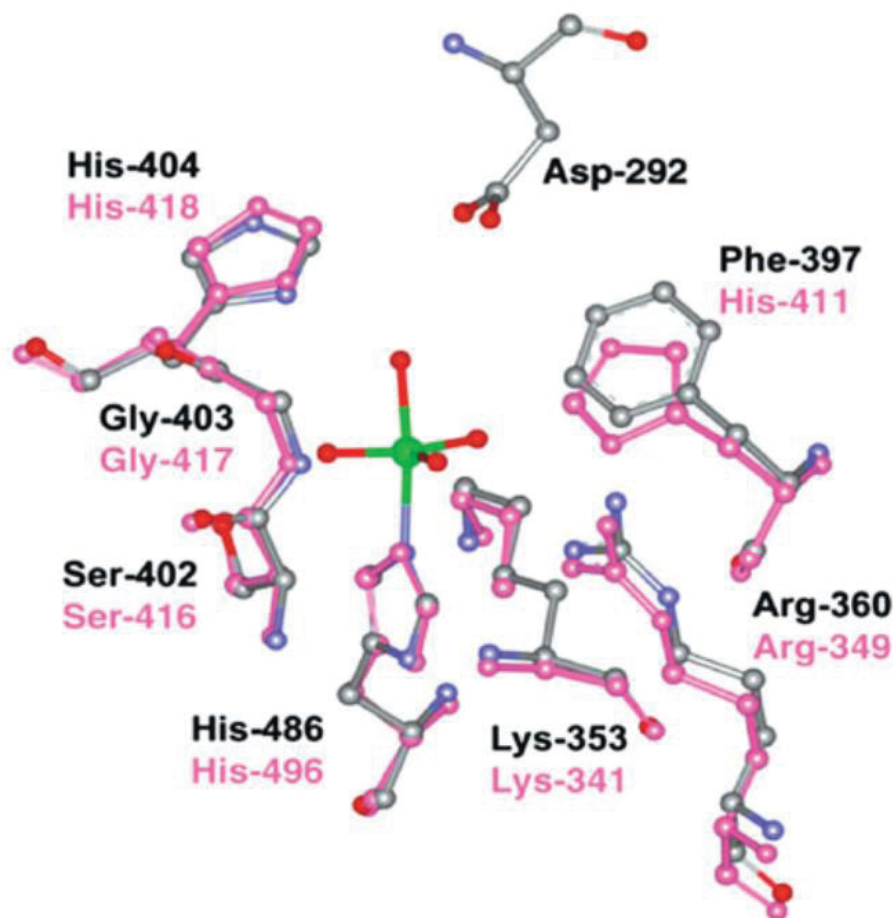


Figura 5. Sítios ativos da VCIPO de *C. inaequalis* (cinza) e VBrPO de *A. nodosum* (rosa) sobrepostos para demonstrar as geometrias semelhantes. Os rótulos (superior para VCIPO e inferior para VBrPO) são relativos aos resíduos de aminoácidos do sítio ativo das haloperoxidases correspondentes.⁵

Recentemente foi publicado um estudo sobre as mudanças no ambiente de coordenação do vanádio nas enzimas V-HPOs.⁶⁴ As enzimas cloroperoxidase e bromoperoxidase apresentam sequências e tamanhos de proteínas muito diferentes das demais haloperoxidases, porém em todas o ambiente de coordenação do vanádio é surpreendentemente constante. Para toda essa classe de enzimas, o ciclo catalítico leva a alterações na geometria de coordenação do centro metálico para acomodar o intermediário peroxovanadato(V) que apresenta uma geometria piramidal de base quadrada distorcida. Durante o ciclo catalítico, este intermediário transforma-se em um intermediário bipiramidal trigonal antes de perder o halogênio e formar um intermediário vanádio-proteína tetraédrico (Figura 7). A catálise seria facilitada pelo ambiente da segunda esfera de coordenação, que fornece prótons, e pelas mudanças

no ambiente de coordenação do vanádio(V) sendo este um diferencial dentre os processos catalisados por proteínas.⁶⁵

Uma propriedade geral das haloperoxidases de vanádio é o fato de o vanádio, na forma de oxidoânion, poder ser removido por adição de EDTA, em tampão citrato-fosfato em pH = 3,8, levando à inativação da enzima. A atividade enzimática pode, contudo, ser completamente restabelecida por adição de sais simples de vanadato,⁶⁶ mostrando que o vanádio possui um papel muito importante na atividade dessas enzimas.

Além dos haletos, as haloperoxidases podem oxidar ainda outros substratos como CN^- e SCN^- (Figura 6).⁶ O oxidante dessas reações é o peróxido de hidrogênio, H_2O_2 , presente nas águas marinhas em uma concentração que pode chegar a $0,25 \mu\text{mol L}^{-1}$. Em todas as reações a oxidação ocorre pelo envolvimento de dois elétrons.¹

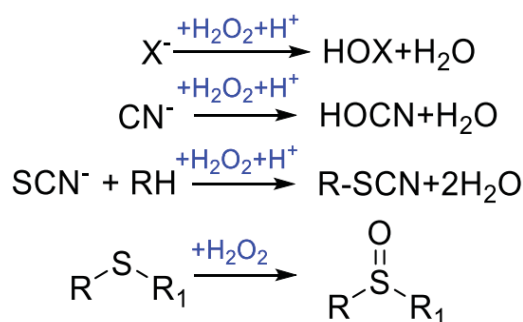


Figura 6. Reações catalisadas pelas haloperoxidases dependentes de vanádio.⁶

O ciclo catalítico proposto para a V-CIPO é mostrado na Figura 7. O vanádio presente no sítio ativo reage com o H_2O_2 formando o composto representado por **B** no ciclo e o primeiro produto do ciclo catalítico, a água. O peróxido liga-se por meio dos dois átomos de oxigênio ao átomo de vanádio. Assim, a geometria de coordenação em torno do átomo de vanádio passa a ser a de pirâmide tetragonal distorcida. A ligação do haleto (Cl^- , nesse caso) à enzima é então possível e após a subsequente reação com a água ocorre a liberação de HOCl no meio que promoverá a halogenação do substrato de interesse.⁶

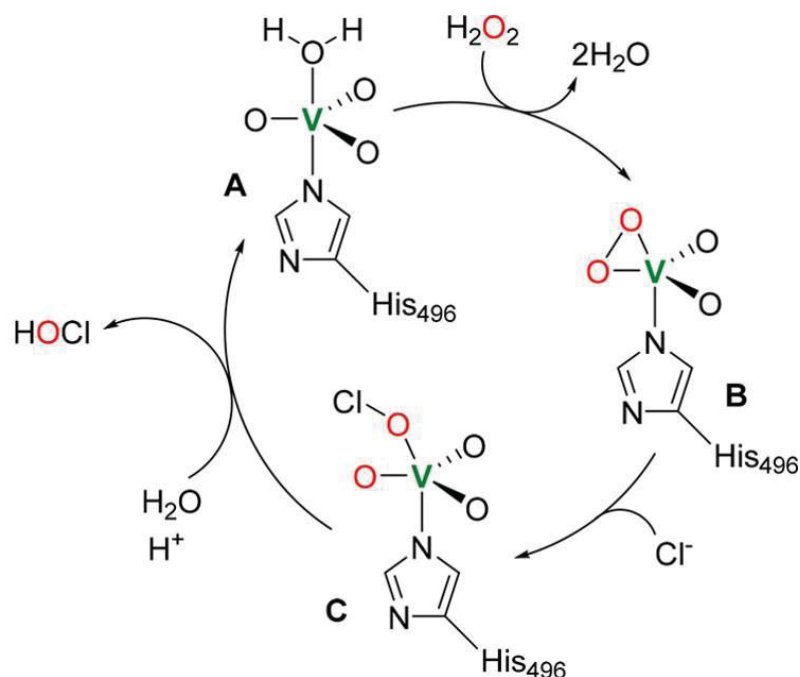
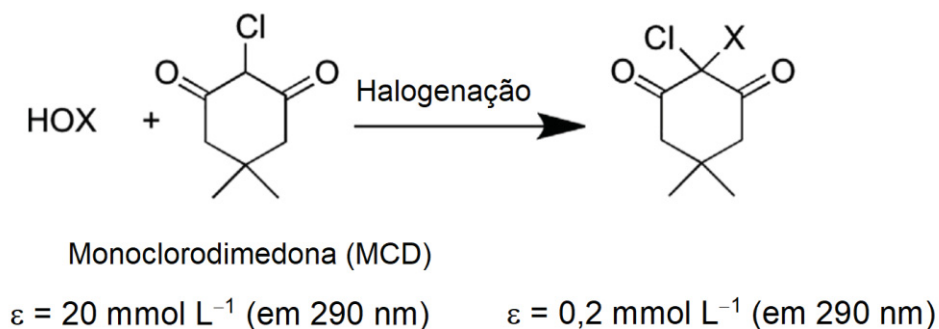


Figura 7. Ciclo catalítico proposto para a oxidação de Cl^- por peróxido de hidrogênio promovida pela V-CIPO.⁷

Inicialmente, foi proposto que o haleto se ligaria diretamente ao vanádio; todavia a obtenção da estrutura cristalina do intermediário peroxidovanadato, aliado ao fato de que a ligação halogênio-vanadato baixaria a sua nucleofilicidade, o que não é observado, inviabilizaram esta hipótese. Estudos espectroscópicos posteriores sugerem que o haleto se ligaria a um dos oxigênios do ligante peróxido.⁶⁷ Embora os parâmetros cinéticos sejam diferentes, os estudos cinéticos com os várias enzimas parecem apontar para um mecanismo semelhante nas reações de oxidação de cloreto e brometo catalisadas pelas cloroperoxidasas e bromoperoxidasas de vanádio.⁶² Uma característica interessante destas enzimas é a manutenção do estado de oxidação do vanádio durante todo o ciclo catalítico.

As haloperoxidasas dependentes de vanádio geralmente são obtidas através da extração dessas enzimas a partir das algas marrom e vermelha.⁶⁸ Para identificar e caracterizar as enzimas após serem isoladas é necessário um teste de atividade confiável. O ensaio classicamente utilizado é o da monoclorodimedona (2-cloro-5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona, MCD) pois este representa um substrato sintético similar ao do precursor natural da caldariomicina, o composto clorado isolado do fungo *Caldariomyces fumago*.⁶⁹



Esquema 1. Ensaio utilizando a monoclorodimedona (MCD) para determinar a atividade de haloperoxidasas dependentes de vanádio isoladas a partir das algas marrom e vermelha.¹⁶

O método é baseado na conversão da dicetona mono-halogenada MCD a um produto di-halogenado (Esquema 1). Essa reação pode ser monitorada espectrofotometricamente pela diminuição da absorvância em 290 nm ($\varepsilon = 20 \text{ mmol L}^{-1}$) no espectro de absorção UV-vis, sendo essa resposta diretamente proporcional à atividade. Porém, esse comportamento pode levar a respostas duvidosas em relação a atividade da enzima, sendo necessário outro ensaio para confirmar sua eficiência, como por exemplo, o substrato modelo vermelho de fenol,¹⁶ cuja reação e características serão abordadas na seção 4.2 desse documento.

1.5. Emprego de compostos de vanádio em catálise

O desenvolvimento de sistemas catalíticos baseados em óxidos de vanádio do tipo V_2O_5 e VO_x foi estimulado pela descoberta das haloperoxidasas dependentes de vanádio em algas marinhas,⁵⁵ a quase 30 anos.⁷⁰ Desde então, óxidos de vanádio, polioxovanadatos,⁷¹ óxidos mistos⁵¹ e compostos de coordenação de vanádio, tem sido elencados como catalisadores eficientes para uma grande variedade de processos de interesse biológico e industrial.⁷²

Os compostos de vanádio(V), apresentam uma grande capacidade de atuarem como ácidos de Lewis, tornando-os adequados para a ativação de oxidantes, como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Consequentemente, vários complexos de vanádio(V) foram relatados atuando como precursores catalíticos em várias reações de oxidação como reações de bromação, epoxidação de alcenos e álcoois alílicos, oxidação de

sulfetos a sulfóxidos e sulfonas, hidroxilação de alcanos e arenos, e oxidação de álcoois a aldeídos e cetonas.^{7,10,73}

Na sua grande maioria, as espécies ativas propostas para a promoção das reações de oxidação são complexos mononucleares de oxidoperoxidovanádio(V), estando alguns deles estruturalmente caracterizados. Em todos os casos, o peróxido está coordenado ao vanádio no modo bidentado (η^2) e localizado no plano equatorial em relação ao ligante óxido axial. Os complexos de vanádio(IV) também podem ser usados como precursores nestas reações de oxidação, pois na presença de excesso de peróxido, eles são prontamente convertidos em complexos de oxidoperoxidovanádio(V) e/ou oxidodiperoxidovanádio(V) (Figura 8).^{7,10,73}

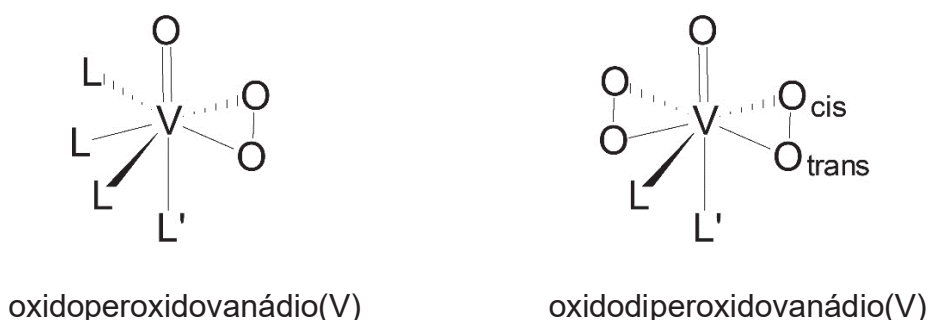


Figura 8. Geometria de coordenação dos complexos oxidoperoxidovanádio(V) e oxidodiperoxidovanádio(V).

O campo da catálise biomimética de compostos de vanádio vem se desenvolvendo visando não só a obtenção de compostos que apresentem eficácia similar as enzimas com custos mais baixos e mais atrativos a utilização industrial, mas também a expansão do escopo de substratos, o aumento da escala de reação e refinamento de seletividade e/ou especificidade dos sistemas catalíticos.

1.6. Compostos de vanádio como biomiméticos das haloperoxidases

A catálise biomimética é o planejamento e desenvolvimento de catalisadores sintéticos com inspiração em enzimas buscando como resposta uma boa afinidade ao substrato, aumento substancial da velocidade de reações e consequente grande eficiência.⁷⁴ A relevância do uso de catalisadores biomiméticos se torna ainda mais

evidente pelo custo elevado da produção das enzimas e por estas funcionarem muitas vezes em condições de reação bem específicas, sendo facilmente desnaturadas o que minimiza o potencial das enzimas frente ao uso laboratorial e industrial. Através do desenvolvimento de catalisadores biomiméticos busca-se ainda obter informações mecanísticas do funcionamento da enzima, determinar o papel do centro metálico específico no sítio ativo e o desenvolvimento de catalisadores melhores inspirados na natureza.⁷⁵

No que diz respeito à atividade de bromoperoxidase, complexos de vanádio(V) têm sido empregados como modelos funcionais e até mesmo estruturais do sítio ativo destas enzimas. A atividade destes compostos tem sido bem documentada para uma série de substratos orgânicos aromáticos como benzeno, trimetoxibenzeno, 2-hidroxibenzaldeído e fenol, entre outros.^{76,77}

Duas grandes classes de compostos inorgânicos têm sido utilizadas como modelos funcionais⁷⁸ das haloperoxidases de vanádio (V-HPOs): complexos com ligantes *N,O*-doadores (principalmente complexos com bases de Schiff) como por exemplo o $[V^VO(L)(OEt)(EtOH)]$ ($L = N$ -2-hidroxi-fenil-salicilidanimina, Figura 9a)⁸ e complexos com peroxidovanadato, sendo $[VO(O_2)Hheida]$ ($Hheida = N$ -(2-hidroxietil)iminodiacetato, Figura 9b) o mais estudado.⁹ Os diperoxidovanadatos também fazem parte dessa classe sendo o $[VO(O_2)(imi)]^-$ ($imi =$ imidazol, Figura 9c) um exemplo desses complexos.²⁴

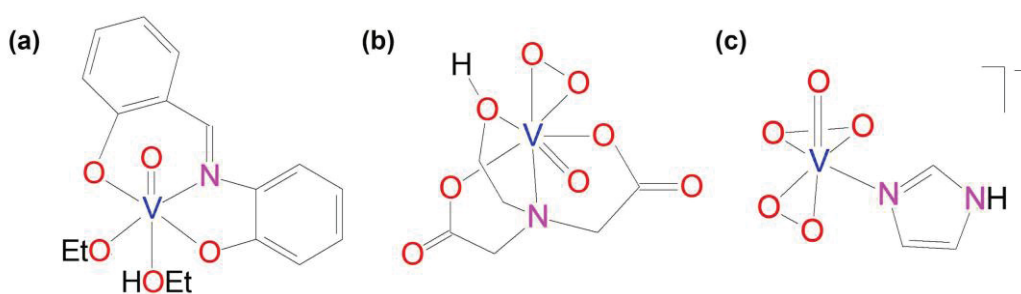


Figura 9. Estruturas dos compostos de vanádio: **(a)** $[VO(L)(OEt)(EtOH)]$ ($L = N$ -2-hidroxi-fenil-salicilidanimina), **(b)** $[VO(O_2)Hheida]$ ($Hheida = N$ -(2-hidroxietil)iminodiacetato) e **(c)** $[VO(O_2)(imi)]^-$ ($imi =$ imidazol).^{8,9}

Um complexo biomimético da VBrPO que foi já bem estudado é o complexo de oxidovanádio $[(HPS)V^VO(OEt)(EtOH)]$ (onde hps = hidroxifenilsalicilidenoamina - Figura 10).⁸ Os experimentos de bromação foram realizados utilizando uma solução

em dimetilformamida (dmf) do complexo como pré-catalisador, sendo que várias espécies de vanádio foram identificadas por espectroscopia de RMN de ^{51}V após a dissolução do complexo. Já na presença de H_2O_2 , um único complexo oxidoperoxidovanádio(V) $[(\text{HPS})\text{VO}(\text{O}_2)]^-$ foi formado. A adição subsequente de brometo ao meio leva a oxidação deste íon formando o ácido HOBr , que na presença de trimetoxibenzeno (TMB) forma o produto bromado 2-bromo-1,3,5-trimetoxibenzeno (TMBB). Essa reação de bromação torna-se catalítica quando adiciona-se ácido ao meio em pelo menos quantidades estequiométricas em relação ao H_2O_2 .

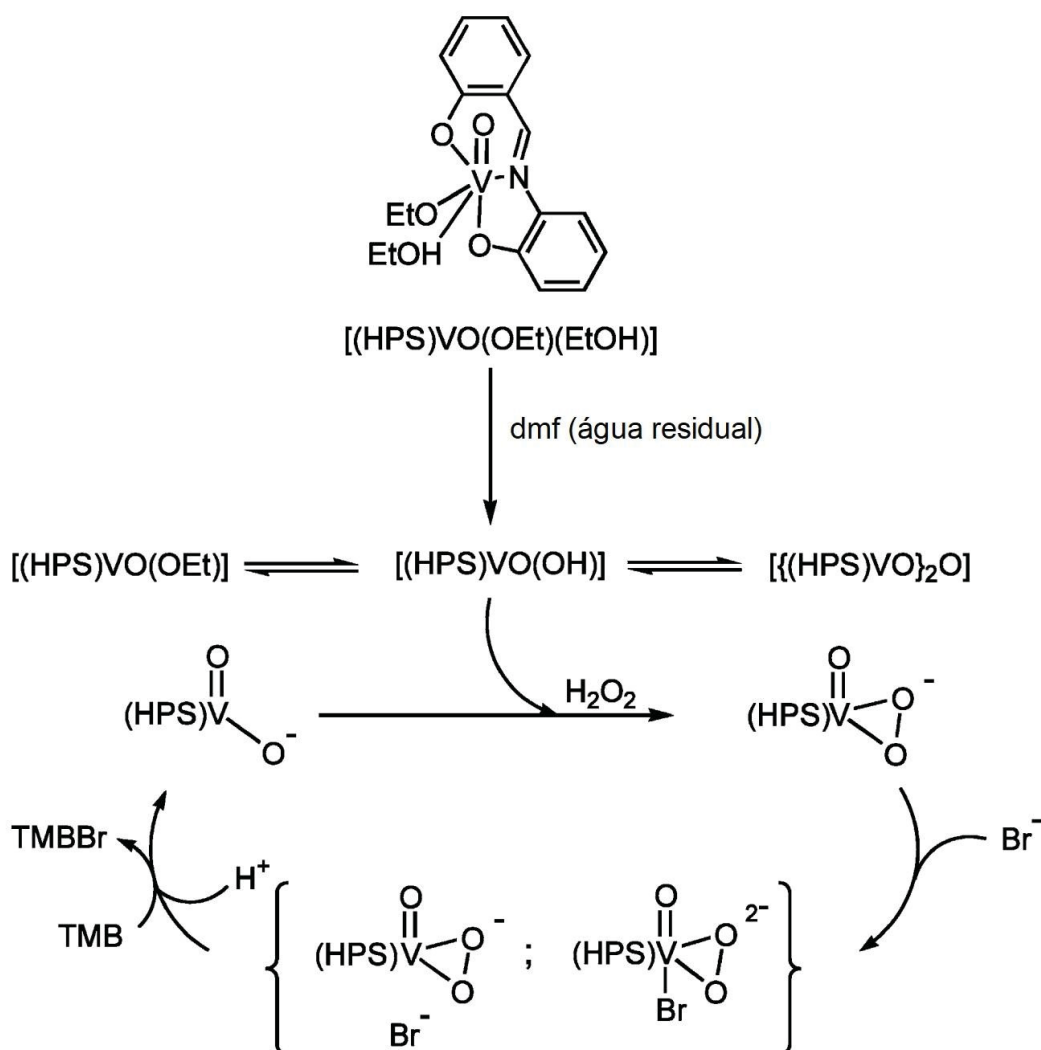


Figura 10. Mecanismo proposto para a bromação do trimetoxibenzeno (TMB) na presença de H_2O_2 catalisada por $[(\text{HPS})\text{VO}(\text{OEt})(\text{EtOH})]$.^{8,10}

Complexos de vanádio(IV) com ligantes derivados de aminoácidos,⁶⁴ imidazol,⁷⁹ escorpionato,⁶⁴ pirazoli⁸⁰ e bases de Schiff¹¹ também tem sido empregados em estudos de mimetização da atividade da bromoperoxidase. O uso de

tais ligantes também permite a obtenção de complexos que seriam modelos estruturais do sítio ativo das V-HPOs auxiliando na elucidação da relação entre ambiente de coordenação e atividade catalítica, além de apresentarem maior estabilidade e melhor solubilidade. A Figura 11 mostra o composto [VO(sal-cys)(phen)] utilizado nos estudos de bromação oxidativa, onde sal-cys é um ligante do tipo base de Schiff obtido a partir da reação entre L-cisteína e salicilaldeído e phen = 1,10-fenantrolina.¹¹

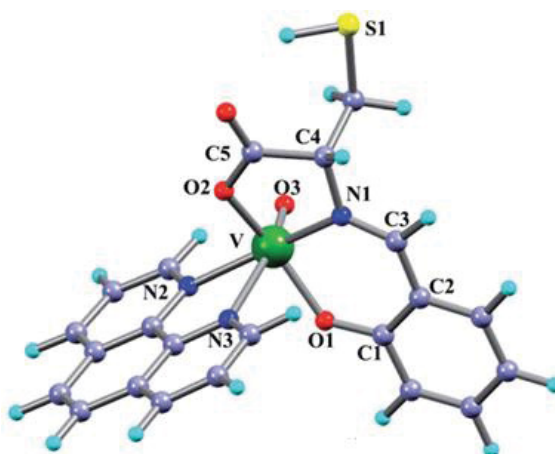


Figura 11. Representação da estrutura do composto [VO(sal-cys)(phen)].¹¹

O mecanismo de atividade catalítica proposto para [VO(sal-cys)(phen)] é mostrado na Figura 12. Durante o processo catalítico, o complexo que atua como catalisador (etapa **A**) é convertido em um intermediário peroxovanadato (etapa **C**) na presença de peróxido de hidrogênio e meio levemente ácido. Este intermediário, por sua vez, oxida o íon brometo (Br^-) no meio formando o íon bromônio (Br^+) que permanece no meio reacional como Br_3^- , Br_2 ou HOBr . O ataque de um brometo em um dos átomos do ligante peróxido (etapa **D**) e a captação de um H^+ de uma molécula de água do meio leva à geração de ácido hipobromoso (HOBr) (etapa **E**), seguida pela restauração do catalisador. O íon bromônio gerado *in situ* reage com substratos orgânicos aromáticos para formar derivados bromados correspondentes.¹¹

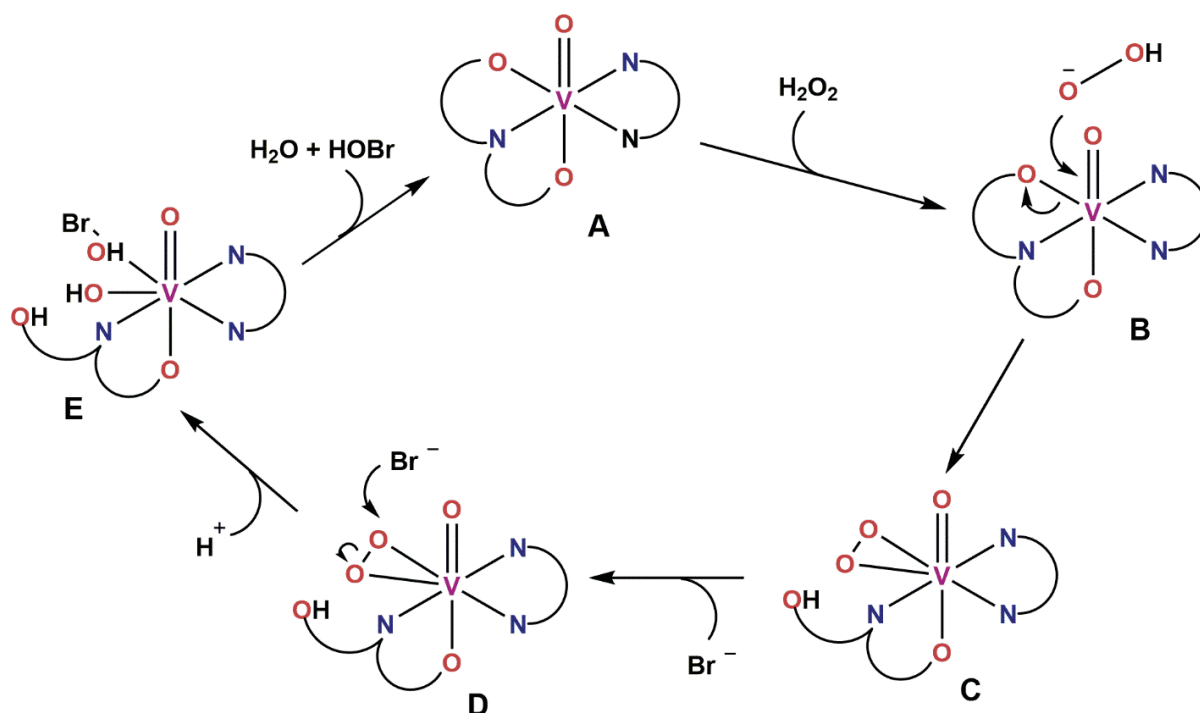


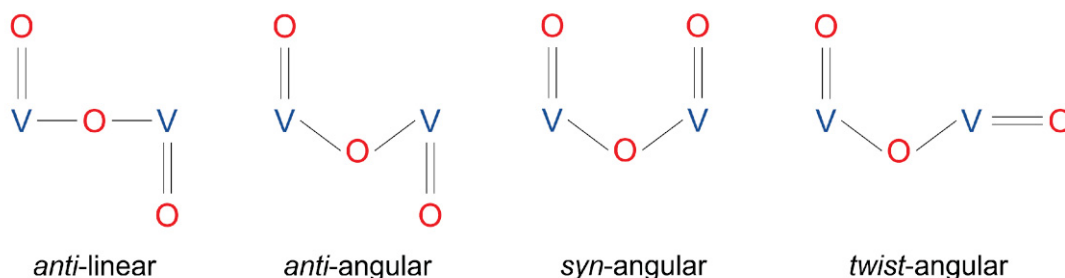
Figura 12. Representação esquemática do mecanismo proposto para a bromação catalítica utilizando o complexo $[VO(sal-cys)(phen)]$ como catalisador e o vermelho de fenol como substrato modelo.¹¹

Os exemplos de complexos binucleares que foram utilizados como biomiméticos das haloperoxidases são raros, especialmente no que diz respeito a utilização do vermelho de fenol como substrato modelo. Dentre esses poucos relatos podemos citar o composto $[(VO)_2(\mu^2-ox)(ox)_2(H_2O)_2] \cdot L \cdot H_2O$ (onde ox = oxalato e L = 1,4-bis((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metilbenzeno). O complexo apresenta o ligante oxalato em ponte e a atividade catalítica relatada pelos autores é similar à de complexos mononucleares, porém os autores não fazem nenhuma consideração sobre o mecanismo catalítico para o composto binuclear, fazendo uma proposta mecanística somente para complexos mononucleares.⁸¹

1.7. Oxidocompostos de vanádio contendo o fragmento $\{V_2O_3\}^{n+}$

Os complexos de vanádio polinucleares com ponte óxido, em especial contendo fragmento $\{V_2O_3\}^{n+}$, onde $n = 2-4$, tem atraído a atenção dos químicos de coordenação nos últimos anos, pois podem ser modelos para estudar o papel do vanádio em sistemas biológicos. A diversidade estrutural é o ponto de interesse

principal sobre esses sistemas, uma vez que essa classe de compostos pode adotar quatro configurações distintas. Essas configurações se diferem pelo arranjo entre o átomo de oxigênio em ponte e os oxigênios terminais ($V=O$), sendo elas: *anti-linear*, *anti-angular*, *syn-angular* e *twist-angular* (Esquema 2).¹⁷



Esquema 2. Representação dos arranjos do núcleo $\{(VO)_2(\mu-O)\}^{n+}$.¹⁷

Na primeira configuração (*anti-linear*) o ângulo $V-O-V$ é próximo de 180° e os grupos oxidovanádio estão na posição *trans* um em relação ao outro.^{82,83}

No segundo tipo (*anti-angular*) o ângulo $V-O-V$ se desvia significativamente de 180° , e os dois grupos terminais⁸⁴ estão praticamente transversais entre si. Estruturas do terceiro tipo (*syn-angular*) também possuem o ângulo $V-O-V$ menor que 180° , e os grupos oxidovanádio estão na posição *cis* entre si. No quarto tipo de estrutura, *twist-angular*, os oxigênios do grupo oxidovanádio estão em posições intermediárias entre os arranjos das configurações *syn* e *anti-angular*.¹⁷

Os complexos $[\{V^V OL\}_2 \mu-O]^{85}$ (L = amino-*bis*fenolato do tipo doador ONNO de fórmula $C_{34}H_{56}N_2O_2$) de configuração *twist-angular* (Figura 13) e o $[\{V^V OL\}_2 \mu-O]$ (L = amino-*bis*fenolato do tipo doador ONNO de fórmula $C_{36}H_{52}N_2O_2$) de configuração *anti-linear* são exemplos de complexos que possuem o fragmento $\{V_2O_3\}^{n+}$.¹² Estes compostos foram utilizados como catalisadores na bromação oxidativa do salicilaldeído na presença de H_2O_2 e $HClO_4$ (Esquema 3). Após a adição de ácido são observadas evidências da quebra do complexo levando a formação de espécies mononucleares protonadas. Os complexos se mostraram eficientes na catálise dessa reação produzindo o 5-bromo-salicilaldeído como o principal produto com a razão de mols de produto formado / mols de catalisador (denominada TON - turn over number) de 450 para ambos, possuindo um mecanismo de primeira ordem com relação ao complexo peroxidovanádio formado após a adição de $HClO_4$ ao meio.

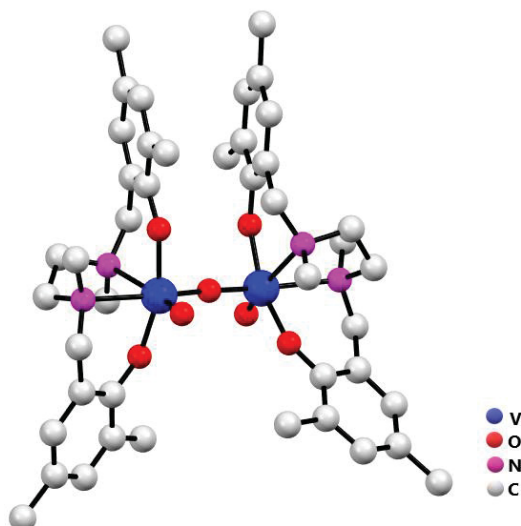


Figura 13. Representação da estrutura do complexo binuclear $[\{V^V OL\}_2 \mu-O]$ (L = amino-*bis*fenolato do tipo doador ONNO de fórmula $C_{34}H_{56}N_2O_2$).¹²



Esquema 3. Reação de bromação do salicilaldeído catalisada por $[\{V^V OL\}_2 \mu-O]$ (L = amino-*bis*fenolato do tipo doador ONNO de fórmula $C_{34}H_{56}N_2O_2$) na presença de H_2O_2 .¹²

Mais recentemente, o complexo $[\{V^VO(\text{Haeae-sal})\}_2 \mu-O]_2$ (onde Haeae-sal é um ligante de fórmula $C_{11}H_{16}N_2O_2$ formado pela condensação de 2-(2-aminoetilamino)etanol com salicilaldeído e 2-hidroxiacetofenona, Figura 14) também foi empregado como catalisador na bromação oxidativa do salicilaldeído e na oxidação do tioanisol na presença de H_2O_2 com porcentagens de conversão de 94% e 75% respectivamente, mimetizando eficientemente a atividade da bromoperoxidase dependente de vanádio. Esse composto também foi utilizado nessas reações de oxidação suportado no polímero poliestireno clorometilado resultando em porcentagens de conversão ainda maiores (99% para a bromação do salicilaldeído e

81% para a oxidação do tioanisol), sendo os catalisadores mais eficientes dos relatados até agora.¹³

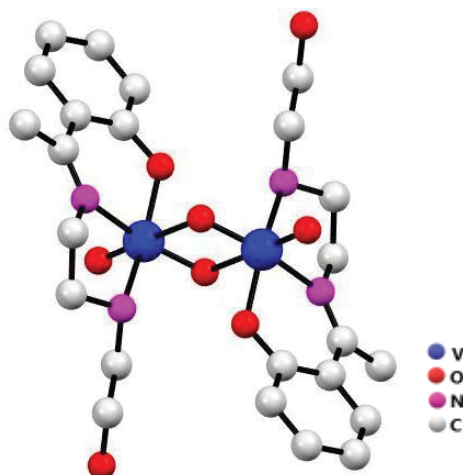


Figura 14. Representação da estrutura do complexo binuclear $[\{V^VO(Haeae-sal)\}\mu-O]_2$.¹³

Este trabalho pretende contribuir para a obtenção de oxidocomplexos de vanádio que catalisem a halogenação de compostos aromáticos através de metodologias simples e acessíveis. Sendo assim, realizar a síntese, caracterização e a utilização de compostos de vanádio como miméticos das haloperoxidases em reações de halogenação de substratos orgânicos aromáticos é uma estratégia relevante, que pode contribuir para o avanço desse campo de pesquisa.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos gerais

Desenvolver oxidocomplexos de vanádio e avaliar sua aplicação como miméticos das haloperoxidases dependentes de vanádio em reações de halogenação de substratos orgânicos modelo, buscando estabelecer correlações entre estrutura e atividade catalítica.

2.2. Objetivos específicos

i. Preparar oxidocomplexos de vanádio(IV), vanádio(V) ou de valência mista (IV/V) contendo ligantes carboxilatos;

ii. Caracterizar os compostos obtidos, no estado sólido e solução aquosa, por análise elementar, difratometria de raios X de monocristal e técnicas espectroscópicas: infravermelho (IV), espectroscopia eletrônica (UV-vis-NIR) e ressonância paramagnética eletrônica (RPE);

iii. Realizar cálculos mecânico-quânticos empregando a teoria do funcional de densidade (DFT) explorando aspectos estruturais e eletrônicos;

iv. Avaliar a atividade de bromoperoxidase dos compostos preparados empregando vermelho de fenol como substrato modelo da bromoperoxidase e o azul de timol como substrato modelo da iodoperoxidase;

v. Avaliar a atividade mimética de haloperoxidase em substratos orgânicos como a 8-hidroxiquinolina para produzir compostos orgânicos halogenados de interesse biológico.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Descrição da aparelhagem utilizada na caracterização estrutural e espectroscópica dos compostos sintetizados

As técnicas e análises foram realizadas na Universidade Federal do Paraná (UFPR), exceto quando citado.

3.1.1. Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (IV) na região de 400 a 4000 cm^{-1} foram registrados nos instrumentos BIORAD FTS 3500GX, Varian 640-IR ou Bruker Vertex 70, a partir de pastilhas de KBr com 32 varreduras e resolução de 4 ou 1 cm^{-1} . No preparo das pastilhas foram utilizadas aproximadamente 100 mg de KBr para cada 1 mg de amostra. A mistura foi macerada e prensada formando uma pastilha translúcida.

3.1.2. Análise elementar

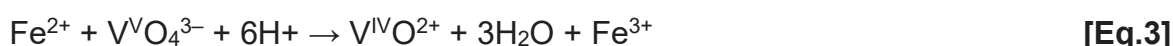
Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio (C, H, N) presentes em cada amostra foram analisadas em um analisador elementar Perkin Elmer modelo 2400 series II.

As dosagens de vanádio foram realizadas em um espectrômetro óptico de emissão atômica com plasma indutivamente acoplado (ICP-OES) da Perkin Elmer modelo Optima série 8300 com visão axial e radial no LAMAQ (Laboratório Multiusuários de Análise Química) da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR.

3.1.3. Determinação das porcentagens de vanádio por titulometria

As porcentagens de vanádio também foram determinadas por titulação redox, onde é possível diferenciar os estados de oxidação (IV) e (V), conforme método descrito na literatura.⁸⁶ A determinação do teor de vanádio(V) foi realizada utilizando o sulfato ferroso amoniacal $((\text{NH}_4)_2[\text{Fe}(\text{SO}_4)_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O})$, e para vanádio(IV) foi utilizado o

permanganato de potássio (KMnO_4), conforme representado nas equações 2 e 3. Ambos os procedimentos foram realizados em triplicata. O $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ e NH_4VO_3 foram utilizados como padrões de vanádio(IV) e vanádio(V), respectivamente. As amostras foram preparadas a partir de soluções em ácido sulfúrico ($1,0 \text{ mmol L}^{-1}$) a 80°C resfriadas a temperatura ambiente.



3.1.4. Ressonância paramagnética eletrônica (RPE)

Os espectros de Ressonância Paramagnética Eletrônica (RPE) foram registrados nas amostras sólidas pulverizadas ou em solução, a temperatura ambiente e a 77 K. O equipamento utilizado foi um espectrômetro Bruker EMX-micro operando em banda X (9,5 GHz). O tratamento dos dados de RPE e a simulação dos espectros foram realizados pelo Prof. Dr. Danilo Stinghen (DQUI-UEPG) e pelo Prof. Dr. Ronny Rocha Ribeiro (DQUI-UFPR) com o auxílio do programa EASYSpin desenvolvido para Matlab.⁸⁷

3.1.5. Ressonância magnética nuclear (RMN de ^1H)

As análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de hidrogênio (^1H) foram realizadas em um equipamento Bruker AVANCE 400 MHz operando a 9,4 T e equipado uma sonda de detecção multinuclear (5 mm). Os espectros foram registrados em dmso-D_6 e analisados com o programa MestreReNova versão 6.0.

3.1.6. Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta visível e infravermelho próximo (UV-Vis/NIR)

Os espectros eletrônicos UV-Vis/NIR foram adquiridos a temperatura ambiente em uma faixa de comprimento de onda de 190-1400 nm em um espectrofotômetro PerkinElmer LAMBDA 1050 UV-Vis/NIR equipado com três detectores de PMT/InGaAs/PbS empregando cubetas de quartzo de caminho óptico de 1,0 mm. Nos

estudos catalíticos acompanhados por UV-Vis foi utilizado o mesmo equipamento porém com leituras na faixa 325-750 nm empregando cubetas de quartzo de caminho óptico de 1,0 cm, utilizando-se o sistema de controle de temperatura. Os espectros UV-Vis no estado sólido foram obtidos a partir de emulsões dos compostos em óleo Nujol espalhadas entre lâminas de quartzo e no sólido macerado utilizando-se o módulo de refletância do equipamento.

3.1.7. Difratometria de raios X de monocristal (DRX-monocristal)

A análise por difração de raios X de monocristal (DRX-monocristal) foi realizada em um difratômetro Bruker modelo D8 Venture equipado com detector de área Photon 100 com tecnologia CMOS (Complementary metal oxide semiconductor), duas fontes de radiação monocromática de Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) e Cu-K α ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) e sistema de controle de temperatura na amostra (Kryoflex II). A coleta de dados e integração foram conduzidas utilizando o software APEX 3 da Bruker com a fonte de Mo-K α . As estruturas moleculares e cristalinas foram refinadas, pela Ma. Francielli Sousa Santana empregando-se os softwares WinGX e SHELXS,^{88,89} utilizando todas as reflexões. As figuras foram geradas com uso dos programas ORTEP 3 e Diamond 4.

3.1.8. Difratometria de raios X de pó (DRX de pó)

Os difratogramas de raios X pó foram obtidos em um equipamento Shimadzu XRD-6000 a 40 kV e corrente de 40 mA, usando uma fonte radiação de Cu K α ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$). Os experimentos foram realizados de 5 a 50° com velocidade de varredura de 0,02°s⁻¹ em 2 θ .

3.1.9. Cálculos Teóricos

Os cálculos teóricos foram realizados através da teoria do funcional de densidade (DFT), empregando funcional ω B97X-D⁹⁰ com a função de base def2TZVP,⁹¹ aplicando o modelo condutor contínuo polarizável (CPCM)^{92,93} para simular o meio aquoso.

O espectro eletrônico calculado e as atribuições das transições eletrônicas foram calculadas através da teoria do funcional da densidade dependente do tempo (TDDFT)⁹⁴ e incluíram 40 estados.

Todos os cálculos foram realizados usando o pacote de software Gaussian 16,⁹⁵ as figuras dos orbitais moleculares de fronteira e das densidades eletrônicas foram gerados com o Chemcraft 1.8.⁹⁶ As cargas atômicas foram calculadas usando a teoria QTAIM através do código Multiwfn.⁹⁷

Os componentes do tensor g e do acoplamento hiperfino (A) foram calculados por DFT para **I** e o mononuclear [VO(bpy)(ox)(H₂O)] relatado anteriormente,⁹⁸ para a comparação com os parâmetros experimentais dos espectros de RPE em solução. Os cálculos foram baseados nas estruturas moleculares otimizadas dos dois complexos no vácuo, e empregaram o software ORCA 5.0.1.⁹⁹ O funcional híbrido PBE0¹⁰⁰ e os conjuntos de bases Aug-cc-pVTZ-J¹⁰¹ foram usados para todos os átomos. A aproximação RIJCOSX¹⁰² foi aplicada com a grade padrão de precisão de integração conforme implementado no ORCA. Este protocolo computacional foi selecionado como um bom compromisso entre precisão e velocidade de cálculo.^{103,104}

3.2. Condições experimentais e generalidades

3.2.1. Purificação da água

As sínteses e operações experimentais apresentadas nesse trabalho foram conduzidas ao ar utilizando água deionizada ou ultrapura (Milli-Q, Millipore tipo 1 resistividade de 18,2 MΩ·cm a 25 °C).

3.2.2. Reagentes e solventes

Os solventes orgânicos empregados (etanol, dmso e dmf) apresentam grau espectroscópico e foram utilizados sem tratamento adicional. Todos os reagentes foram utilizados conforme recebidos do fabricante. A Tabela 1 lista a pureza e a procedência dos reagentes.

Tabela 1. Lista de reagentes utilizados neste trabalho e especificações do fabricante

Nome	Fórmula	Grau de pureza (%)	Fabricante
Sulfato de oxidovanádio(IV) dihidrato	$\text{VOSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	97,0	Aldrich
Bis(acetilacetato)-oxidovanádio(IV)	$\text{VO}(\text{acac})_2$	97,0	Alfa Aesar
2,2'-bipiridina	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$	99,0	Merck
Ácido oxálico	$\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	99,5	Vetec
Ácido <i>R,S</i> -málico	$\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_5$	99,0	Aldrich
Ácido cítrico	$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$	99,0	Aldrich
Vermelho de fenol	$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$	99,0	Aldrich
Dihidrogenofosfato de sódio	NaH_2PO_4	98,5	Synth
Hidrogenofosfato dissódico	Na_2HPO_4	-	Synth
Peróxido de hidrogênio	H_2O_2	35,0	Neon
Brometo de potássio	KBr	$\geq 99,0$	Neon
Iodeto de potássio	KI	$\geq 99,0$	Neon
Azul de timol	$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{S}$	97,0	Merck
8-hidroxiquinolina	$\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}$	95,0	Merck

3.3. Sínteses

3.3.1. Preparação do $[\text{V}^{\text{IV}}\text{O}(\text{acac})(\text{bpy})(\mu\text{-O})\text{V}^{\text{VO}}(\text{bpy})(\text{ox})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (I)

Uma solução de 0,27 g (1,02 mmol) de $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ (acac^{2-} = acetilacetato) em 30 mL de etanol/água (2:1) foi deixada sob agitação por 1 h. A esta solução foi adicionado 0,05 g (0,55 mmol) de ácido oxálico ($\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$, H_2ox) e 0,16 g (1,02 mmol) de 2,2'-bipiridina (bpy) na forma sólida. A seguir, o sistema permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente por 2 h, filtrado para remover impurezas e o líquido mãe verde escuro foi deixado em repouso sob a bancada. Após sete dias houve a formação de cristais verde-escuros que foram filtrados e secos ao ar (0,48 g ou 0,71 mmol), Produto I.

Rendimento total: 71% com base na formulação $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{V}_2$.

Solubilidade: os cristais de I foram solúveis em dmso e dmf.

3.3.2. Preparação do $[\text{VO}(\text{bpy})(\text{mal})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (II)

Em 20 mL de uma mistura etanol/água (1:1) foram dissolvidos 0,17 g (1,04 mmol) de $\text{VOSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ deixando sobre agitação magnética por 20 min. A esta solução adicionou-se 0,28 g (2,09 mmol) de ácido *R,S*-málico (H_2mal ; racêmico) solubilizado

em 20 mL de uma mistura etanol/água (1:1) permanecendo o sistema sob agitação magnética por mais 20 min. Foi então adicionado 1,0 mL de hidróxido de amônio 28% mudando a cor da solução de azul claro para azul escuro. Após 5 min foi adicionado 0,16 g (1,02 mmol) de 2,2'-bipiridina sólida. A mistura de reação teve seu pH ajustado para 3,0 com a adição de uma solução de HCl 0,1 mol L⁻¹, resultando em uma solução de cor verde escura. O sistema permaneceu em agitação por 1 h e depois desse período foi deixado a temperatura ambiente para evaporação lenta. Após 5 dias, foram obtidos cristais cinza escuros, que foram isolados da solução por filtração, lavados com 20 mL de água gelada e secos à temperatura ambiente (0,19 g; 0,51 mmol, produto II).

Rendimento total: 51% com base na formulação C₁₄H₁₄N₂O₇V.

Solubilidade: o produto II apresentou-se solúvel em água, dmso e dmf à temperatura ambiente.

3.3.3. Preparação do [VO(bpy)(cit)]·H₂O (III)

Em 20 mL de uma solução de etanol/H₂O (1:1) de VOSO₄·2H₂O (0,17 g; 1,02 mmol) foram adicionados 0,44 g (2,00 mmol) de ácido cítrico (H₃cit) dissolvidos em 10 mL de mistura etanol/H₂O (1:1). Em seguida adicionou-se 1 mL de solução de NH₄OH (28%) e a solução adquiriu a cor roxa. Após 2 min sob agitação, adicionou-se 0,16 g (1,02 mmol) de 2,2'-bipiridina sólida ao meio de reação. Quando a mistura de reação ficou novamente sem sólido em suspensão, adicionou-se uma solução de HCl 0,1 mol L⁻¹ gota a gota, até o pH do meio de reação ser igual a 3. Essa solução ficou sob agitação por mais uma hora e após esse período houve a formação de um sólido cinza claro que foi retirado da solução por filtração. A solução foi deixada a temperatura ambiente e após dois dias houve a formação de cristais cinza-azulados (m= 0,41 g, 0,93 mmol, produto III). O sólido cinza claro foi solubilizado em H₂O a 60 °C e após esse processo também resultou na formação de cristais cinza-azulados (m= 0,39 g, 0,87 mmol, produto III).

Rendimento total: 87% com base na formulação C₁₆H₁₈N₂O₁₀V.

Solubilidade: o produto III apresentou-se solúvel em água, etanol, dmso e dmf à temperatura ambiente.

3.4. Mimetização da atividade da enzima haloperoxidase empregando substratos modelo

3.4.1. Ensaios de bromação do vermelho de fenol a azul de bromofenol^{18, 80,105}

Os testes de atividade das reações de bromação foram realizados a temperatura constante ($30 \pm 0,5$ °C) na presença de H_2O_2 e KBr em tampão $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ (50 mmol L^{-1} , pH = 5,8). Uma alíquota de H_2O_2 a 35% (concentração final de $1,0 \text{ mol L}^{-1}$) foi adicionada a solução de dmsO/ H_2O (1:1 v/v) ou dmf/ H_2O (1:4 v/v) do catalisador, na quantidade desejada, seguido da adição de uma solução de KBr ($0,4 \text{ mol L}^{-1}$) e de vermelho de fenol (HPhR; $0,1 \text{ mmol}$). Durante o ensaio foi monitorado o aumento da absorvância a 592 nm (formação de azul de bromofenol; BrPhB) e diminuição da absorvância a 443 nm (consumo do vermelho de fenol).^{18,80} A reação controle da bromação oxidativa foi realizado nas mesmas condições (temperatura constante de $30 \pm 0,5$ °C e pH de 5,8) e concentrações do substrato, KBr e H_2O_2 usadas para os estudos com os compostos descritos, porém sem a adição dos oxidocomplexos de vanádio.

As soluções estoque preparadas para o ensaio foram: para o pré-catalisador [produto I] = $0,75 \text{ mmol L}^{-1}$ ou [produtos II e III] = $1,5 \text{ mmol L}^{-1}$, [vermelho de fenol] = $0,3 \text{ mmol L}^{-1}$, [KBr] = $2,4 \text{ mol L}^{-1}$ e [H_2O_2] = solução comercial 35%. Os volumes utilizados dessas soluções e as concentrações finais no meio de reação (volume final = 3 mL) estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Condições de realização do ensaio de bromação do vermelho de fenol a $30 \pm 0,5$ °C e pH = 5,8

Reagente	v (μL)	Concentração final (mol L^{-1})
Produtos I, II ou III	40 - 200	$0,2 - 1,0 \times 10^{-4}$
KBr	500	0,4
H_2O_2	285	1,0
Vermelho de fenol	1000	$1,0 \times 10^{-4}$

Determinação da constante de velocidade

A constante de velocidade de bromação utilizando os complexos de vanádio como candidatos a catalisador, foi obtida através método descrito na literatura.^{9,18,80} A velocidade dessa reação pode ser descrita pela equação:

$$v = \frac{d[\text{BrPhB}]}{dt} = \frac{1}{b} \frac{d(a)}{dt} = k[V]^\alpha [\text{Br}^-]^\beta [\text{HPhR}]^\gamma \quad \text{[Eq. 4]}$$

a partir da qual a equação " $\log(d[\text{BrPhB}]/dt) = \log k + \alpha \log [V] + \beta \log [\text{Br}^-] + \gamma \log [\text{HPhR}]$ " é obtida, correspondendo a " $-\log(d[\text{BrPhB}]/dt) = -\alpha \log [V] - b$ ($b = \log k + \beta \log [\text{Br}^-] + \gamma \log [\text{HPhR}]$)", onde k é a constante de velocidade de reação, $[V]$ as concentrações dos oxidocomplexos de vanádio expressos em concentração de vanádio e α , β e γ são as ordens de reação correspondentes.

De acordo com a lei de Lambert-Beer, $A = \varepsilon d c$ ou $dA/dt = \varepsilon d (d[\text{BrPhB}]/dt)$, onde A é o valor da absorvância em 592 nm; ε é o coeficiente de absorvidade molar (para o azul de bromofenol $\varepsilon = 14500 \text{ mol L}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ a 592 nm); d é o comprimento do caminho ótico da cubeta ($d = 1 \text{ cm}$). Os valores de absorvância foram traçados em relação ao tempo de reação, obtendo-se uma reta e a velocidade de reação (dA/dt) foi obtida a partir da inclinação desta linha. A constante de velocidade de reação (k) pode ser obtida a partir gráfico de $-\log(d[\text{BrPhB}]/dt)$ versus $-\log[V]$. Nesse experimento, as ordens de reação do Br^- e do vermelho de fenol (β e γ) são iguais a 1 de acordo com a literatura⁹ e as concentrações Br^- e HPhR são $0,4 \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, respectivamente.

3.4.2. Ensaio de iodação do azul de timol a diiodo-timol-sulfoftaleína

Os estudos da reação de iodação do azul de timol foram realizados a temperatura de $30 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ e na presença de H_2O_2 e KI em pH 4,0. Uma alíquota de H_2O_2 35% (concentração final de $3,0 \text{ mmol L}^{-1}$) foi adicionada a solução do complexo de vanádio na concentração de $3,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ (no solvente em que o composto é solúvel), seguido da adição de uma solução de KI em 6 concentrações diferentes (0,3; 0,6; 0,9; 1,2; 1,5 e $3,0 \text{ mmol L}^{-1}$) e do substrato azul de timol (TB) na concentração de $0,3 \text{ mmol L}^{-1}$. Quando necessário o pH do meio foi ajustado para 4,0 com ácido

acético. A cada 5 min uma alíquota de 1 mL do meio reacional teve seu pH ajustado para 8 pela adição de 2 mL de solução tampão de $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ (200 mmol L^{-1}). A formação do diiodo-timol-sulfoftaleína (TBI_2) foi monitorada pelo aumento da absorvância em 620 nm e a diminuição da banda em 441 nm, característica do azul de timol.¹⁹ O controle para a reação de iodação foi realizado nas mesmas condições e concentrações de substrato, KI e H_2O_2 , porém sem a adição do complexo de vanádio.

Na realização do ensaio foram utilizadas as seguintes soluções estoque: para o pré-catalisador [produtos II e III] = 1,0 mmol L^{-1} , [azul de timol] = 1,0 mmol L^{-1} , [KI] = 30 mmol L^{-1} e [H_2O_2] = 0,1 mol L^{-1} . Os volumes utilizados dessas soluções e as concentrações finais no meio de reação (volume final = 1 mL) estão descritos na Tabela 3. Após a adição de 2 mL de tampão $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ (200 mmol L^{-1}) as concentrações finais nas alíquotas analisadas mudam, conforme descrito na Tabela 3.

Tabela 3. Condições de realização do ensaio de bromação do vermelho de fenol a $30 \pm 0,5$ °C e pH = 8,0

Reagente	v (μL)	Concentração final antes da adição de tampão (mol L^{-1})	Concentração final após da adição de tampão* (mol L^{-1})
Produtos II ou III	30	$3,0 \times 10^{-5}$	$1,0 \times 10^{-5}$
KI	10-100	$0,3-3,0 \times 10^{-3}$	$0,1-1,0 \times 10^{-3}$
H_2O_2	30	$3,0 \times 10^{-3}$	$1,0 \times 10^{-3}$
Azul de timol	300	$0,3 \times 10^{-3}$	$0,1 \times 10^{-3}$

* adição de 2 mL de solução tampão $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ (200 mmol L^{-1}), pH = 8

Determinação das constantes cinéticas (Michaelis-Menten)

Os parâmetros de Michaelis-Menten foram determinados para a reação de iodação do azul de timol utilizando-se os valores de absorvância em 620 nm relativo a formação de diiodo-timol-sulfotaleína. Para a determinação dos parâmetros cinéticos, a velocidade inicial foi calculada considerando apenas os primeiros 30 min de reação, utilizando-se a inclinação da reta gerada com os dados do gráfico de absorvância em 620 nm x tempo (min) e aplicando-se a Lei de Lambert-Beer

($A = \varepsilon d c$ ou $dA/dt = \varepsilon d (d[\text{BrPhB}]/dt)$; A = valor da absorvância em 620 nm; $\varepsilon = 40,3 \text{ mmol L}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ a 620 nm para o diiodo-timol-sulfotaleína; $d = 1 \text{ cm}$). A partir desses dados experimentais, o gráfico de $v_0 \times [\text{KI}]$ foi construído e os ajustes não lineares por mínimos quadrados foram realizados empregando-se o programa Origin 2018 para a obtenção dos valores de v_{max} e K_M .

3.4.3. Ensaios de iodação da 8-hidroxiquinolina a iodoquinol

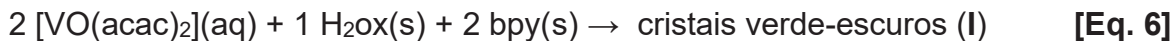
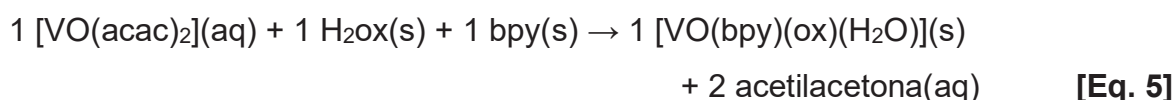
Foram realizados estudos preliminares da reação de iodação da 8-hidroxiquinolina utilizando a metodologia já descrita na literatura.¹⁰⁶ Em 5 mL de etanol foram dissolvidos 1,00 mmol de 8-hidroxiquinolina e 2,20 mmol de KI. O complexo de vanádio (0,05 mmol dos produtos **II** e **III**) foi adicionado na forma sólida a solução seguida da adição de 1,10 mmol de ácido acético glacial e 6,00 mmol de H_2O_2 (35%) à temperatura ambiente. O produto foi obtido na forma sólida devido à baixa solubilidade desse composto na mistura de reação. Esse foi filtrado e lavado com água e etanol e seco sob vácuo ($m = 0,254 \text{ g}$ utilizando o produto **II** como catalisador; $m = 0,238 \text{ g}$ utilizando o produto **III** como catalisador). O produto foi solubilizado em dmsO-D_6 e analisado por RMN de ^1H .

Rendimento total (com base na formulação $\text{C}_9\text{H}_5\text{I}_2\text{NO}$): 65,8% utilizando o produto **II** como catalisador e 61,7% utilizando o produto **III** como catalisador.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Síntese do $[V^{IV}O(acac)(bpy)(\mu-O)V^VO(bpy)(ox)] \cdot 2H_2O$ – Produto I

O produto I foi isolado na tentativa de se obter o complexo mononuclear $[VO(bpy)(ox)(H_2O)] \cdot C_2H_5OH$, descrito na literatura.⁹⁸ No entanto, a reação entre $[VO(acac)_2]$, ácido oxálico e 2,2'-bipiridina foi realizada com quantidades diferentes das relatadas para o mononuclear, sendo utilizada uma proporção de 2:1:2 (Eq. 6) desses reagentes, respectivamente, enquanto que o artigo utilizava a proporção 1:1:1 (Eq. 5). Após repouso da solução por 7 dias observou-se a formação de cristais verde-escuros (I) com 71% de rendimento, sendo este o único produto isolado da reação. A reação nas proporções utilizadas gerou reprodutivelmente um complexo binuclear de vanádio inédito na literatura.



4.1.1. Análise por difratometria por raios X de monocristal

A síntese de I já foi reproduzida várias vezes e diversos sistemas de cristalização e de recristalização foram testados, no entanto, embora os cristais verde-escuros sejam o único produto isolado desta síntese, estes tendem a ser geminados ou então a não possuir faces bem definidas. Várias tentativas de analisar o produto I por difratometria de raios X de monocristal foram realizadas, inclusive à baixa temperatura, porém não foi possível obter um conjunto de dados satisfatórios para permitir o refinamento completo da estrutura. O cristal que gerou o melhor conjunto de dados foi coletado à temperatura ambiente, aplicando-se ângulos de difração com valor mínimo inferior a 50° , e mesmo em alto ângulo, a amostra gerou sinais de difração pouco intensos.

Apesar da baixa qualidade dos dados, foi possível confirmar a formação de um complexo binuclear de vanádio heteroléptico contendo os ligantes oxalato, acetilacetonato e 2,2'-bipiridina. Na rede cristalina de I foram encontradas duas águas

de cristalização por complexo, resultando na formulação $[\text{VO}(\text{acac})(\text{bpy})(\mu\text{-O})\text{VO}(\text{bpy})(\text{ox})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (I). A Figura 15 apresenta o diagrama ORTEP desse produto e a Tabela 4 apresenta os principais dados de coleta e da tentativa de refinamento.

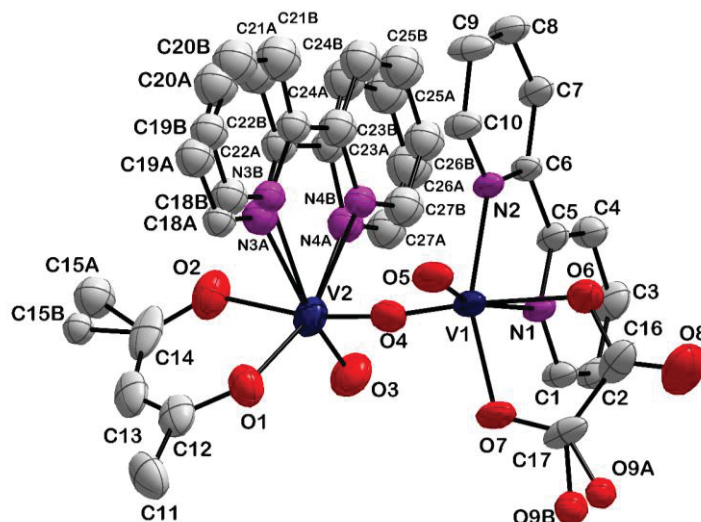


Figura 15. Representação ORTEP da estrutura de $[\text{VO}(\text{acac})(\text{bpy})(\mu\text{-O})\text{VO}(\text{bpy})(\text{ox})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (I), com o esquema de numeração dos átomos. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio das moléculas orgânicas foram removidos da representação. As elipsoides estão apresentadas com 30% de probabilidade.

Tabela 4. Dados cristalográficos e de refinamento para $[\text{VO}(\text{acac})(\text{bpy})(\mu\text{-O})\text{VO}(\text{bpy})(\text{ox})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (I)

	I
Fórmula empírica	$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{V}_2$
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, $I2/a$
$a/\text{\AA}$	13,0835(15)
$b/\text{\AA}$	16,348(2)
$c/\text{\AA}$	33,008(4)
$\alpha = \gamma / ^\circ$	90
$\beta / ^\circ$	99,623(4)
Volume/ $\text{\AA}^3$	6960,6(15)
Z	8
Faixa de coleta de dados (ângulo θ)/ $^\circ$	3,0 a 22,5
Número de reflexões coletadas	107185
Número de reflexões independentes	4537 [$R(\text{int}) = 0,146$]
R (dados observados)	$R_1 = 0,074$, $wR_2 = 0,233$
R total	$R_1 = 0,115$, $wR_2 = 0,262$
Maior densidade eletrônica residual no mapa de diferença (pico e buraco)/ $\text{e}\cdot\text{\AA}^{-3}$	0,58 e -0,35
Localização da densidade eletrônica residual	Próximo ao O(4)
$w = [\sigma^2(\text{Fo}^2) + (0.1726 \cdot P)^2]^{-1}$ onde $P = (\text{Fo}^2 + 2\text{Fc}^2)/3$	

A estrutura molecular de **I** consiste em dois centros metálicos hexacoordenados não equivalentes onde cada um deles está ligado um grupo óxido ($V=O$) terminal, uma 2,2'-bipiridina coordenada de forma bidentada através dos átomos de N dos anéis piridínicos e um grupo óxido em ponte. Cada centro metálico tem sua esfera de coordenação completada por um segundo ligante orgânico também na forma bidentada através de átomos de oxigênio, sendo em V(1) o grupo oxalato e em V(2) o acetilacetato.

O fragmento $\{V_2O_3\}$ está bem resolvido, mas vários átomos dos ligantes experimentam um alto grau de desordem que pode ser observado pelo tamanho das elipsóides (Figura 15). Entre eles destaca-se o ligante 2,2'-bipiridina coordenado ao V(2) e os átomos C(15) e O(9) dos ligantes acetilacetato e oxalato, respectivamente. Ainda não foi possível localizar os átomos de hidrogênio de uma das moléculas de água de cristalização. As interações intermoleculares detectáveis foram apenas as do tipo π - π intra- e intermolecular entre os anéis aromáticos das bpy (Figura 16), com distância entre as centróides de aproximadamente 3,782 Å (intramolecular) e 3,6 Å (intermolecular).

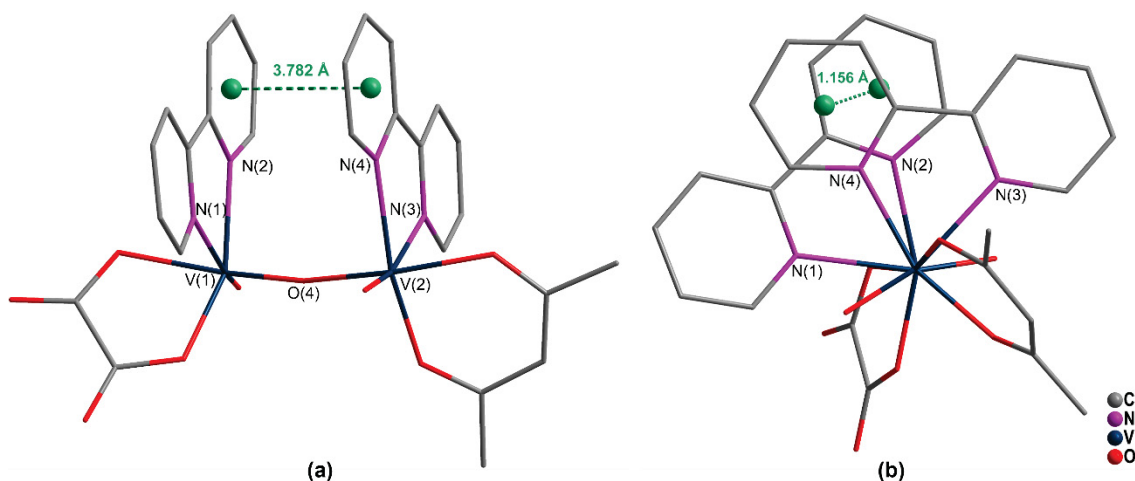


Figura 16. Interações de empilhamento intramoleculares π - π em **I**, mostrando (a) a distância entre as centróides do anel de uma vista frontal (b) o deslocamento dos anéis aromáticos de uma vista lateral. Os átomos de hidrogênio e moléculas de água foram omitidos para maior clareza. A figura foi feita no programa Mercury.

4.1.2. Modelagem molecular

Cálculos teóricos utilizando a Teoria do Funcional de Densidade (DFT) com o funcional ω B97XD e a base def2TZVP foram realizados visando complementar a caracterização estrutural de I e melhorar a compreensão da distribuição de cargas e de estados de oxidação dos centros de vanádio. As coordenadas cristalográficas disponíveis para o complexo isolado $[\text{VO}(\text{acac})(\text{bpy})(\mu\text{-O})\text{VO}(\text{bpy})(\text{ox})]$, desconsiderando as águas de cristalização, foram usadas como ponto de partida. Inicialmente foram calculadas as geometrias otimizadas de quatro variações possíveis da estrutura eletrônica, considerando o complexo isolado no vácuo e no meio aquoso: $\{\text{V}^{\text{IV}}\text{O}(\mu\text{-O})\text{V}^{\text{VO}}\}^{3+}$, $\{\text{V}^{\text{VO}}(\mu\text{-O})\text{V}^{\text{VO}}\}^{4+}$, $\{\text{V}^{\text{IV}}\text{O}(\mu\text{-O})\text{V}^{\text{IV}}\text{O}\}^{2+}$ e $\{\text{V}^{\text{IV}}\text{O}(\mu\text{-OH})\text{V}^{\text{IV}}\text{O}\}^{3+}$. A ausência de frequências negativas nas análises vibracionais confirmou que as estruturas otimizadas correspondiam à geometria de energia mínima.

A Tabela 5 apresenta uma comparação entre os comprimentos de ligação e ângulos selecionados dos dados experimentais, selecionando apenas os átomos não desordenados, e os obtidos pela otimização da geometria no meio aquoso. Os dados de otimização no vácuo se distanciaram muito dos obtidos por DRX-monocristal e estão apresentados na Tabela A1 do Anexo 1.

A geometria otimizada para a proposta de valência mista $\{\text{V}^{\text{IV}}\text{O}(\mu\text{-O})\text{V}^{\text{VO}}\}^{3+}$ em meio aquoso (Figura 17) reproduziu melhor os resultados experimentais do que as formas totalmente oxidada, $\{\text{V}^{\text{VO}}(\mu\text{-O})\text{V}^{\text{VO}}\}^{4+}$, e totalmente reduzida, $\{\text{V}^{\text{IV}}\text{O}(\mu\text{-O})\text{V}^{\text{IV}}\text{O}\}^{2+}$. Os parâmetros geométricos experimentais e os obtidos por DFT diferem, nessa proposta, por um erro médio 1,3% em comprimentos de ligação e 0,85% em ângulos nos dados referentes a esfera de coordenação do vanádio, enquanto os erros médios correspondentes, para as demais propostas com diferentes estruturas eletrônicas, variam de 2,72 a 3,20% nas distâncias de ligação, e de 2,38 a 6,90% nos ângulos de ligação (Tabela 5). As maiores discrepâncias entre os valores teórico e experimental encontram-se nas ligações que envolvem os átomos periféricos dos ligantes acac^- , ox^{2-} e da bpy coordenada ao V(2) e refletem a desordem observada na estrutura de raios X de monocristal.

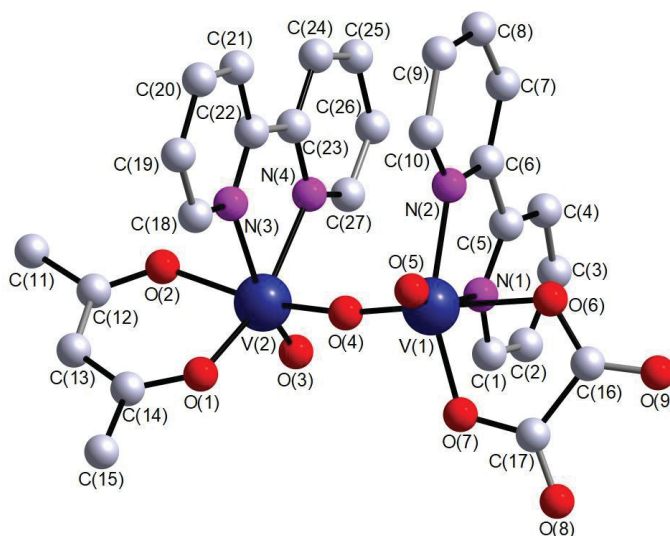


Figura 17. Estrutura otimizada de **I** usando DFT com funcional ω B97XD e a base def2TZVP. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.

Tabela 5. Comparação entre comprimentos de ligação e ângulos selecionados obtidos para **I** por DRX e através da otimização das geometrias em meio aquoso para as espécies propostas $\{V^{IV}O(\mu-O)\{V^{VO}\}^{3+}$, $\{V^{VO}(\mu-O)\{V^{VO}\}^{4+}$, $\{V^{IV}O(\mu-O)\{V^{IV}O\}^{2+}$ e $\{V^{IV}O(\mu-OH)\{V^{IV}O\}^{3+}$

Parâmetros geométricos	DRX	{(VO) ₂ (μ-O)} ⁿ⁺			{(VO) ₂ (μ-OH)} ³⁺
		V ^{IV} /V ^V	V ^V /V ^V	V ^{IV} V ^{IV}	V ^{IV} V ^{IV}
Comprimentos de ligação / Å (Valores calculados / Erro em % ^a)					
V(1)=O(5)	1,597	1,580/ 1,06	1,557/ 2,50	1,599/ 0,13	1,577/ 1,25
V(1)-N(2)	2,103	2,148/ 2,14	2,124/ 1,00	2,169/ 3,14	2,153/ 2,38
V(1)-μ-O(4)	1,707	1,667/ 2,34	1,788/ 4,75	1,735/ 1,64	1,907/ 11,72
V(1)-O(6)	2,073	2,068/ 0,24	1,970/ 4,97	2,090/ 0,82	1,998/ 3,62
V(2)=O(3)	1,594	1,580/ 0,88	1,559/ 2,20	1,607/ 0,82	1,581/ 0,82
V(2)-μ-O(4)	1,905	1,955/ 2,62	1,750 /8,14	1,788/ 6,14	1,937/ 1,68
V(2)-O(2)	2,011	2,005/ 0,30	2,013/ 0,10	2,106/ 4,72	2,020/ 0,45
V(2)-O(1)	1,946	1,979/ 1,70	1,878/ 3,49	2,042/ 4,93	2,006/ 3,08
V(1)···V(2)	3,591	3,603/ 0,33	3,532/ 1,64	3,515/ 2,12	3,717/ 3,51
Erro médio (%) / δ _R (%) ^b		1,29/ 1,56	3,20 / 3,95	2,72 / 3,38	3,17 / 4,51
Ângulos / ° (Valores calculados / Erro em % ^a)					
V(1)-μ-O(4)-V(2)	167,8	168,4/ 0,36	173,6/ 3,46	172,0/ 2,50	150,5/ 10,31
O(1)-V(2)=O(3)	104,9	105,8/ 0,86	103,4/ 1,43	106,6/ 1,62	109,2/ 4,10
O(1)-V(2)-μ-O(4)	88,1	87,5/ 0,68	97,2/ 10,33	89,7/ 1,82	83,5/ 5,22
μ-O(4)-V(1)=O(5)	103,9	105,2/ 1,25	101,8/ 2,02	105,0/ 1,06	96,8/ 6,83
μO(4)-V(1)-N(1)	84,43	83,7/ 0,86	80,9/ 4,18	81,1/ 3,94	84,1/ 0,39
O(3)-V(2)···V(1) O(5)	158,3	156,6/ 1,07	126,7/ 19,96	163,6/ 3,35	142,6/ 9,92
Erro médio (%) / δ _A (%) ^c		0,85/ 0,89	6,90/ 9,49	2,38/ 2,58	6,13/ 7,02

^a Erro relativo em porcentagem a partir dos dados de DRX.

$$^b \text{ Desvio relativo ao quadrado nos comprimentos de ligação}^{107} \delta_R = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{(R_i^{calc} - R_i^{exper})^2}{(R_i^{exper})^2}}$$

$$^c \text{ Desvio relativo ao quadrado nos ângulos}^{107} \delta_A = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{(\hat{Angulo}_i^{calc} - \hat{Angulo}_i^{exper})^2}{(\hat{Angulo}_i^{exper})^2}}$$

Uma análise detalhada dos dados de DRX mostrou que não seria possível descartar a possibilidade de formação do complexo binuclear de vanádio(IV) $[\{V^{IV}O(acac)(bpy)\}(\mu-OH)\{V^{IV}O(bpy)(ox)\}]\cdot 2H_2O$, análogo ao complexo de valência mista inicialmente proposto, devido à dificuldade em localizar os átomos de hidrogênio pela análise de Fourier no mapa de densidade eletrônica. No entanto para esta variação contendo o fragmento $\{V^{IV}O(\mu-OH)V^{IV}O\}^{3+}$, os parâmetros geométricos obtidos pelo cálculo DFT apontaram para uma maior diferença em relação aos dados experimentais, chegando a divergências de aproximadamente 10% para os ângulos V–O–V e de torção (Tabela 5). Como observado, os comprimentos de ligação V–(μ -O) aumentam de 1,707 (5) e 1,905 (5) Å para 1,851 e 2,104 Å, respectivamente, e a distância V...V aumenta de 3,591 para 3,849 Å. Além disso, o ângulo V–O–V mudou de 167,8 para 153,3° e o ângulo de torção dos grupos oxidovanádio O(3)–V(2)...V(1)–O(5) mudou de 158,3 para 140,4°.

Considerando então a formulação $[V^{IV}O(acac)(bpy)(\mu-O)V^{IV}O(bpy)(ox)]\cdot 2H_2O$ para **I**, os ângulos e comprimentos de ligação são similares aos já relatados para complexos binucleares de vanádio de valência mista com ponte oxo. O comprimento das ligações V–O varia de V=O (1,59 Å) < V– μ O (1,70 e 1,90 Å) < V–O_(ligante) (1,94 e 2,01 Å), comportamento também observado para outros complexos binucleares estruturalmente semelhantes.¹⁴ A distância V–N (2,2'-bipiridina) média é de 2,10 Å sendo bastante próximas das observadas para outros complexos similares.^{84,15,108}

A geometria em torno dos centros de vanádio é octaédrica distorcida, como indicado pelos ângulos axiais O(4)–V(1)–O(6) de 163,37° e O(4)–V(2)–O(2) de 162,10°. Os ângulos que determinam o plano equatorial dos centros metálicos também evidenciam essa geometria apresentando valores superiores ou inferiores a 90°. Os átomos de nitrogênio dos ligantes 2,2'-bipiridina (N(1) para V(1) e N(3) para V(2)) estão *trans* aos oxigênios dos oxidovanádio (O(5) e O(3), respectivamente, enquanto que os anéis quelatos formados pelos ligantes O,O-doadores estão *cis* em relação aos ligantes bpy. Os centros de vanádio desviam dos planos equatoriais formados pelos átomos O(4), N(2), O(6), O(7) para V(1) e O(4), N(4), O(1), O(2) para V(2), por 0,29 e 0,31 Å (Figura 18).

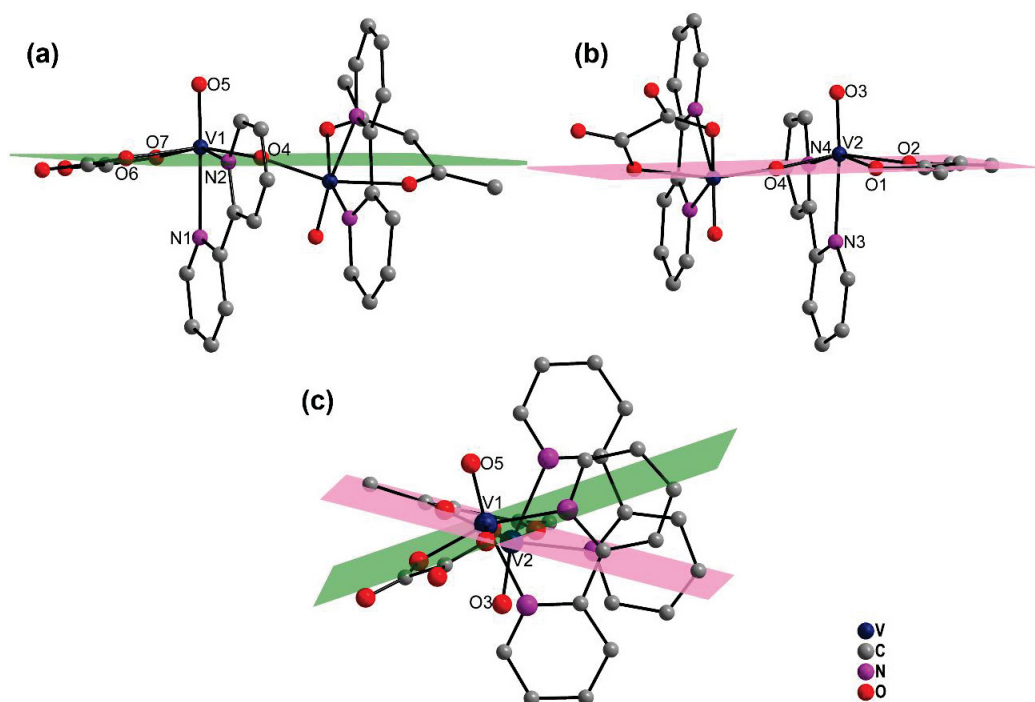


Figura 18. Representação dos planos formados pelos ligantes equatoriais para **(a)** V1 e **(b)** V2 em I. **(c)** Relação entre os planos equatoriais. A figura foi feita no programa Mercury.

4.1.3. Análise estrutural e da distribuição de cargas do fragmento $\{V_2O_3\}^{3+}$

Em oxidocompostos de vanádio binucleares com ponte óxido, o fragmento $\{(VO)_2(\mu-O)\}^{3+}$ ou $\{V_2O_3\}^{3+}$ é de bastante interesse pois esses complexos podem ser considerados modelos estruturais e funcionais,^{7,109} de metaloproteínas envolvidas no transporte e metabolismo de oxigênio.^{83,84} Outro ponto de interesse é a estrutura eletrônica dos centros de vanádio que possuem uma configuração $3d^0-3d^1$ ($S = 1/2$), onde o elétron desemparelhado pode estar localizado em um dos centros metálicos ou estar deslocalizado entre os dois centros de vanádio.

A geometria do fragmento $\{(VO)_2(\mu-O)\}^{3+}$ é um dos fatores determinantes neste comportamento, sendo que a literatura relata uma variação significativa no seu arranjo espacial, com ângulos V–O–V variando de 113° (angular) a 180° (linear).¹¹⁰ Em I, o ângulo V–O–V (Figura 19a) é de $167,8^\circ$ ($168,4^\circ$ na estrutura otimizada por DFT), e os grupos oxidovanádio terminais (V=O) estão dispostos na posição *trans* um em relação ao outro, com ângulo de torção de $156,6^\circ$, formando um arranjo *anti*-angular. Esses

valores estão dentro da faixa relatada para outros complexos de vanádio de valência mista com ponte óxido, de 148-170° (ângulo V–O–V) e 142-179° (ângulo de torção).

Compostos já relatados com esse arranjo podem apresentar o elétron desemparelhado localizado predominantemente no V^{IV} ou deslocalizado entre os dois centros metálicos, dependendo das propriedades dos átomos doadores dos ligantes equatoriais.^{14,111}

Segundo Bazhina,¹⁷ quando o ângulo V–O–V é próximo de 180°, os orbitais d_{xy} dos dois centros de vanádio possuem uma boa sobreposição com o orbital p_x do oxigênio em ponte, resultando na deslocalização do elétron desemparelhado entre os centros metálicos (Figura 19b). A medida em que o ângulo V–O–V diminui, a sobreposição se torna menos eficiente e o elétron tende a permanecer localizado no orbital d_{xy} do vanádio(IV). Se a deslocalização irá ocorrer ou não dependerá do ângulo de torção entre os grupos oxidovanádio e da capacidade π -doadora dos ligantes equatoriais. Por exemplo, a magnitude do acoplamento de troca diminui abruptamente quando ligantes π -doadores fortes, como o fenolato, ocupam as posições equatoriais, favorecendo a localização do elétron desemparelhado no V^{IV} .

No caso de I, o forte caráter π -doador do ligante ox^{2-} parece estabilizar o íon V^V (o qual se torna umceptor mais pobre) enquanto a natureza π -aceptora dos ligantes bpy e $acac^-$ contribui para um caráter doador inferior do centro de V^{IV} . Isso aumenta a barreira à deslocalização de elétrons,¹⁴ levando a uma estrutura eletrônica predominantemente localizada (Classe I de acordo com a classificação de Robin-Day).¹¹²

Uma metodologia que vem sendo aplicada para estimar o estado de oxidação dos centros de vanádio em complexos polinucleares é a somatória da valência de ligação SVL (do inglês BVS – *Bond Valence Sum*).¹¹³ As equações 7 e 8 resumem o cálculo empregado nesse método clássico da química de coordenação.

$$\sum_j v_{ij} = V_i \quad [\text{Eq. 7}]$$

$$\text{onde: } v_{ij} = \exp \exp [(R_{ij} - d_{ij})/b] \quad [\text{Eq. 8}]$$

Na Equação 7, a soma da valência da ligação envolvendo dois átomos i e j ($\sum_j v_{ij}$) é igual a uma valência calculada (V_i) para o átomo i de interesse, neste caso o centro metálico. Na Equação 8, b é uma constante empírica (“universal”) igual a 0,37 Å, d_{ij} são os comprimentos de ligação experimentais (Tabela 6) e R_{ij} é o parâmetro de

valência de ligação, que muda de acordo com o estado de oxidação ($V^{IV} = 1,784$ e $V^V = 1,803$).¹¹⁴

Tabela 6. Comprimentos de ligação experimentais (d_{ij} , Å) empregados nos cálculos da somatória da valência de ligação (SVL)

V(1)–O(5)	1,597(4)	V(2)–O(3)	1,594(5)
V(1)–O(4)	1,707(4)	V(2)–O(4)	1,905(5)
V(1)–O(6)	2,073(5)	V(2)–O(1)	1,946(5)
V(1)–O(7)	1,943(4)	V(2)–O(2)	2,011(6)
V(1)–N(1)	2,280(5)	V(2)–N(3)	2,446(18)
V(1)–N(2)	2,103(4)	V(2)–N(4)	2,286(18)

Utilizando-se os comprimentos de ligação experimentais obtidos por análise de difração de raios X da Tabela 6 e as Equações 7 e 8 são encontrados os valores de SVL listados na Tabela 7. O valor V_i calculado que mais se aproxima da valência assumida para o parâmetro de valência de ligação (R_{ij}) indica a carga no átomo central, sendo portanto as valências calculadas de 4,93 para V(1) e 4,00 para V(2).

Tabela 7. Somatória da valência de ligação (SVL) para o complexo I

Centro de vanádio (DRX)	Calculado para V^V ($R_{ij} = 1,803$)	Calculado para V^{IV} ($R_{ij} = 1,784$)
V(1)	4,93	4,68
V(2)	4,21	4,00

Também, considerando os cálculos de otimização de geometria por DFT realizados para I, a energia mínima é encontrada quando a multiplicidade de spin é 2, apontando para um único elétron desemparelhado ($S = 1/2$) num sistema de vanádio(IV/ V). O mapa de diferença de população de densidade de spin calculado ($\alpha - \beta$) (Figura 19a) e os orbitais gerados a partir da abordagem irrestrita $\omega B97X-D$ descrevem o elétron desemparelhado predominantemente localizado no orbital d_{xy} do V(2) (Figura 19d).

As distancias de ligação V- μ -O também sugerem a localização do elétron desemparelhado.¹⁴ Considerando o raio iônico menor do V^V em comparação ao do

V^{IV} , a distância V(1)–O(4) (1,707 Å) indica que este provavelmente é um centro de vanádio(V) e a V(2)–O(4) (1,905 Å) aponta para um centro de vanádio(IV), indicando cargas localizadas no estado sólido. Outro fator considerado para a localização do elétron desemparelhado é a simetria na molécula. Outras estruturas já relatadas e cálculos computacionais¹¹⁵ indicam que moléculas assimétricas, como no caso do produto **I**, tendem a localizar o elétron no vanádio(IV).

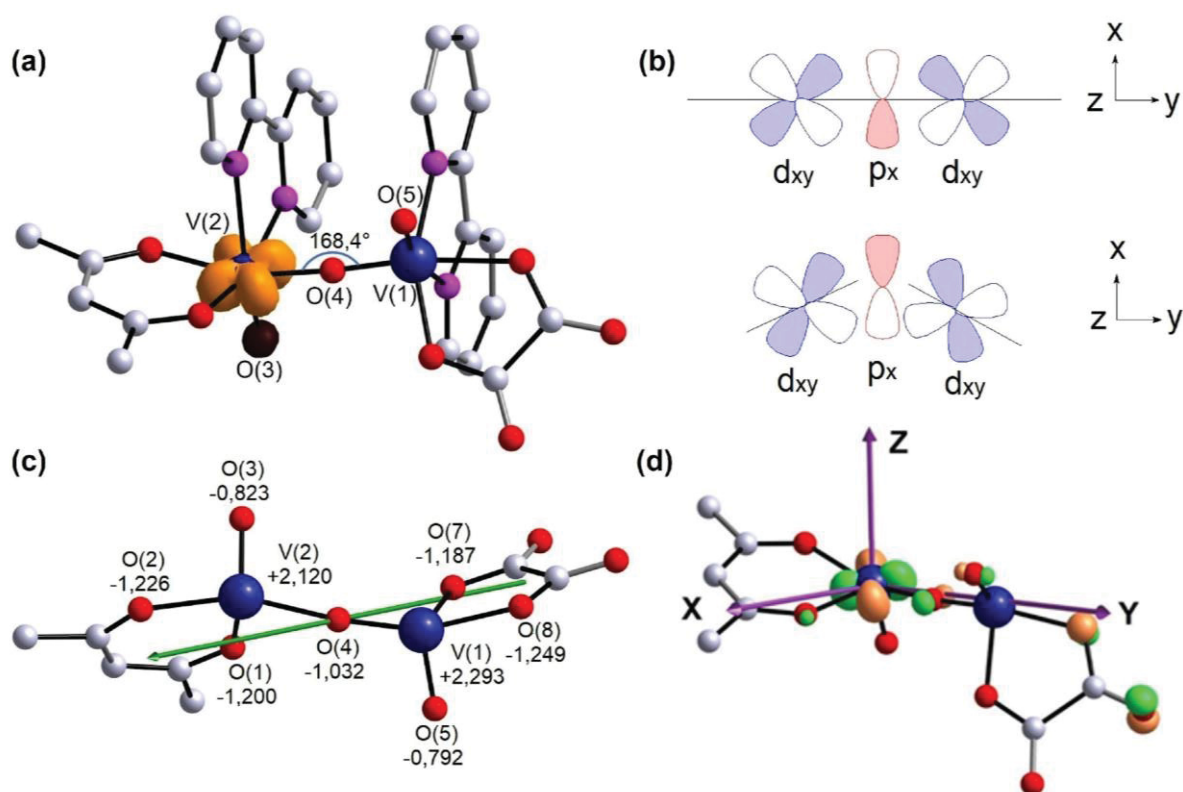


Figura 19. (a) Estrutura de **I** evidenciando o ângulo V–O–V (168,4°) e a configuração *anti*-angular, mostrando o mapa de diferença de densidade de spin calculado ($\alpha - \beta$) localizado no centro de V(2). (b) Representação esquemática da sobreposição dos orbitais d_{xy} dos centros de vanádio e o p_x do ligante μ -O para as configurações *anti*-linear (acima) e *anti*-angular (abaixo).¹⁴ (c) Fragmento $\{V_2O_3\}$ evidenciando os ligantes no plano equatorial de **I** e as cargas de Müliken em unidades atômicas (1 u.a. = $1,609217 \times 10^{-19}$ C), a seta verde representa o momento de dipolo elétrico de **I**, de δ^- a δ^+ . (d) Representação do HOMO–3 destacando a sobreposição envolvendo os orbitais d_{xy} do V(2) e p_x de O(4). Todas as figuras da estrutura foram geradas a partir da geometria otimizada por DFT.

As cargas de Bader não estão distribuídas igualmente para os centros de vanádio sendo seus valores de +2,120 e +2,293 u.a consideravelmente menores do

que as cargas formais 4+ e 5+, o que está de acordo com a doação de carga dos ligantes para os metais. A diferença entre os valores das cargas se deve a localização do elétron 3d¹ em V(2) que se encontra coordenado ao acetilacetonato (Figura 19c). As cargas calculadas para os oxigênios dos grupos oxidovanádio (-0,823 O (3) e -0,792 O (5) u.a.) são significativamente menos negativas do que 2-, enquanto a carga para o oxigênio em ponte (-1,032 O (4) u.a.) é mais negativa do que 1-, o que pode ser atribuído a deslocalização da densidade eletrônica destes átomos para os centros de vanádio. O vetor momento de dipolo elétrico calculado para **I** foi de 26,1 D e tem origem na assimetria do complexo (Figura 19c). As cargas dos ligantes acetilacetonato (1-) e oxalato (2-) também são diferentes, fazendo com que se tenha regiões na molécula com densidades eletrônicas distintas.

4.1.4. Difratometria de raios X de pó

A partir dos dados da análise por difratometria de raios X de monocristal do produto **I** e com o auxílio do software Mercury 3.10, foi criado um padrão de difração de raios X de pó calculado. O padrão de difração obtido experimentalmente para **I** apresentou picos mais intensos em 5,4; 6,0; 9,6; 10,9; 14,6 e 24,6 2 θ /°.

A comparação entre o padrão calculado e experimental do difratograma de pó (Figura 20) é útil para avaliar a homogeneidade e pureza do produto, evitando coletas sucessivas de dados de raios X de monocristal nas diversas vezes em que **I** precisou ser preparado devido sua utilização em ensaios catalíticos. A comparação destes mostrou que os padrões de difração para o cristal e para o sólido pulverizado de **I** são bastante semelhantes.

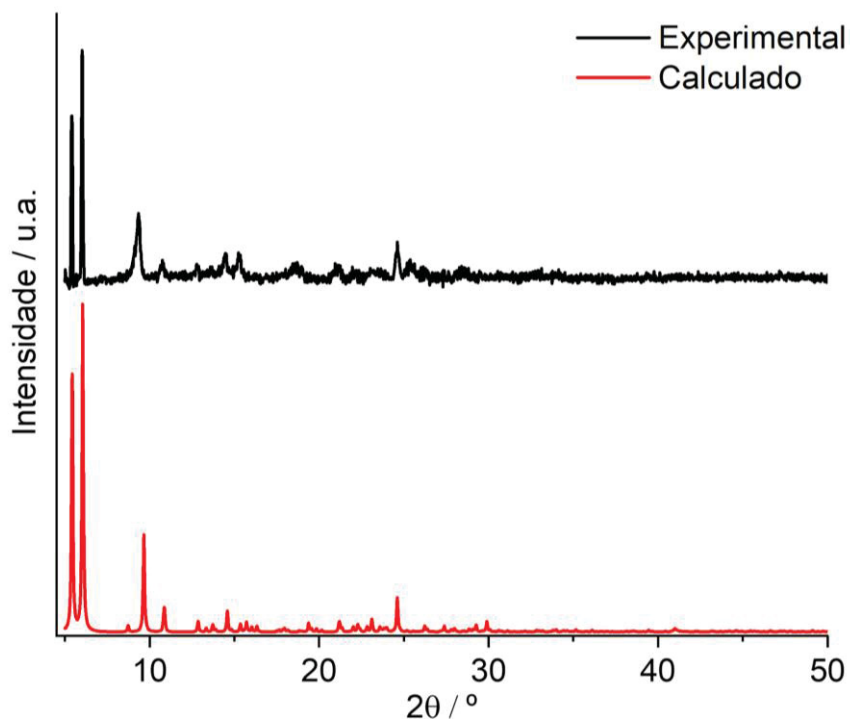


Figura 20. Difratoograma de raios X de pó experimental (em preto) em comparação ao difratoograma calculado (em vermelho) obtido para a estrutura do produto I.

Visando ainda avaliar a presença de impureza do material de partida no produto, os picos de menor intensidade não atribuídos foram ainda comparados aos difratogramas obtidos experimentalmente para $\text{VO}(\text{acac})_2$ e o composto mononuclear $[\text{VO}(\text{bpy})(\text{ox})(\text{H}_2\text{O})]^{98}$ (Figura 21) não apresentando sinais compatíveis, o que indica que houve a obtenção de um produto puro e reprodutível.

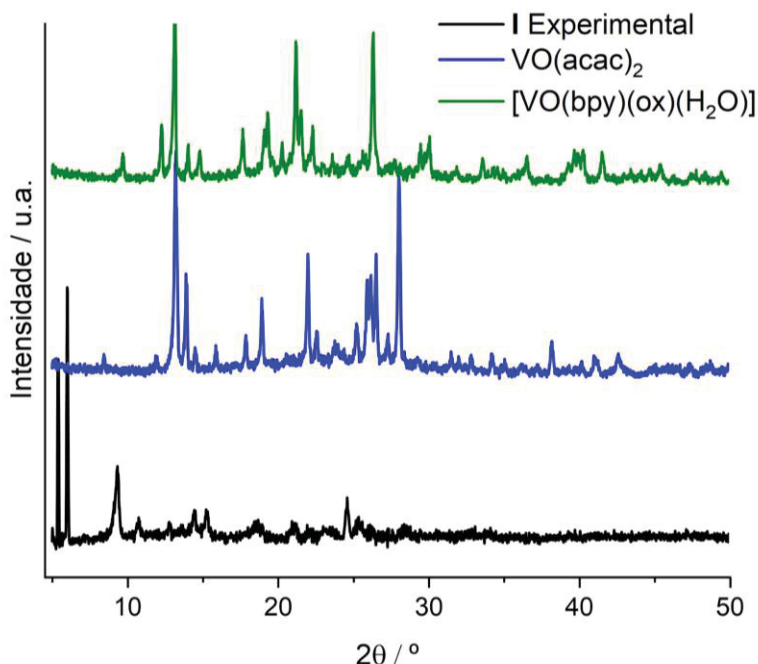


Figura 21. Comparação do difratograma de raios X de pó experimental (em vermelho) de **I** com os obtidos experimentalmente para $\text{VO}(\text{acac})_2$ (em azul) e $[\text{VO}(\text{bpy})(\text{ox})(\text{H}_2\text{O})]$ (em verde).

4.1.5. Análise elementar

Os resultados da análise elementar de **I** são apresentados na Tabela 8. Os valores obtidos são próximos aos esperados para a formulação determinada por difratometria de raios X de monocristal, confirmando a pureza dos produtos. A porcentagem de vanádio total foi determinada por ICP-OES. Para a determinação das porcentagens de vanádio(IV) e vanádio(V) empregou-se o método titulométrico. Pela titulação com KMnO_4 obteve-se 7,2% de V^{IV} e na titulação com $(\text{NH}_4)\text{Fe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ foi obtido 7,1 % de V^{V} , evidenciando que estes encontram na proporção de 1:1.

Tabela 8. Resultado da análise elementar para o produto **I**

Produto	Teores (% m/m)			
	V*	C#	H#	N#
Obtido para I	14,83	46,72	4,50	8,09
Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{V}_2$	14,84	47,24	4,11	8,16

*Teores determinados por ICP-OES. #Teores determinados por combustão.

4.1.6. Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho permite a identificação de diferentes modos de coordenação do oxigênio ao metal e o número de absorções características de cada modo vibracional pode ser correlacionado com a estrutura do produto, pois ocorrem em regiões distintas (V=O terminal ou V–O–V em ponte).

O espectro de IV registrado para **I** apresentou bandas características das moléculas orgânicas e de oxidocompostos de vanádio. Uma comparação entre os espectros registrados para os materiais de partida, 2,2'-bipiridina e ácido oxálico, e o produto **I**, ambos na resolução de 4 cm^{-1} , é apresentada na Figura 22. Para melhor visualização das bandas, a Figura 23 mostra somente a região entre 1750 e 400 cm^{-1} para o Produto **I** na resolução de 1 cm^{-1} . As atribuições tentativas baseadas na literatura estão relatadas na Tabela 9.^{13,98}

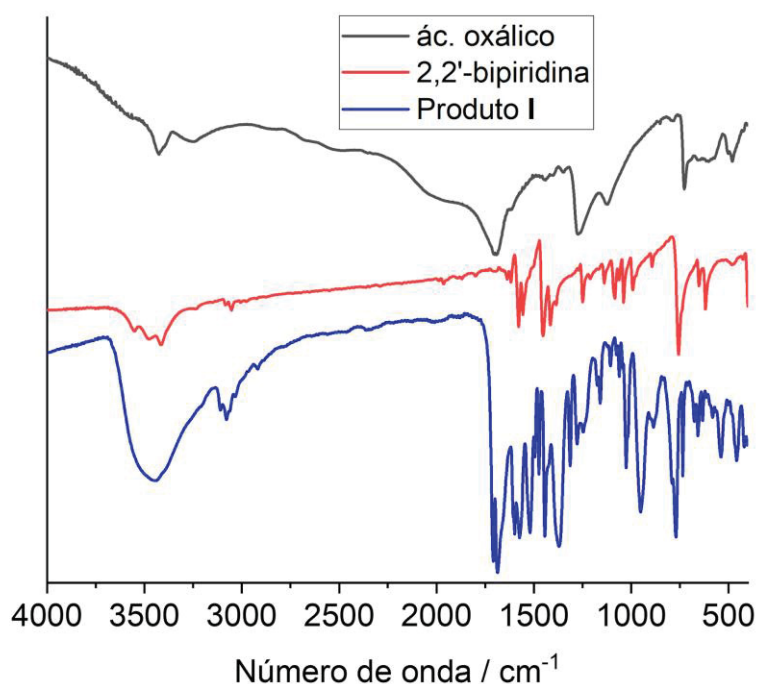


Figura 22. Comparação entre os espectros de absorção na região do infravermelho registrados para o ácido oxálico, 2,2'-bipiridina e Produto **I**, em pastilhas de KBr, na região entre 4000 a 400 cm^{-1} com resolução de $4,0\text{ cm}^{-1}$.

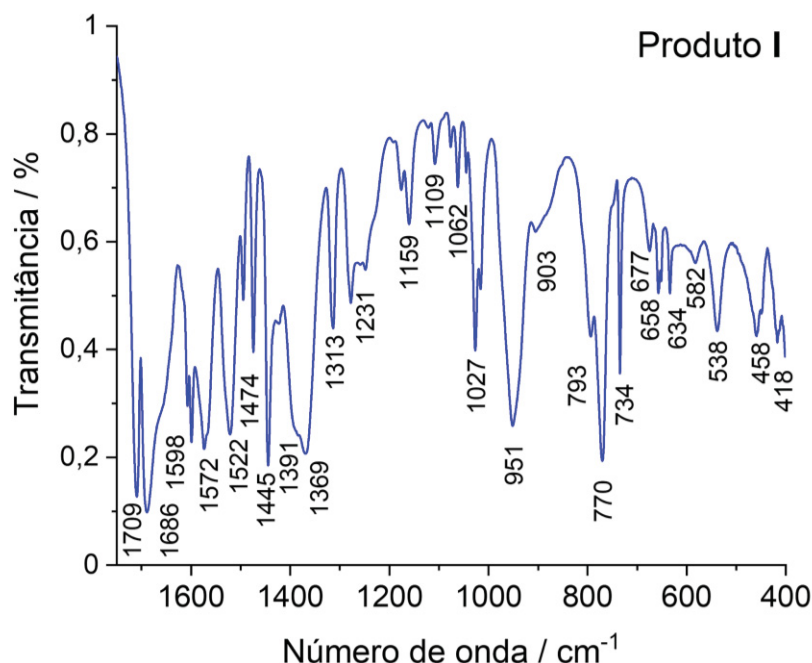


Figura 23. Ampliação do espectro de absorção na região do infravermelho de **I** registrado em pastilhas de KBr com resolução de $1,0\text{ cm}^{-1}$.

Tabela 9. Atribuição tentativa das bandas registradas (cm^{-1}) nos espectros de absorção na região do infravermelho obtidos para 2,2'-bipiridina, ácido oxálico e o Produto **I**

Atribuição tentativa	ácido oxálico	2,2'-bipiridina	I
$\nu(\text{O-H})$	região de 3200	-	3450
$\nu(\text{C=O})$	1696	-	1709, 1686
$\nu(\text{C-N})$	-	1579	1598
$\delta(\text{C-H})$	1274, 1128	1415, 1249 e 1138	1391, 1231 e 1159
$\delta(\text{C-C})$	região de 600	615	538
$\nu(\text{V=O})$	-	-	951
$\nu(\text{V-O})$	-	-	458
$\nu(\text{V-N})$	-	-	418
$\nu_{\text{as}}(\text{V-O-V})$	-	-	793

ν = estiramento, ν_{as} = estiramento antissimétrico, ν_{s} = estiramento simétrico, δ = deformação angular no plano.

O espectro de infravermelho de **I** apresentou bandas características do oxalato e acetilacetato em 1709 e 1686 cm^{-1} , referente a $\nu(\text{C=O})$ e o $\nu(\text{C-N})$ em 1598 cm^{-1} do ligante 2,2'-bipiridina. As bandas que se referem a $\delta(\text{C-H})$ do anel piridínico foram observadas em 1391 , 1231 e 1159 cm^{-1} . Além dessas absorções, o espectro de **I** apresentou bandas características de oxidocompostos de vanádio em 793 e 458 cm^{-1} ,

atribuídas aos estiramentos $\nu_{as}(V-O-V)$ e $\nu(V-O)$, respectivamente. A banda em 418 cm^{-1} se refere ao estiramento $\nu(V-N)$. O espectro ainda apresenta uma banda alargada em 3450 cm^{-1} , atribuída ao estiramento $\nu(O-H)$ da água de cristalização e bandas de baixa intensidade observadas na região de $3000-3100\text{ cm}^{-1}$, atribuídas ao estiramento $\nu(C-H)$.^{84,98,116}

A banda alargada em 951 cm^{-1} é referente ao estiramento $\nu(V=O)$. Como os grupos oxidovanádio ($V=O$) estão presentes em **I** em ambientes de coordenação diferentes, esperava-se o registro de duas bandas distintas para esse estiramento, porém mesmo com a aquisição na resolução de 1 cm^{-1} não foi possível definir a divisão da banda alargada. Além dessa banda estar superposta a banda de $\delta(C-H)$ fora do plano do anel piridínico,^{116,117} o espectro de IV teórico apontou que os estiramentos com maior contribuição das ligações $V=O$ apresentam uma diferença de somente 2 cm^{-1} , e por estarem em frequências tão próximas não é possível a separação.

4.1.7. Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível (UV-Vis) e descrição dos orbitais de fronteira

O espectro de UV-vis no estado sólido de **I** (Figura 24a) exibe uma banda intensa na região ultravioleta atribuída a um conjunto de absorções típicas de ligantes que apresentam transições internas do tipo $\pi-\pi^*$, como o oxalato e a 2,2'-bipiridina. A banda (ombro) próximo de 440 nm é atribuída às transições de transferência de carga do ligante para o metal (LMCT), $\pi(L) \rightarrow d(V)$, onde $L = \text{acac}^-$, ox^{2-} e bpy .^{15,84}

A natureza e composição dos orbitais de fronteira auxilia a interpretação das transições eletrônicas e do espectro de absorção obtido experimentalmente para o composto. Na Figura 25 são mostradas as densidades eletrônicas, principalmente para orbitais de contorno de spin α . Os orbitais moleculares ocupados de maior energia HOMO-3 e HOMO-2 são predominantemente compostos pelo orbital d_{xy} do $V(2)$, e os orbitais HOMO-1 e HOMO têm contribuição do oxalato. Além disso, os orbitais moleculares não ocupados de menor energia, LUMO e LUMO+1, são compostos principalmente por ligações $CC-\pi^*$ da bpy . Na Tabela 10 são mostrados os comprimentos de onda, energias, forças do oscilador, contribuições orbitais

(superiores a 10%) e atribuições obtidas a partir do cálculo DFT no nível wB97X-D/def2TZVP para **I**.

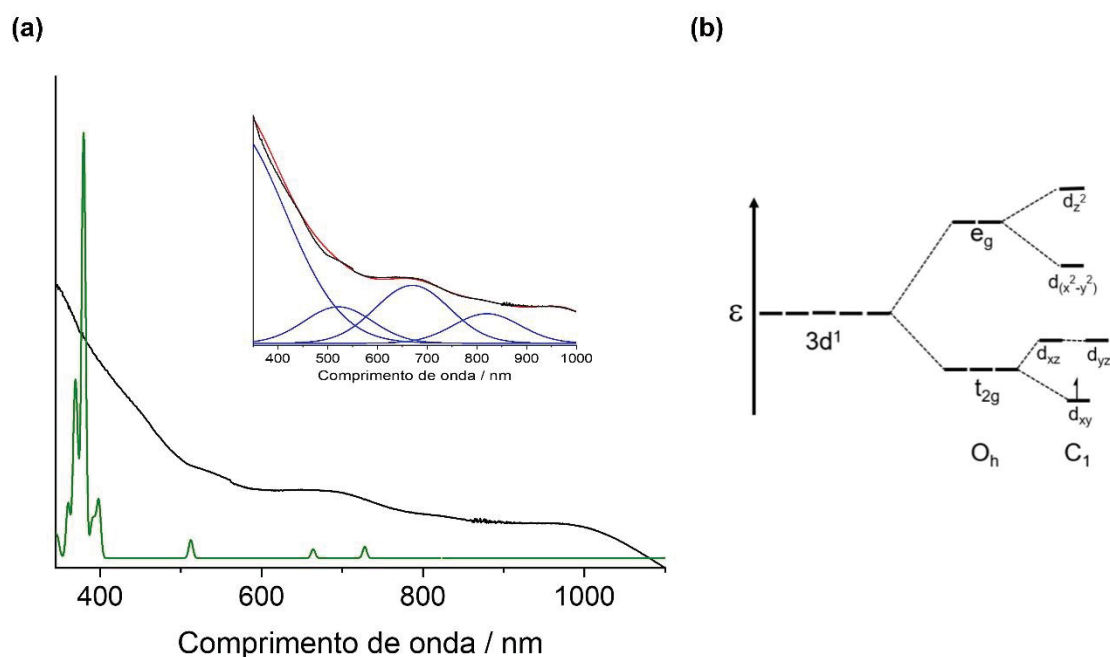


Figura 24. (a) Comparação entre os espectros UV-Vis experimental (refletância no sólido – linha verde) e o calculado (linha preta) por DFT para **I**. No *inset*: a linha preta representa o espectro experimental, as azuis as bandas obtidas por meio da decomposição do espectro e a vermelha o espectro resultante da soma das decomposições. (b) Diagrama de correlação orbital para a transformação da geometria octaédrica (O_h) para uma octaédrica distorcida (C_1).

Uma comparação entre os espectros eletrônicos experimental do estado sólido e do calculado é mostrada na Figura 24a. O espectro UV-Vis calculado para **I** apresenta três transições d-d em 728, 664 e 512 nm, atribuídas as transições $d_{xy} \rightarrow (d_{xz}, d_{yz})$ (ν_1), $d_{xy} \rightarrow (d_{yz}, d_{x^2-y^2})$ (ν_2) e $d_{xy} \rightarrow (d_{x^2-y^2}, d_{z^2})$ (ν_3), respectivamente. O espectro experimental de **I** apresenta bandas de intensidades mais baixas que se estendem de 500 nm até a região do infravermelho próximo, as quais foram atribuídas às transições d-d internas do vanádio, típicas de complexos deste metal em geometria octaédrica distorcida (microsimetria C_1 – Figura 24b).¹¹⁸

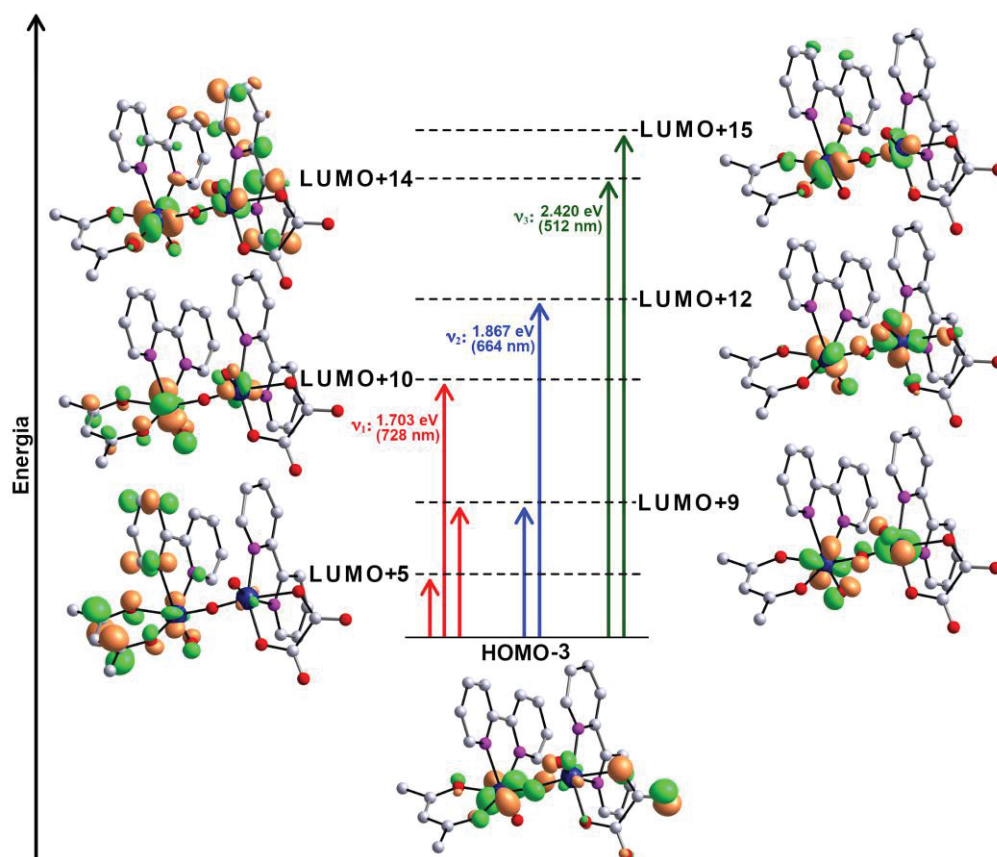


Figura 25. Representação gráfica dos orbitais de fronteira selecionados envolvidos nas absorções UV-Vis de I. As esferas azuis representam os átomos de vanádio, as roxas os nitrogênios, as vermelhas os oxigênios e em cinza os carbonos.

Tabela 10. Comprimentos de onda, energias, forças do oscilador, contribuições orbitais (superiores a 10%) e atribuições calculadas usando DFT no nível wB97X-D/def2TZVP para **I**

Comprimento de onda / nm	Energia / eV	Força do oscilador	Orbitais moleculares (transições)	Contribuições (%)	Atribuições
728	1,7034	0,0005	HOMO-3 → LUMO+10	20	$d_{xy} \rightarrow d_{xz}$ / MLCT
			HOMO-3 → LUMO+5	13	$d_{xy} \rightarrow d_{xz}$ / MLCT
			HOMO-3 → LUMO+9	12	$d_{xy} \rightarrow d_{yz}$ / LMCT
664	1,8673	0,0004	HOMO-3 → LUMO+9	12	$d_{xy} \rightarrow d_{yz}$ / LMCT
			HOMO-3 → LUMO+12	10	$d_{xy} \rightarrow d_{yz}$ / LMCT
			HOMO-3 → LUMO+14	15	$d_{xy} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ / LM-MLCT
512	2,4199	0,0008	HOMO-3 → LUMO+14	16	$d_{xy} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ / LMCT
			HOMO-3 → LUMO+15	23	$d_{xy} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ / LMCT
			HOMO-3 → LUMO+18	4	$d_{xy} \rightarrow d_{z^2}$ / LMCT
de 368 a 379	3,2668	0,0187 (muito intensa)	HOMO-3 → LUMO	40	MLCT
			HOMO-2 → LUMO	18	(V(2) → bpy)
336	3,9044	0,0079	HOMO (β) → LUMO(β)		LMCT
			HOMO (β) → LUMO+1(β)	6	
			HOMO (β) → LUMO+6(β)	7	
				9	

Finalmente, o espectro experimental de **I** mostrou uma possível banda de intensidade muito baixa próxima a 1000 nm que não foi prevista pelos cálculos DFT, que em uma primeira análise poderia ser considerada como uma evidência de transição de transferência de carga de intervalência entre os átomos de vanádio(IV) e vanádio(V) através da ponte óxido. No entanto, cálculos de TD-DFT empregando o funcional ω B97XD, bem como outros funcionais anteriormente usados para prever bandas de intervalo em complexos polinucleares de vanádio (BP86 e B3LYP),¹¹⁹ não corroboraram a ocorrência de tal transição para o complexo **I**. Acreditamos que problemas instrumentais relacionados à mudança de detector em torno de 900 nm podem levar a uma alteração na linha base durante a medida causando o

aparecimento desse sinal fraco e espúrio no espectro experimental que pode ser confundido com uma banda de absorção.

4.1.8. Ressonância paramagnética eletrônica (RPE)

A espectroscopia de RPE é um método conveniente para determinar se o elétron desemparelhado está localizado ou não em um dos centros metálicos em compostos binucleares de valência mista.¹⁷ Quando a interação hiperfina está resolvida, a presença de 15 linhas no espectro RPE em solução à temperatura ambiente para esse tipo de composto indica que o elétron desemparelhado se encontra deslocalizado entre os centros de vanádio.¹²⁰ Para os sistemas em que o elétron desemparelhado se encontra localizado em um dos centros de vanádio, espera-se o registro de um espectro de 8 linhas.¹⁴

Os espectros de RPE do produto I, no sólido pulverizado a 77 K (Figura 26) e a temperatura ambiente apresentam uma linha alargada, com um distância de pico a pico (Δ_{p-p}) de 23 mT e valor do fator giromagnético (g) de 1,989, típica de compostos contendo vanádio(IV) (^{51}V , $I = 7/2$, $S=1/2$) com interação dipolar de estado sólido, resultando no alargamento da linha observada.¹²¹

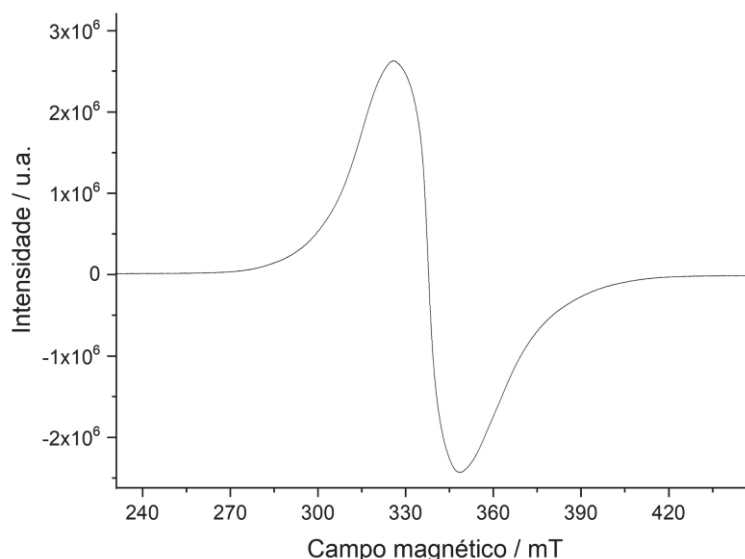


Figura 26. Espectro RPE de banda X no estado sólido registrado a partir dos cristais do produto I macerados a 77 K.

Estudos em solução à temperatura ambiente

O complexo **I** foi estudado mais detalhadamente em solução ($10,0 \text{ mmol L}^{-1}$) à temperatura ambiente e a 77 K em quatro sistemas de solventes diferentes: dmf, dmf/H₂O (1:1, v/v), dmsO e dmsO/H₂O (1:1, v/v). Os objetivos dessas medições foram (i) dar suporte experimental à natureza de valência mista localizada de **I** proposta pelos cálculos teóricos; (ii) investigar a estabilidade de **I** em diferentes sistemas de solventes e (iii) comparar as espécies paramagnéticas observáveis espectroscopicamente formadas após a solubilização.

O complexo **I** foi altamente solúvel somente em dmf e dmsO, e por isso esses solventes foram empregados nos experimentos. No entanto, é importante ressaltar que os resultados de EPR relatados nesta seção foram obtidos sem a adição de brometo e peróxido de hidrogênio, e em concentrações de vanádio muito superiores às empregadas nos ensaios catalíticos de bromação descritos na seção 4.2. Portanto, eles não necessariamente emulam a natureza espectroscópica das espécies cataliticamente ativas.

Os espectros em solução de **I** à temperatura ambiente (Figuras 27 e 28) em todas as condições possuem 8 linhas bem definidas decorrentes do acoplamento hiperfino entre o momento angular de spin do elétron desemparelhado ($3d^1$) e o momento angular de spin nuclear do ^{51}V ($I = 7/2$) e são característicos de espécies em que o elétron desemparelhado está localizado em um único centro de vanádio(IV).¹⁷ Como não foram observadas as quinze linhas esperadas para complexos das classes II ou III, as análises sugerem que **I** é um complexo classe I segundo Robin e Day, na escala de tempo do RPE, ou que ocorre a quebra do complexo em solução levando a formação de um complexo diamagnético de vanádio(V) e o cátion $[\text{V}^{\text{IV}}\text{O}(\text{acac})(\text{bpy})(\text{L})]^+$, onde L pode ser dmf, dmsO ou H₂O, assumindo que não ocorra a troca $\text{acac}^-/\text{ox}^{2-}$ entre os centros V^{V} e V^{IV} .

O perfil dos espectros de RPE registrados à temperatura ambiente são compatíveis, mas não conclusivos sobre a manutenção da estrutura binuclear de **I** em solução. Deve-se notar também que, à temperatura ambiente, as larguras de linha espectrais são muito grandes para permitir a detecção/resolução de espécies paramagnéticas adicionais observadas como componentes espectrais em menor concentração nas soluções congeladas a 77 K.

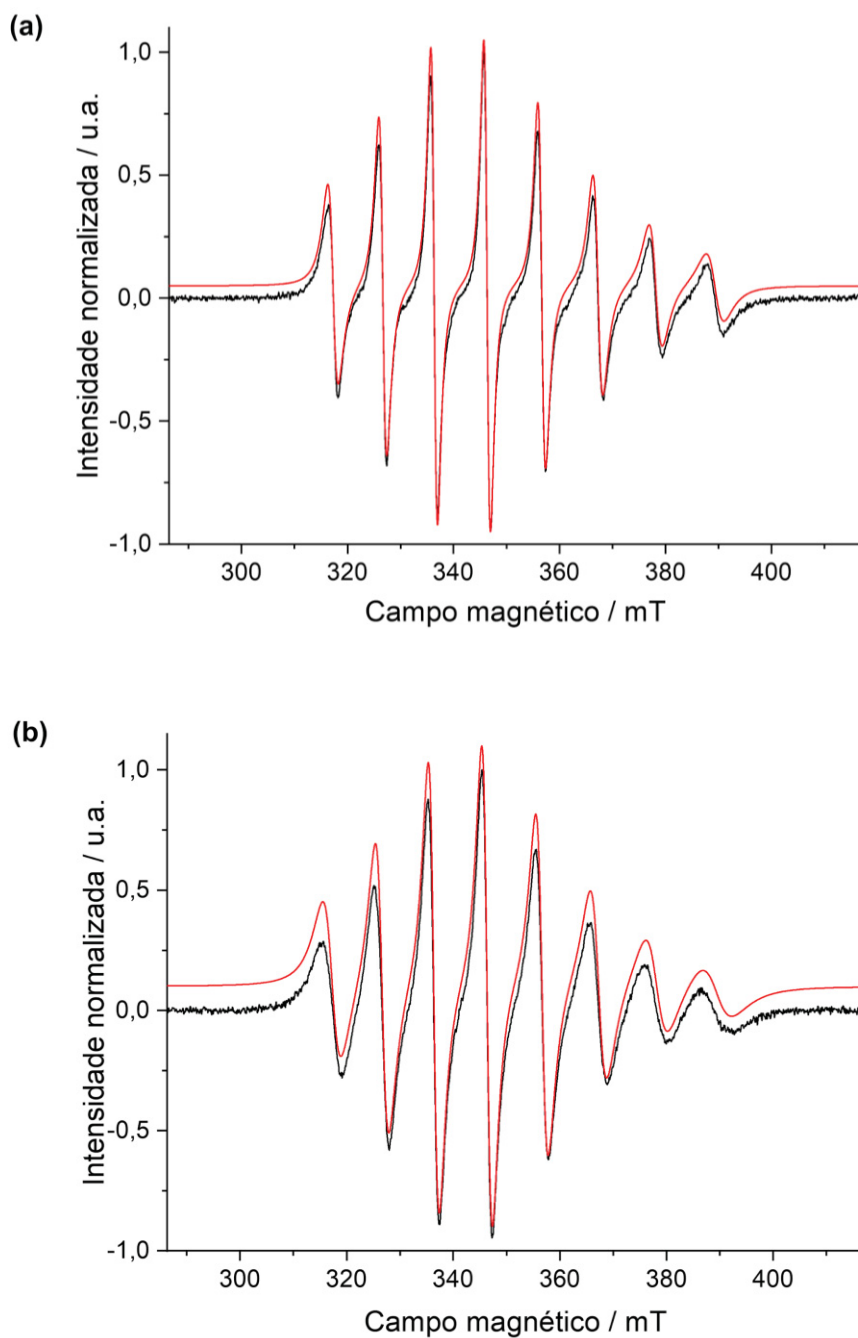


Figura 27. Espectros de RPE a temperatura ambiente de **I** ($10,0 \text{ mmol L}^{-1}$) em solução de (a) dmf e (b) dmsol. Os espectros simulados são apresentados nas linhas vermelhas.

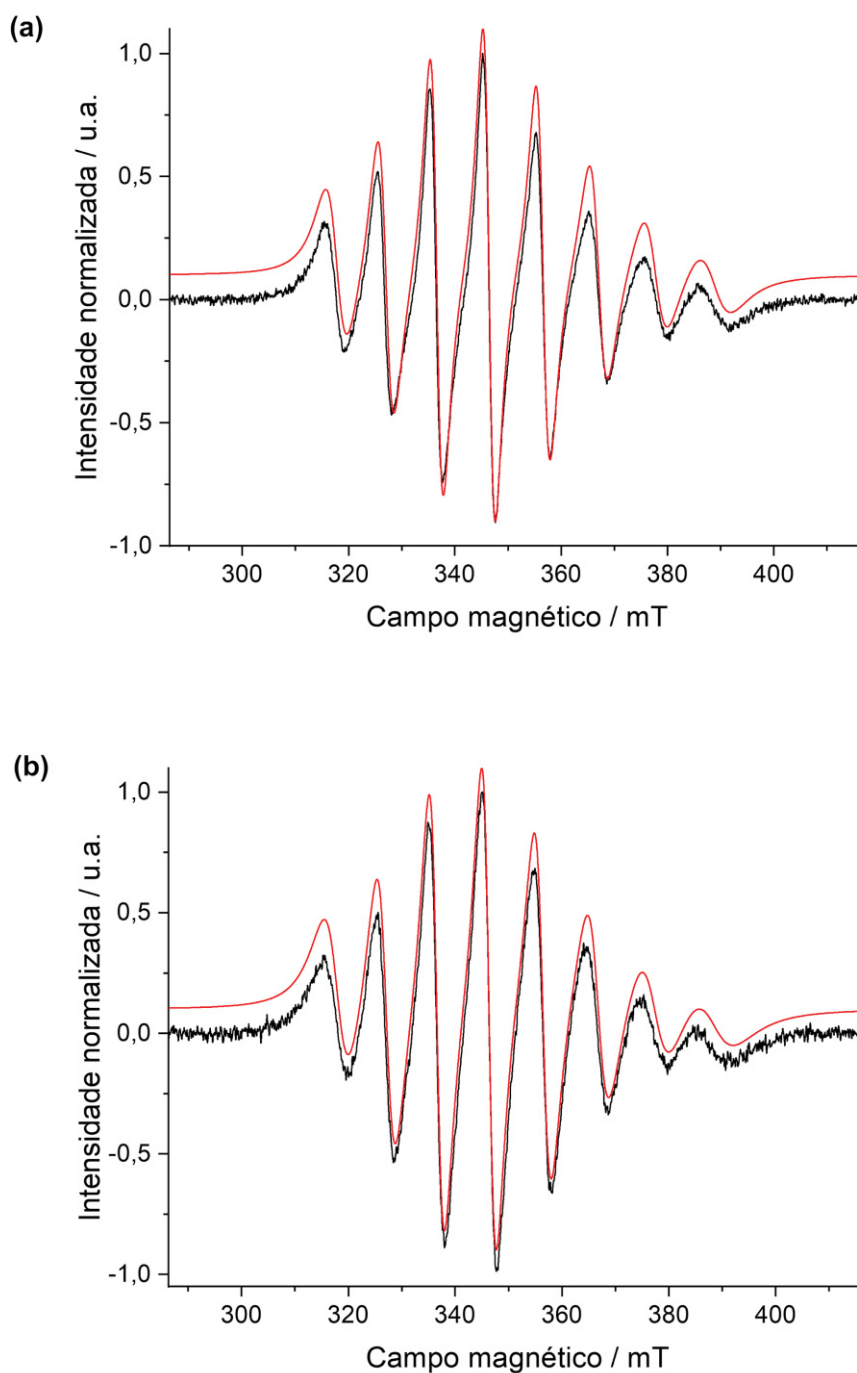


Figura 28. Espectros de RPE a temperatura ambiente de **I** ($10,0 \text{ mmol L}^{-1}$) em solução de **(a)** dmf/ H_2O (1:1, v/v) e **(b)** dmsO/ H_2O (1 :1, v/v). Os espectros simulados são apresentados nas linhas vermelhas.

A simulação dos espectros de RPE registrados a temperatura ambiente foi realizada utilizando um modelo anisotrópico que leva em consideração a dinâmica molecular em solução. A semelhança nos valores do fator giromagnético isotrópico (g_{iso}) e da constante de acoplamento hiperfino isotrópica (A_{iso}) obtidos nas condições

estudadas mostram que as espécies formadas nesses meios são espectroscopicamente muito semelhantes. Comparando esses valores de g e da constante de acoplamento hiperfino (A) na ausência e na presença de H_2O , observa-se que a troca de solvente ou a adição de água praticamente não tem influência nas espécies paramagnéticas predominantes nesses meios.

Os valores de g , A e do tempo de correlação rotacional (τ_c) para espécies paramagnéticas foram obtidos para **I** de acordo com o trabalho teórico de Freed e Fraenkel que correlaciona a largura de linha em meio fluido a esses parâmetros (Tabela 11). Os valores de g podem ser comparados com os parâmetros extraídos das simulações dos espectros da solução, que fornecem informações sobre a anisotropia.

O tempo de correlação rotacional (τ_c) foi empregado para estimar os raios de rotação dinâmicos (a) das espécies paramagnéticas em solução utilizando a expressão de Debye para moléculas esféricas rotativas (Equação 9):

$$\tau_c = \frac{4\pi\eta a^3}{3k_B T} \quad [\text{Eq.9}]$$

onde k_B é a constante de Boltzmann, η é o coeficiente de viscosidade do solvente, T é a temperatura absoluta e $4\pi a^3/3$ é o volume molecular hidrodinâmico. As diferenças observadas nos valores de τ_c de 51,6 ps e 104 ps obtidos para **I** (Tabela 11) em soluções de dmf e dmso, respectivamente, refletem as viscosidades distintas do solvente.¹²² A estimativa dos raios de rotação dinâmicos (a) das moléculas em solução proporcionou resultados interessantes. Os valores de a para **I** foram 3,81 Å em dmf e 3,71 Å em dmso. Os valores de τ_c e a em dmf/ H_2O e dmso/ H_2O não foram calculados.

Tabela 11. Parâmetros do Hamiltoniano de Spin de **I** em solução à temperatura ambiente

							Dinâmica Rotacional*	
	Tensor giromagnético			Tensor de acoplamento hiperfino ($\times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$)			τ_c (ps)	Raio Rotacional (a) (10^{-10} m)
	$g_{ }$	$g_{\perp}$	g_{iso}	$A_{ }$	$A_{\perp}$	A_{iso}		
dmf	1,9435	1,9843	1,9707	180,3	51,97	94,73	51,6	3,81
dmf/ H_2O	1,9480	1,9828	1,9712	182,0	48,99	93,34	-	-
dmso	1,9556	1,9776	1,9703	140,3	71,94	94,72	104	3,71
dmso/ H_2O	1,9551	1,9804	1,9720	149,4	64,20	92,59	-	-

* Espectros registrados a 298 K; τ_c é o tempo de correlação rotacional

Neste momento, novamente recorreu-se ao auxílio dos cálculos teóricos para estimar o valor do raio rotacional global (a_g) para a espécie binuclear $[V^{IV}O(acac)(bpy)(\mu-O)V^{VO}(bpy)(ox)]$ intacta, empregando-se a Equação 10,

$$a_g = \sqrt{\left(\frac{\sum I_\alpha}{2m}\right)} \quad [\text{Eq. 10}]$$

onde I_α é o momento de inércia de cada um dos três eixos de rotação principais da molécula e m é a massa de uma única molécula em u.m.a.¹²³ Para **I**, os três momentos de inércia (2,700, 3,097 e 3,326 u.m.a bohr²) foram obtidos a partir dos dados de cálculo do espectro vibracional.

Finalmente os raios de rotação dinâmicos (a) das moléculas em solução de 3,81 Å em dmf e 3,71 Å em dmso foram comparados com o raio de rotação global (a_g) de 3,738 Å obtido a partir de cálculos de DFT em meio aquoso, sugerindo que a estrutura binuclear é mantida nas soluções recém-preparadas de **I** à temperatura ambiente. Este resultado dá suporte à natureza da valência mista do tipo I de Robin-Day prevista pelos cálculos teóricos realizados para o produto **I**.

Estudos em solução a 77 K (solução congelada)

A análise dos espectros RPE da solução congelada medidos a 77 K em dmf, dmf/H₂O e dmso/H₂O mostrou um comportamento que difere do observado para a temperatura ambiente, pois este indica a presença de duas espécies paramagnéticas em cada amostra, das quais uma delas (Espécie 1), claramente predominante, corresponde à mesma espécie química em todos os solventes utilizados (Tabela 12, Figuras 29 e 30). Uma segunda espécie minoritária (denominada 2) foi observada em dmf puro (Figura 29a) e apresenta valores para os componentes do tensor g muito semelhantes aos da espécie 1 (Tabela 12). O processo de congelamento da solução de **I** em dmso levou a cristalização do solvente resultando na segregação do soluto, resultando em uma largura de linha maior no espectro (Figura 29b), impedindo a detecção da espécie 2 nessa análise.

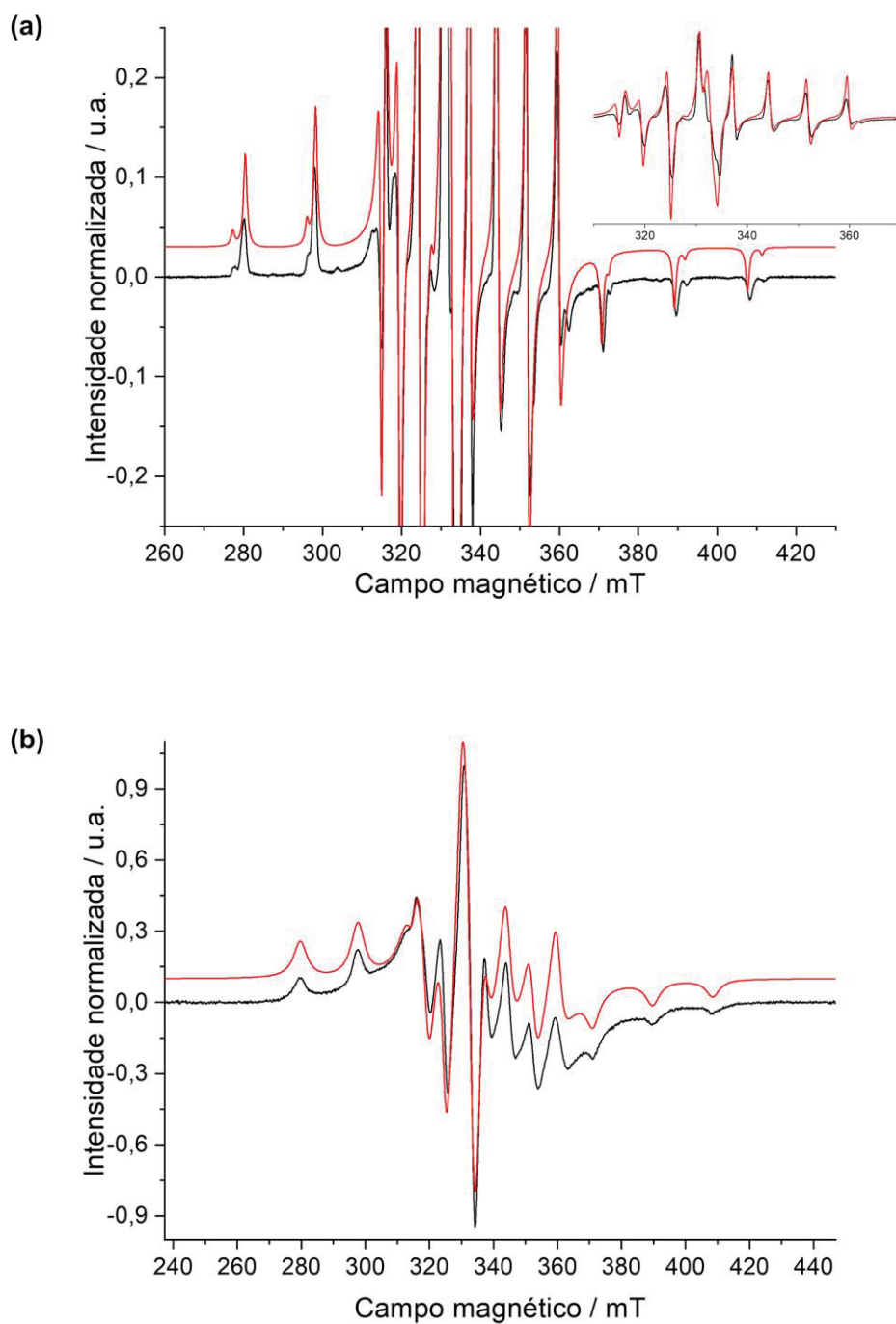


Figura 29. Visão ampliada das linhas paralelas dos espectros de RPE a 77 K de **I** (10 mmol L⁻¹) em solução de **(a)** dmf e **(b)** dmsO (linha preta). O espectro simulado é representado pela linha vermelha. No *inset* são mostradas as linhas perpendiculares para a solução em dmf.

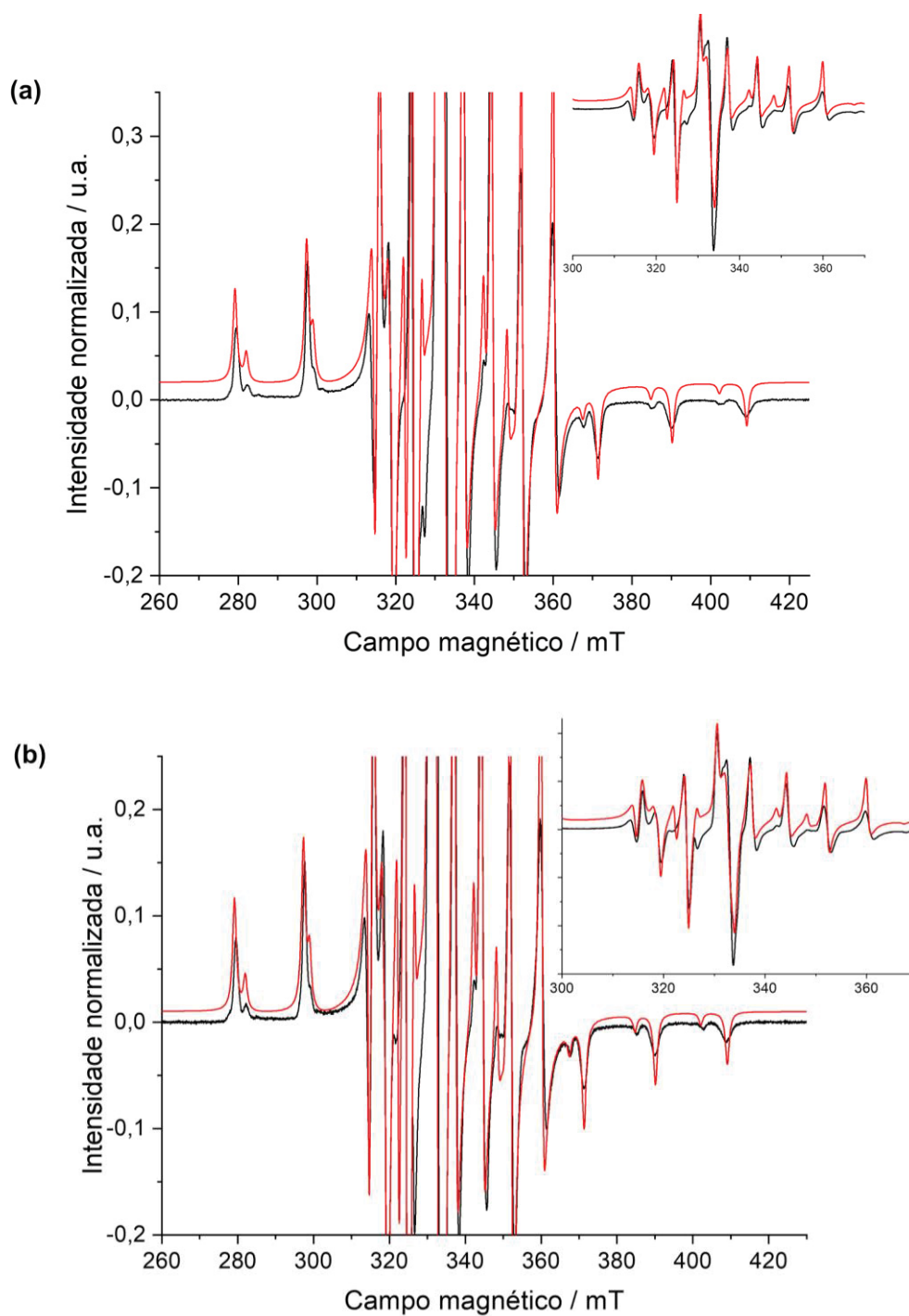


Figura 30. Visão ampliada das linhas paralelas dos espectros de RPE a 77 K de **I** (10 mmol L^{-1}) em solução de **(a)** dmf/ H_2O (1:1, v/v) e **(b)** dmsO/ H_2O (1 :1, v/v) (linha preta). O espectro simulado é representado pela linha vermelha. No *inset* são mostradas as linhas perpendiculares para as respectivas condições.

Tabela 12. Parâmetros do Hamiltoniano de Spin de **I** em solução a 77 K

		Tensor giromagnético			Tensor de acoplamento hiperfino ($\times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$)		
		$g_{\parallel}$	$g_{\perp}$	g_{iso}	$A_{\parallel}$	$A_{\perp}$	A_{iso}
dmf	Espécie 1	1,9450	1,9798	1,9682	165,1	59,05	94,38
	Espécie 2	1,9435	1,9796	1,9676	173,8	58,72	97,08
dmf/H ₂ O	Espécie 1	1,9447	1,9794	1,9678	168,5	59,91	96,11
	Espécie 2'	1,9570	2,0130	1,9940	156,7	44,33	81,79
dmso		1,9450	1,9798	1,9682	167,1	60,05	95,72
dmso/H ₂ O	Espécie 1	1,9447	1,9794	1,9678	168,5	59,91	96,11
	Espécie 2'	1,9570	2,0130	1,9940	156,7	44,33	81,79

A espécie 2', por sua vez, também minoritária, é detectada pela adição de água, difere significativamente nos valores para os componentes dos tensores g e A , sugerindo uma estrutura química distinta (Figura 30). A integração das linhas indica que as espécies 2 e 2' representam somente cerca de 10% do total de espécies paramagnéticas em cada espectro.

A ordenação dos parâmetros anisotrópicos em todos os espectros é consistente com outras espécies hexacoordenadas contendo os grupos oxidovanádio em simetria próxima à axial: $g_{\parallel} < g_{\perp} < 2,0023$ e $A_{\parallel} \gg A_{\perp}$, compatível com a densidade de spin em um orbital d_{xy} , corroborando os cálculos DFT que sugere a localização do elétron desemparelhado no centro V(2).^{17,124,125}

Para ajudar a interpretar os resultados de RPE apresentados na Tabela 12, foram realizados os cálculos teóricos dos valores do tensor g e do acoplamento hiperfino para para **I** (binuclear) e para o complexo mononuclear [V^{IV}O(bpy)(ox)(H₂O)],⁹⁸ já descrito na literatura e aqui utilizado como referência. Os cálculos foram realizados por DFT no nível PBE0/Aug-cc-pVTZ-J (Tabela 13), partindo da estrutura otimizada no vácuo (ω B97X-D/def2TZVP) para cada um dos dois complexos. O complexo [V^{IV}O(bpy)(ox)(H₂O)] foi escolhido por conter ligantes semelhantes aos presentes em **I**, com o mesmo ambiente de coordenação no centro de vanádio, sendo sua atividade como pré-catalisador de bromação oxidativa também relatada.

Tabela 13. Comparação dos parâmetros do Hamiltoniano de Spin calculados por DFT para os complexos **I** e [V^{IV}O(bpy)(ox)(H₂O)]

Complexo	Tensor giromagnético				Tensor de acoplamento hiperfino ($\times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$)			
	g_z	g_x	g_y	g_{iso}	A_z	A_x	A_y	A_{iso}
Binuclear I	1,9501	1,9829	1,9806	1,9712	155,13	50,28	53,19	86,19
Mononuclear [V ^{IV} O(bpy)(ox)(H ₂ O)]	1,9500	1,9867	1,9857	1,9741	162,91	55,48	57,94	92,11

Os valores dos parâmetros g e A calculados para ambos os complexos, em especial os componentes do tensor g , apresentam boa concordância com os valores experimentais para as espécies 1 e 2 detectadas na análise por RPE, e sugerem que a espécie 2' poderia ser significativamente diferente do ponto de vista estrutural, ou que houvesse alguma mudança conformacional na estrutura de **I** devido a interação π - π entre os anéis dos ligantes 2,2'-bipiridina coordenados aos diferentes centros metálicos. A espécie 2' apresenta valores de g transversais (g_x , g_y da Tabela 12 e $g_{\perp}$ na Tabela 13) próximos ao do elétron livre, já para as espécies 1 e 2 observamos desvios significativos em relação a esse valor.

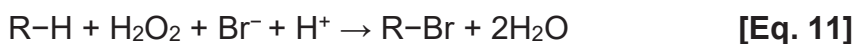
As diferenças entre as constantes de acoplamento hiperfino (A) calculadas e experimentais, por sua vez, ficam dentro do erro percentual médio observado quando os acoplamentos hiperfinos de ^{51}V são simulados por DFT com o funcional PBE0^{103,126,127} e, diferentemente dos valores do tensor g , não podem ser usados para diferenciar as espécies 1 ou 2 e 2'.

Uma vez que os valores calculados para o composto mononuclear $[\text{V}^{\text{IV}}\text{O}(\text{bpy})(\text{ox})(\text{H}_2\text{O})]$ e o complexo binuclear **I** são muito próximos, no caso da espécie 2 não é possível excluir que algum rearranjo estrutural ou fragmentação tenha ocorrido, porém o ambiente de coordenação do centro metálico é mantido. Uma possível fragmentação poderia levar a formação do cátion $[\text{VO}(\text{bpy})(\text{acac})(\text{L})]^+$, com $\text{L} = \text{dmf}$ (em solução anidra). Em relação a espécie 2', observada nas soluções $\text{dmf}/\text{H}_2\text{O}$ e $\text{dmsO}/\text{H}_2\text{O}$, os estudos realizados até o momento não permitem uma proposta de estrutura.

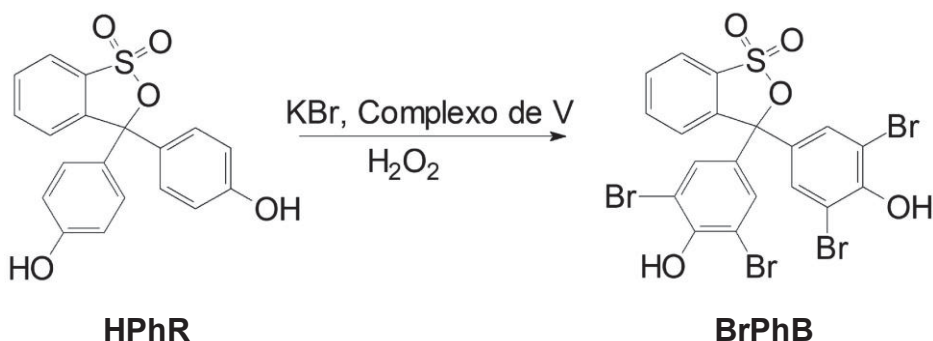
Para uma melhor descrição da estrutura dessas espécies seria necessário um estudo mais extenso, realizando cálculos computacionais empregando diferentes funcionais e conjuntos de bases para outras estruturas conhecidas já analisadas por RPE que poderiam ser utilizadas como compostos de referência. Assim seria possível racionalizar essas sutis modificações estruturais e reproduzir seus efeitos sobre os tensores g e A . Porém um estudo tão extenso está fora do escopo desse trabalho e poderá ser objetivo de uma investigação futura.

4.2. Estudos de avaliação da mimetização da haloperoxidase de vanádio no substrato modelo vermelho de fenol

Vários oxidocomplexos de vanádio são capazes de mimetizar a atividade das haloperoxidasas dependentes de vanádio, catalisando a bromação de substratos orgânicos na presença de H_2O_2 e brometo (Equação 11).⁶⁴ Alguns dos substratos orgânicos utilizados nos estudos de bromação são trimetoxibenzeno,⁷⁶ benzeno, salicilaldeído, fenol⁷⁷ e vermelho de fenol.¹²⁸



A avaliação do potencial mimético das haloperoxidasas dos compostos descritos neste trabalho foi inicialmente avaliada utilizando a reação de bromação do substrato vermelho de fenol (HPhR) a azul de bromofenol (BrPhB).¹⁸ A reação é rápida, resultando no produto halogenado pela reação entre espécies de halogênio oxidadas e o substrato orgânico conforme mostrado no Esquema 4.



Esquema 4. Reação de bromação do vermelho de fenol catalisada pelos oxidocompostos de vanádio.¹⁸

O estudo da atividade catalítica de **I** foi realizado a uma temperatura constante de $30 \pm 0,5$ °C na presença de H_2O_2 e KBr em pH 5,8. Uma alíquota de H_2O_2 35% (concentração final de $1,0 \text{ mol L}^{-1}$) foi adicionada a solução do complexo de vanádio seguido pela adição das soluções $4,0 \text{ mol L}^{-1}$ de KBr e $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ de vermelho de fenol, na sequência a evolução da reação foi acompanhada por espectroscopia eletrônica.

Os espectros registrados mostram o desaparecimento gradual da banda em 443 nm, relativo a presença do vermelho de fenol e o aumento na absorvância da banda em 592 nm devido à formação do azul de bromofenol.^{11,18} O controle do experimento foi realizado sem a adição **I** e não foram observadas alterações significativas no espectro eletrônico do vermelho de fenol. Além disso, nas mesmas condições de reação, o material de partida de vanádio(IV) empregado na síntese de **I**, $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ na concentração de $1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, e este não apresentou uma resposta significativa sendo portanto pouco ativo nessas condições (Figura 31). Nesta tese serão apresentados apenas experimentos representativos das variações de condições experimentais avaliadas.

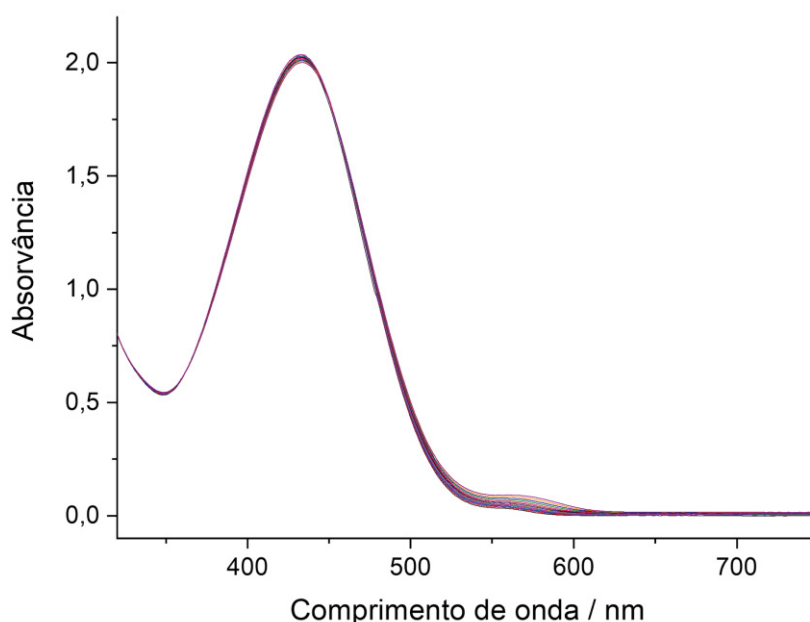


Figura 31. Espectros de absorvância registrados das misturas de reação durante a bromação oxidativa de vermelho de fenol a azul de bromofenol catalisada por $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ ($1,0 \times 10^{-4} \text{ mmol L}^{-1}$) dmf/ H_2O (1:4, v/v) sem incubação. Condições: tampão $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4 = 50 \text{ mmol L}^{-1}$ (pH = 5,8), $\text{H}_2\text{O}_2 = 1,0 \text{ mol L}^{-1}$, $\text{KBr} = 0,4 \text{ mol L}^{-1}$, vermelho de fenol = $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ e temperatura constante de $30 \pm 0,5^\circ\text{C}$. As mudanças espectrais foram registradas a cada 5 min por 2 h.

Para as medidas com o complexo **I** como pré-catalisador foram utilizados meios reacionais em que este complexo apresentava 5 concentrações diferentes ($2,0$; $4,0$; $6,0$; $8,0$ e $10,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ em vanádio) partindo-se de uma solução estoque onde foi utilizada a mistura dmf/ H_2O na proporção de 1:4 (v/v) na solubilização de **I**. Essas

concentrações foram escolhidas por estarem na mesma ordem de grandeza das soluções utilizadas para estudos similares descritos na literatura.^{11,18,80}

Os espectros na região do visível registrados em intervalos de 5 min por 2 h para a concentração de $1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ de **I** são mostrados na Figura 32. A adição de **I** ($1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) ao substrato vermelho de fenol na presença de H_2O_2 e KBr levou a mudança na cor do meio reacional de laranja para roxo após um período máximo de 2 h. No entanto, quando concentrações menores foram empregadas ($2,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) o tempo de reação dobrou, passando a ser de 4 h. A absorvância registrada para a banda em 443 nm (relativa ao vermelho de fenol) também indica que a concentração do substrato ao final das medidas diminuiu consideravelmente, sendo convertido eficientemente a azul de bromofenol. Tais resultados indicam que o complexo **I** possui atividade catalítica significativa.

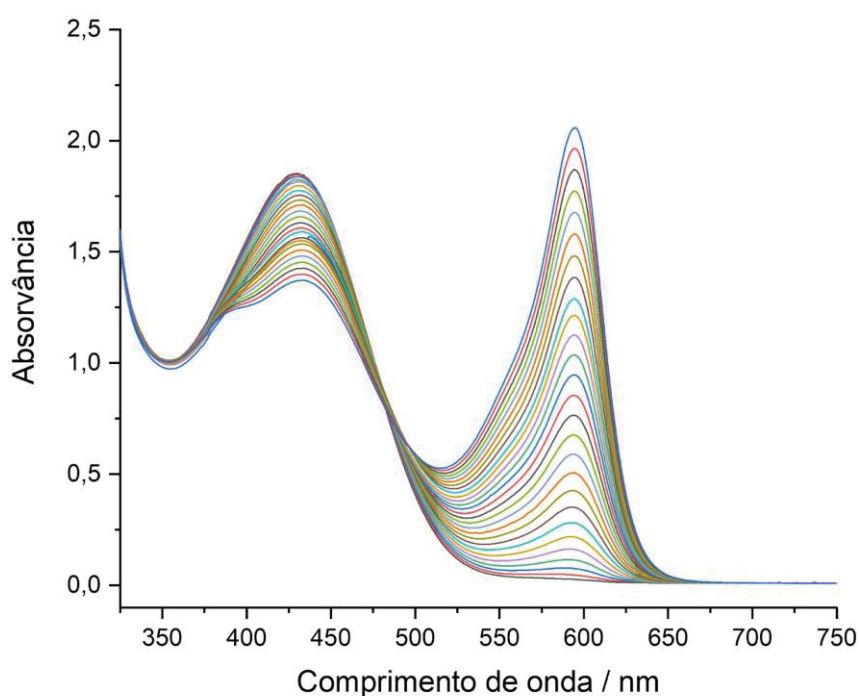


Figura 32. Espectro eletrônico registrado para a bromação oxidativa de vermelho de fenol a azul de bromofenol catalisada por **I** ($1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) dissolvido em dmf/ H_2O (1:4, v/v). Condições: tampão $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4 = 50 \text{ mmol L}^{-1}$ (pH = 5,8), $\text{H}_2\text{O}_2 = 1,0 \text{ mol L}^{-1}$, KBr = $0,4 \text{ mol L}^{-1}$, vermelho de fenol = $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ e temperatura constante de $30 \pm 0,5^\circ\text{C}$. As mudanças espectrais foram registradas a cada 5 min por 2 h.

A partir das medidas realizadas para as diferentes concentrações de **I** empregadas, obteve-se os gráficos de absorvância (592 nm) *versus* tempo, mostrado

na Figura 33. A constante de velocidade para essa reação foi obtida através do método descrito na literatura.^{9,11} Na forma diferencial, a lei de Beer-Lambert pode ser escrita como:

$$dA/dt = \varepsilon \cdot d \cdot (dc/dt), \quad [\text{Eq. 12}]$$

onde A é a absorvância; ε é coeficiente de absortividade molar (para azul bromofenol é $14.500 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ a 592 nm), d é o comprimento do caminho ótico da cubeta ($d = 1,0 \text{ cm}$) e c é a concentração de azul de bromofenol. Quando os gráficos de valores de absorção registrados versus tempo são gerados, obtém-se uma reta e o valor de (dA/dt) é dado pela inclinação da reta. Variando-se a concentração de I no meio de reação, foram obtidos valores dA/dt .

A partir dos gráficos de $-\log(d[\text{BrPhB}]/dt)$ versus $-\log [V]$, onde [V] são as concentrações de I em vanádio utilizadas nas medidas e utilizando-se a equação:

$$\log(d[\text{BrPhB}]/dt) = \log k + \alpha \log[V] + \beta \log[\text{Br}^-] + \gamma \log[\text{HPhR}] \quad [\text{Eq. 13}]$$

ou equação reorganizada para a equação da reta:

$$-\log(d[\text{BrPhB}]/dt) = -\alpha \log [V] - b \quad [\text{Eq. 14}]$$

onde $b = \text{intercepto} = \log k + \beta \log [\text{Br}^-] + \gamma \log [\text{HPhR}]$; α = coeficiente angular; k = constante de velocidade de reação; $[\text{Br}^-]$ e $[\text{HPhR}]$ = concentrações de KBr e vermelho de fenol, respectivamente; α , β , γ = ordens de reação correspondentes; foram obtidos os valores da constante de velocidade de reação (k) e a ordem de reação em relação a concentração de vanádio.⁹ Segundo a literatura, para ensaios catalíticos conduzidos em condições similares, as ordens de reação de KBr e vermelho de fenol (β e γ) são iguais a 1.^{9,18}

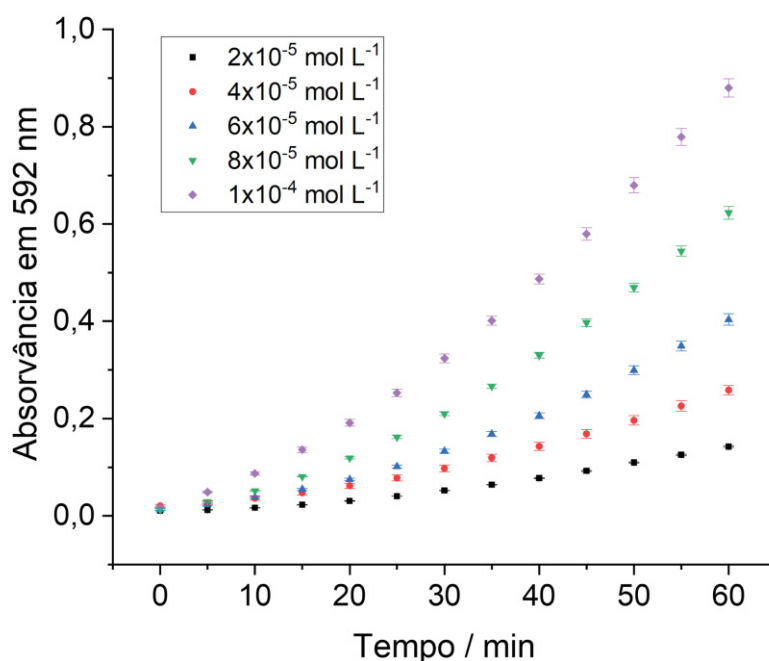


Figura 33. Gráfico da absorvância em 592 nm versus tempo (min) para as concentrações de 2; 4; 6; 8 e 10 x 10⁻⁵ mol L⁻¹ de I na reação de bromação do vermelho de fenol. Para a determinação das barras de erro, foram considerados os valores de desvio padrão de três experimentos independentes.

Os gráficos gerados para os estudos cinéticos dessa reação são mostrados na Figura 34. A ordem de reação, obtida através da inclinação da reta do gráfico de $-\log(d[\text{BrPhB}]/dt)$ versus $-\log [V]$, foi de 1,099, aproximando-se de uma reação de primeira ordem. O valor da constante de velocidade (k) calculada de 703 mol⁻² L² s⁻¹ (intercepto = $\log k + \beta \log [\text{Br}^-] + \gamma \log [\text{HPhR}]$, sendo β e $\gamma = 1$;⁹ $[\text{Br}^-] = 0,4 \text{ mol L}^{-1}$ e $[\text{HPhR}] = 1,0 \times 10^{-4}$) está próximo a valores observados para outros oxidocomplexos de vanádio já relatados, como por exemplo os listados na Tabela 14.

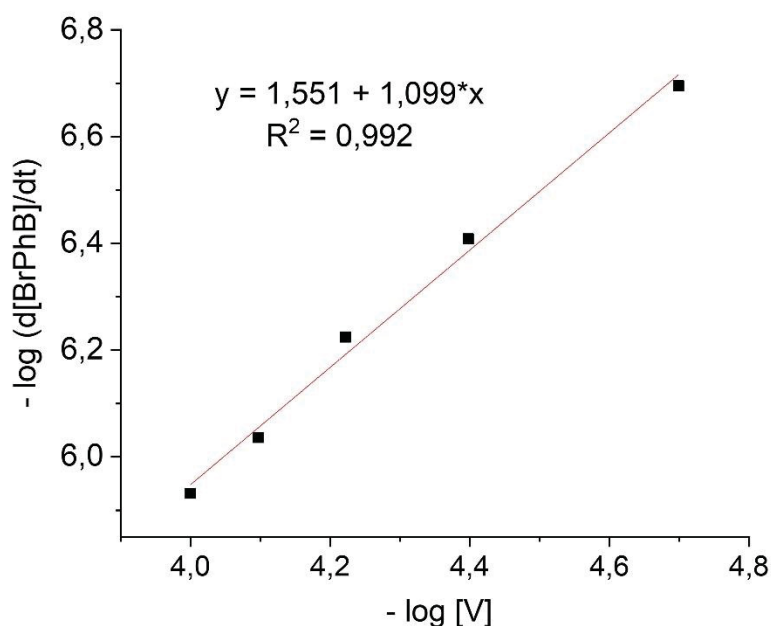


Figura 34. Gráfico de $-\log (d[\text{BrPhB}]/dt)$ versus $-\log [V]$ obtido para os experimentos empregando **I** como pré-catalisador.

Tabela 14. Dados cinéticos para a bromação catalítica do vermelho de fenol a $30 \pm 0,5^\circ\text{C}$ utilizando oxidocomplexos de vanádio. Condições: [Complexo] = 1 a $10 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ em dmf/ H_2O (1:4, v/v); $[\text{H}_2\text{O}_2] = 1,0 \text{ mol L}^{-1}$ $[\text{Br}^-] = 0,4 \text{ mol L}^{-1}$; tampão $[\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4] = 50 \text{ mmol L}^{-1}$ (pH = 5,8) e $[\text{HPhR}] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$

Complexo	$k / (\text{mol}^{-2} \text{ L}^2 \text{ s}^{-1})$	Referência
Produto I	703	Este trabalho
$[\text{VO}(\text{bpy})(\text{ox})(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	2350	98
$[\text{VO}(\text{phen})(\text{ox})(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$	21500	81
$[\text{VO}(\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{H}_2\text{O}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	264	80
$[\text{V}^{\text{IV}}\text{O}(\text{sal-ala})(\text{bpy})] \cdot \text{H}_2\text{O}$	462	64
$[\text{VO}(2,6\text{-pdc})(\text{phen})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	213	80
$(\text{VO})_2(\text{bpy})_2(\text{bta})(\text{H}_2\text{O})_2$	187	129
$[\text{V}_2(\text{bpz}^*\text{eat})_2(\mu_2\text{-ox})(\text{ox})_2]$	520	80

* phen = 1,10-fenantrolina; sal-ala = N-salicilideno-alaninato, 2,6-pdc = ácido 2,6-piridinadicarboxílico; ox^{2-} oxalato; $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2$ = ácido 5-pirazol-1H-pirazol-3-carboxílico, bta = 1,2,4,5-benzenotetracarboxilato e bpz*eat = 2,4-bis(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-dietilamino-1,3,5-triazina

Para os sistemas miméticos mononucleares relatados até o momento, é bem conhecido que a bromação de HPhR para produzir BrPhB na presença de H_2O_2 e brometo é catalisada por espécies de peroxidovanádio como $[\text{VO}(\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})]^+$ formada

no meio de reação após adição de peróxido de hidrogênio e espécies penta- e hexacoordenadas relacionadas de fórmula geral $\{VO(O_2)L\}^{n+/-}$, L = base de Schiff,⁶⁴ policarboxilatos^{18,105,129} e N-heterocíclicos.⁹⁸ Essas espécies catalíticas ativas oxidam rapidamente o Br^- a ácido hipobromoso (HOBr), que reage com o substrato orgânico para formar BrPhB e H_2O , como mostrado no mecanismo representado na Figura 7 da seção 1.4.

A comparação de dados da literatura para complexos de oxidovanádio(IV) (Tabela 14) suporta a proposta de que as constantes de velocidade de reação dependem de quão facilmente ligantes como H_2O e/ou oxalato se dissociam do metal, deixando um sítio de coordenação livre para coordenação de peróxido para formar as espécies cataliticamente ativas, que em geral são um complexo de oxidoperoxovanádio(V).⁹⁸ Por outro lado, a coordenação de ligantes tridentados como o ácido 2,6-piridinodicarboxílico¹⁰⁵ e o N-salicilideno-alaninato⁶⁴ retarda a formação dos produtos de bromação aumentando a estabilidade e diminuindo assim a reatividade dos pré-catalisadores.

O mecanismo da bromação oxidativa promovida por complexos binucleares, por sua vez, é ainda menos compreendido e discutido. Os poucos exemplos disponíveis na literatura incluem complexos com pontes rígidas de carboxilato como $[(VO)_2(bpy)_2(bta)(H_2O)_2]^{129}$ e $[V_2(bpz^*eat)_2(\mu_2-ox)(ox)_2]^{80}$ (Tabela 14), em que cada centro de vanádio é considerado um sítio catalítico isolado capaz de reagir com o peróxido.

Uma contribuição mais recente descreve o uso de dois pré-catalisadores de vanádio(V), sendo um complexo mononuclear e outro binuclear com ponte oxo e ambos com o ligante tetradentado (ONNO) aminobis(fenolato) (L_1).¹² O artigo relata um estudo detalhado do mecanismo de bromação oxidativa em que os intermediários de reação são propostos a partir de cálculos DFT. No entanto, o trabalho se concentra nas espécies ativas geradas pelo complexo mononuclear $[V^VO(L_1)(Cl)]$, e nenhuma proposta é feita em relação ao complexo binuclear.

É preciso considerar que embora uma grande quantidade de dados sobre a reatividade entre complexos de oxidovanádio(IV) e (V), H_2O_2 e haletos esteja disponível na literatura, não foi claramente estabelecido se as espécies ativas formadas a partir de complexos binucleares nas condições catalíticas permanecem binucleares ou se quebram para formar complexos mononucleares. Desta forma, os resultados gerados neste trabalho até o momento não permitem inferir sobre a

natureza química das espécies hipotéticas formadas. Além disso, a estrutura assimétrica que distingue o produto **I** de outros complexos binucleares previamente estudados como miméticos da haloperoxidase torna a elucidação do mecanismo da reação ainda mais complexa.

4.2.1. O efeito do sistema de solvente na reação de bromação oxidativa

A semelhança entre os dados cinéticos obtidos para o complexo **I** no presente trabalho e os descritos na literatura para a bromação oxidativa do vermelho de fenol por complexos mononucleares de vanádio (Tabela 14) sugere que possa ocorrer a quebra estrutural do binuclear **I** nas condições catalíticas gerando espécies de oxidoperoxidovanádio ativas. Neste contexto, as condições experimentais que levam à hidrólise e formação de intermediários mononucleares, como o uso de solventes coordenantes, foram investigadas neste trabalho.

As reações foram conduzidas em meio tamponado ($\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4 = 50 \text{ mmol L}^{-1}$, pH = 5,8) como descrito na seção 3.4.1, utilizando soluções estoque de **I** em 2 sistemas de solventes diferentes: dmf/ H_2O (1:4, v/v) e dmsO/ H_2O (1:4, v/v). Os registros dos espectros UV-vis desses ensaios foram realizados logo após a adição do vermelho de fenol em dois momentos: no meio catalítico recém preparado (sem incubação - Figura 35) e após 5 h de incubação (Figura 36).

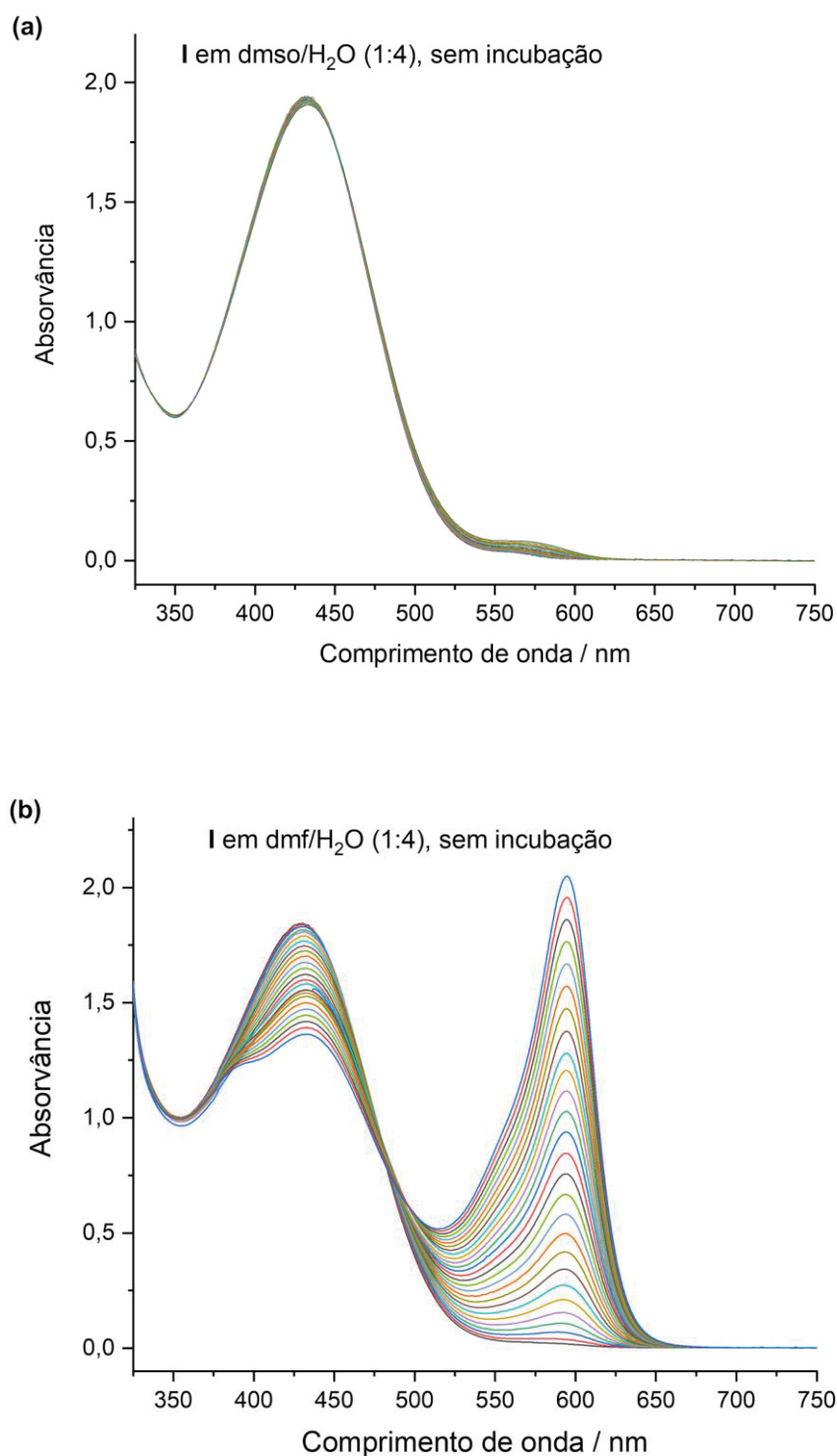


Figura 35. Espectros de absorvância registrados das misturas de reação durante a bromação oxidativa de vermelho de fenol a azul de bromofenol catalisada por I ($1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) em: **(a)** dmsO/ H₂O (1:4) sem incubação, **(b)** dmf/ H₂O (1:4) sem incubação. Condições: tampão NaH₂PO₄/Na₂HPO₄ = 50 mmol L⁻¹ (pH = 5,8), H₂O₂ = 1,0 mol L⁻¹, KBr = 0,4 mol L⁻¹, vermelho de fenol = 0,1 mmol L⁻¹ e temperatura constante de $30 \pm 0,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

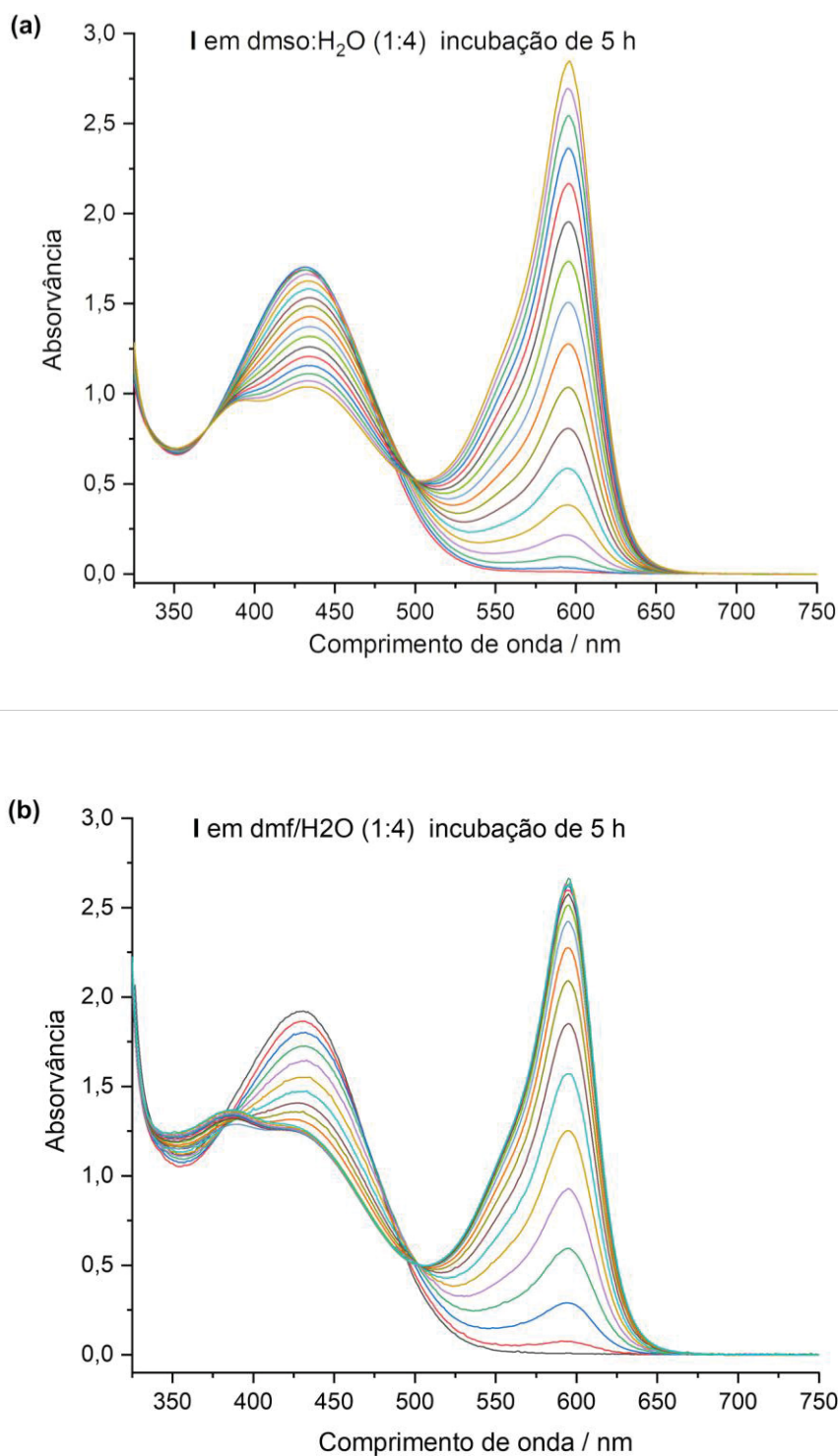


Figura 36. Espectros de absorvância registrados das misturas de reação durante a bromação oxidativa de vermelho de fenol a azul de bromofenol catalisada por I ($1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) em: **(a)** dms/H₂O (1:4) após 5 h de incubação e **(b)** dmf/H₂O (1:4) após 5 h de incubação. Condições: tampão NaH₂PO₄/Na₂HPO₄ = 50 mmol L⁻¹ (pH = 5,8), H₂O₂ = 1,0 mol L⁻¹, KBr = 0,4 mol L⁻¹, vermelho de fenol = 0,1 mmol L⁻¹ e temperatura constante de $30 \pm 0,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

Apesar do pequeno volume de dmf ou dmsO usado para dissolver I (3,3% da mistura de reação), foram observadas diferenças notáveis no desempenho catalítico deste em relação ao tempo de reação (Figura 37). Após 30 min, a reação conduzida em dmf/H₂O (sem incubação) teve um valor de absorvância em 592 nm em torno de 40 vezes maior que em dmsO/H₂O; este resultado pode estar relacionado com a velocidade de formação do intermediário oxidoperoxovanádio(V) ativo.

Para o sistema dmsO/H₂O, um aumento significativo na concentração de BrPhB foi observado somente após 4-6 h de reação. Em contraste, quando a reação catalítica foi conduzida com I incubado em dmsO/H₂O por 5 h antes da adição de HPhR, a absorvância em 592 nm em 30 min apresenta um valor cerca de 50 vezes maior do que no ensaio sem incubação, indicando uma maior formação do BrPhB. Da mesma forma, a absorvância em 592 nm após 30 min referente a mistura de reação dmf/H₂O incubada foi aproximadamente 3 vezes maior do que sem incubação, também devido a uma maior quantidade de BrPhB formada.

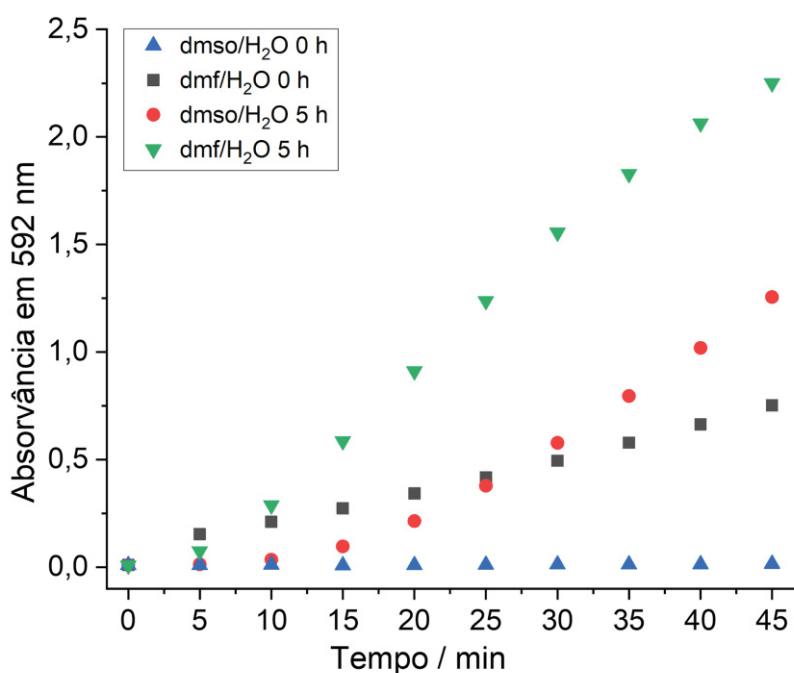


Figura 37. Comparação dos perfis de reação para a bromação oxidativa de vermelho de fenol a azul de bromofenol catalisada por I ($1,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹) em dmsO/H₂O e dmf/H₂O (1:4, v/v). As reações foram seguidas por 45 min, após a adição do vermelho de fenol que ocorreu imediatamente no caso das medidas com símbolos azul e preto e após 5 h nas com símbolos vermelho e verde.

Estes resultados evidenciam uma clara dependência do solvente¹³⁰ e do tempo de incubação no desempenho de **I** como pré-catalisador da bromação oxidativa. A incubação é provavelmente importante para permitir a oxidação do vanádio(IV) e possível quebra estrutural para produzir espécies de vanádio(V) mononucleares cataliticamente ativas. Como discutido anteriormente, os resultados das análises de RPE de **I** em solução (seção 4.1.8) sugerem que, na ausência de peróxido de hidrogênio, a estrutura binuclear predomina em solução, estabelecendo equilíbrio com apenas espécies mononucleares formadas possivelmente por coordenação água/solvente e/ou hidrólise da ponte óxido.

Entretanto, sob condições catalíticas, sabe-se que complexos de V^{IV} são suscetíveis à oxidação por H_2O_2 , produzindo uma variedade de complexos de oxidoperoxovanádio(V).^{9,64,105} De fato, a adição de H_2O_2 a solução dmf/ H_2O de **I** na presença e ausência de KBr leva ao aparecimento de banda abaixo de 450 nm no espectro UV-Vis, característica da transição do tipo LMCT $O_2^{2-} \rightarrow V$ em complexos monoperoxido e diperoxido (Figura 38).¹³⁰ Também a adição de H_2O_2 às soluções de **I** leva ao desaparecimento do sinal RPE devida à rápida oxidação de vanádio(IV) a vanádio(V).

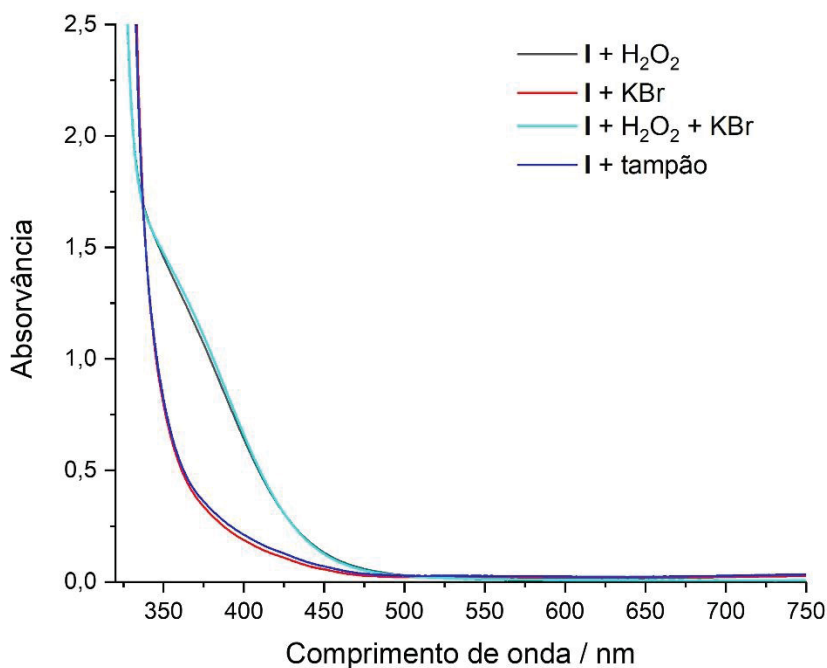
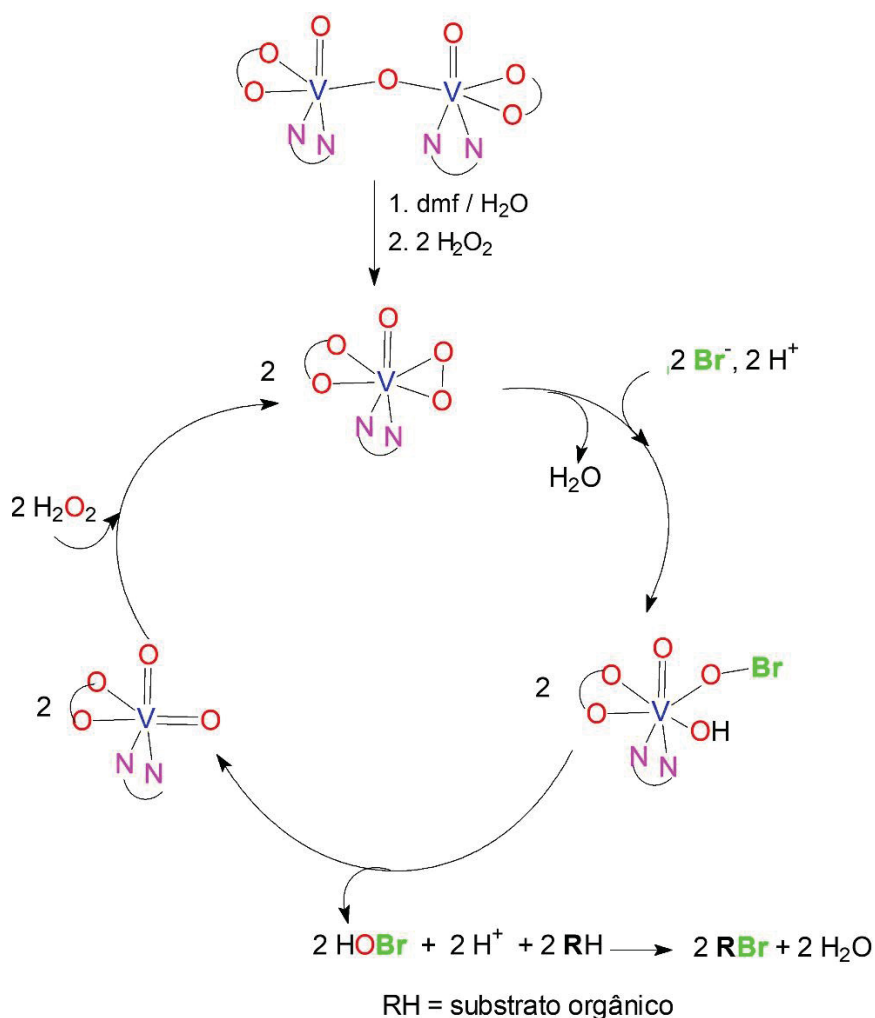


Figura 38. Espectros de absorvância de **I**, $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ em dmf/ H_2O (1:4, v/v), na presença e ausência de KBr $0,4 \text{ mol L}^{-1}$ e tampão (NaH_2PO_4/Na_2HPO_4 50 mmol L^{-1} , pH = 5.8), antes e depois da adição de H_2O_2 (concentração final de $1,0 \text{ mol L}^{-1}$). Os espectros foram registrados após 25 min de incubação a $30 \pm 0,5 \text{ } ^\circ\text{C}$.

4.2.2. Considerações sobre o sistema

Embora os dados espectroscópicos reunidos até aqui para **I** ainda não permitam a proposição de um perfil de especiação da solução e um mecanismo de reação conclusivo, a novidade desse sistema assimétrico de valência mista como pré-catalisador de bromação oxidativa convida a investigações adicionais. Uma proposta de ciclo catalítico simplificado, ainda preliminar e baseada no que é conhecido para espécies mononucleares, envolveria a quebra da estrutura binuclear, seguida da coordenação do peróxido ao centro de vanádio (Esquema 5).



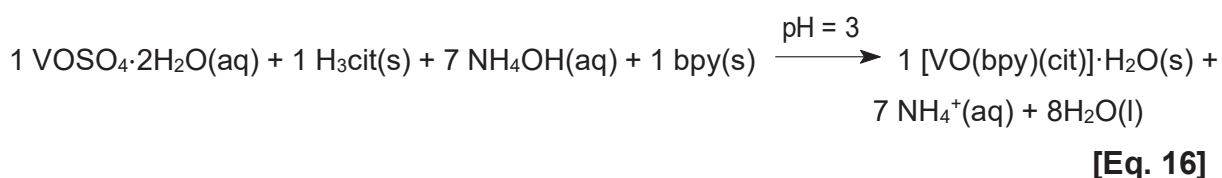
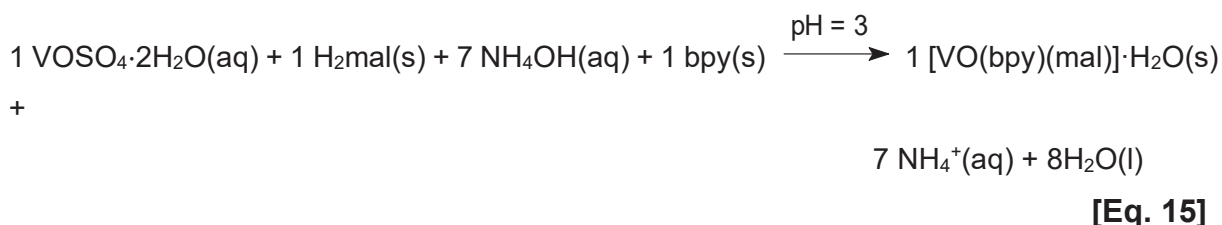
Esquema 5. Representação esquemática tentativa da formação da espécie ativa para a reação de bromação substratos orgânicos, como por exemplo o vermelho de fenol.

Nessa proposta, durante o processo catalítico, o complexo de vanádio seria convertido em um intermediário de peroxidovanádio (etapa **A**) na presença de peróxido em meio levemente ácido, onde os dois complexos gerados se diferem no ligante carboxilato. Na etapa **B**, o Br^- é oxidado rapidamente pelo complexo de peróxido intermediário formando HOBr e $[\text{VO}_2\text{L}^1\text{L}^2]$ (L^1 = 2,2'-bipiridina, L^2 = oxalato ou acetilacetato). O ácido hipobromoso gerado *in situ* reagiria com o substrato orgânico (vermelho de fenol) para formar os derivados bromados correspondentes (etapa **C**).

De fato, apesar do grande número de estudos de especiação de complexos de peroxidovanádio(V) em meio aquoso, sistemas orgânicos ou mistos orgânico-aquosos ainda foram pouco investigados, convidando à estudos futuros para a geração de dados novos. Esta parece ser a primeira vez que um efeito solvente tão dramático é observado na atividade mimética de V-HPO, pois não encontramos outro sistema descrito na literatura com comportamento semelhante. Assim, a elucidação da origem dessa resposta pode contribuir para o desenvolvimento de sistemas catalíticos mais ativos.

4.3. Síntese dos compostos [VO(bpy)(mal)]·H₂O (II) e [VO(bpy)(cit)]·H₂O (III)

Os produtos [VO(bpy)(mal)]·H₂O (II) e [VO(bpy)(cit)]·H₂O (III), onde mal = malato e cit = citrato, foram obtidos pela reprodução das sínteses do artigo de Chen e colaboradores (Equações 15 e 16).¹⁵ O artigo relata a obtenção de oxidocompostos de vanádio contendo carboxilatos como ligantes.



Estes compostos foram sintetizados buscando-se desenvolver modelos estruturais do cofator FeVco (Figura 39) da nitrogenase alternativa de vanádio. O cofator FeVco é composto por átomos de V, Fe e S em uma proporção de 1:7:9¹³¹ sendo este visto como provável sítio ativo da enzima, promovendo a redução dos substratos. A eficiência desse sistema biológico tem inspirado diversos pesquisadores a sintetizar complexos metálicos com estruturas moleculares que possam apresentar características semelhantes ao do cofator das nitrogenases.¹³²

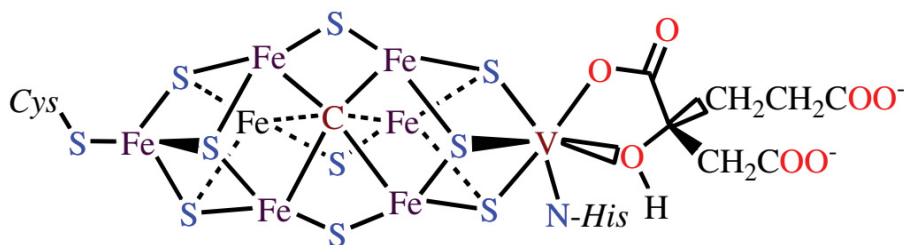


Figura 39. Representação do cofator FeVco presente na nitrogenase alternativa de vanádio, evidenciando a coordenação do grupo α-hidroxi do (R)-homocitrato ao centro de vanádio.¹⁵

Entre as diferentes hipóteses levantadas para o mecanismo de ação das nitrogenases, uma que recebeu bastante destaque na literatura, envolvia a coordenação da molécula de N_2 ao vanádio(III), seguida da sua redução. Nesta proposta, uma das ligações químicas do (*R*)-homocitrato¹³³ com o metal poderia ser rompida para a formação do sítio de ligação do substrato N_2 à enzima. O (*R*)-homocitrato está localizado em uma porção hidrofílica da enzima e poderia intermediar o fornecimento de prótons para a formação da amônia. Atualmente sabe-se que esse “braço” do ligante carboxilato formaria uma ligação de hidrogênio com o grupo NH do imidazol também presente no sítio ativo.

Nos complexos II e III os ligantes hidroxipolicarboxilatos malato e citrato simulavam o ambiente de coordenação do vanádio (Figura 40), uma vez que os ligantes malato e citrato apresentam o grupo α -hidroxi que poderia descoordenar do vanádio liberando a posição na esfera de coordenação do centro metálico apresentando um papel semelhante ao do (*R*)-homocitrato no cofator da nitrogenase. Apesar de bastante interessantes e de terem sido extensivamente caracterizados por difração de raios X de monocristal e por técnicas espectroscópicas (infravermelho, UV-vis e RPE), estes compostos nunca tiveram sua atividade catalítica avaliada, provavelmente devido ao estado de oxidação alto do vanádio(IV) não ser adequado para promover processos de redução.

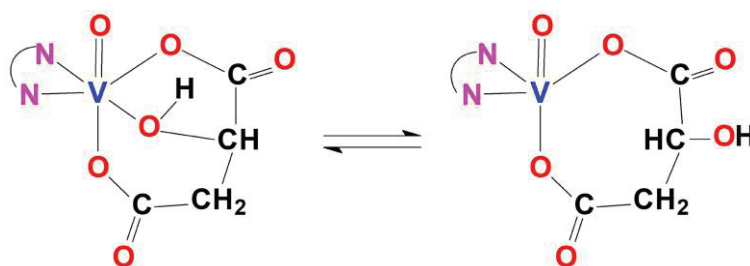


Figura 40. Representação esquemática da descoordenação do oxigênio α -hidroxi do ligante malato liberando a posição na esfera de coordenação do vanádio em II.

Decidimos então, utilizar as características estruturais destes complexos para estudá-los como modelos funcionais das haloperoxidases, onde a liberação da posição de coordenação permitiria a formação da espécie ativa de peroxidovanádio. Um atrativo adicional para o uso desta classe de compostos baseia-se na simplicidade

da metodologia empregada e dos bons rendimentos dos produtos contendo malato (em **II**) e citrato (em **III**) como ligantes.

4.3.1. Difractometria de raios X de monocristal

Os produtos **II** e **III** foram analisados por difração de raios X de monocristal, confirmando a obtenção das estruturas $[\text{VO}(\text{bpy})(\text{mal})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (Figura 41) e $[\text{VO}(\text{bpy})(\text{cit})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (Figura 42) desejadas. A Tabela 15 mostra as comparações entre os parâmetros das células unitárias obtidos para os produtos **II** e **III**, respectivamente, e para as estruturas já relatadas. As diferenças nos valores obtidos para **II** e os já descritos são devido a diferenças no empacotamento cristalino dos cristais analisados. A célula unitária de **II** apresenta 4 entidades moleculares enquanto a relatada anteriormente possui o dobro.¹⁵

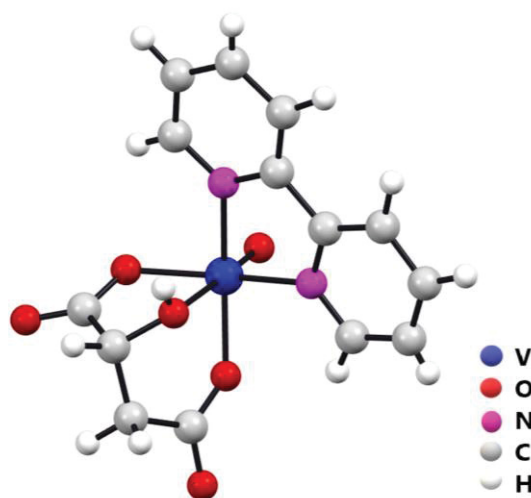


Figura 41. Diagrama da estrutura de $[\text{VO}(\text{bpy})(\text{mal})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**II**). As elipsóides são apresentadas com 30% de probabilidade. A molécula de água de cristalização foi omitida para maior clareza. A figura foi feita no programa Mercury.

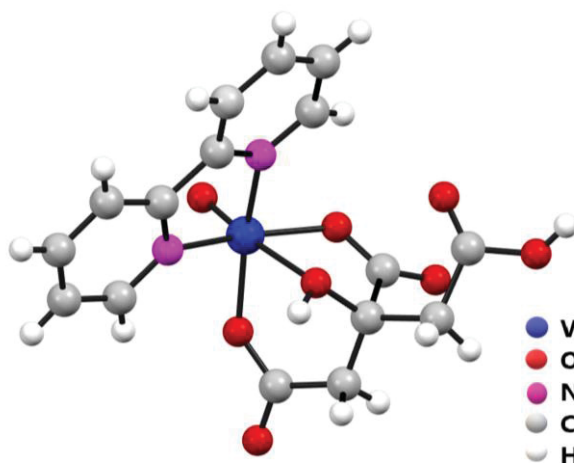


Figura 42. Diagrama da estrutura de $[\text{VO}(\text{bpy})(\text{cit})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (III). As elipsoides são apresentadas com 30% de probabilidade. A molécula de água de cristalização foi omitida para maior clareza. A figura foi feita no programa Mercury.

Tabela 15. Parâmetros das células unitárias obtidos para os produtos II e III comparados com os dados cristalográficos das estruturas apresentadas no artigo base¹⁵

Produto II	$[\text{VO}(\text{bpy})(\text{mal})]\cdot\text{H}_2\text{O}$
Sistema Cristalino Monoclínico	Sistema Cristalino Monoclínico
$a = 6,6618(9) \text{ \AA}$	$a = 12,0847 \text{ \AA}$
$\alpha = 90^\circ$	$\alpha = 90^\circ$
$b = 20,400(3) \text{ \AA}$	$b = 20,3952 \text{ \AA}$
$\beta = 97,823(4)^\circ$	$\beta = 115,229^\circ$
$c = 11,0181(13) \text{ \AA}$	$c = 13,3370 \text{ \AA}$
$\gamma = 90^\circ$	$\gamma = 90^\circ$
Volume total = $1483,4 \text{ \AA}^3$	Volume total = $2971,9 \text{ \AA}^3$
Produto III	$[\text{VO}(\text{bpy})(\text{cit})]\cdot\text{H}_2\text{O}$
Sistema Cristalino Monoclínico	Sistema Cristalino Monoclínico
$a = 9,38 \text{ \AA}$	$a = 9,35 \text{ \AA}$
$\alpha = 90^\circ$	$\alpha = 90^\circ$
$b = 17,94 \text{ \AA}$	$b = 17,94 \text{ \AA}$
$\beta = 91,98^\circ$	$\beta = 92,03^\circ$
$c = 11,05 \text{ \AA}$	$c = 11,04 \text{ \AA}$
$\gamma = 90^\circ$	$\gamma = 90^\circ$
Volume total = $1857 \text{ \AA}^3$	Volume total = $1852 \text{ \AA}^3$

As estruturas dos produtos II e III consistem em um complexo de oxidovanádio(IV) mononuclear neutro com uma água de cristalização. O centro metálico se encontra hexacoordenado em uma geometria octaédrica distorcida. Os ligantes malato em II e o citrato em III coordenam-se ao vanádio no modo tridentado pelos oxigênios nas posições α -hidroxi, α -carboxi e um dos átomos de oxigênio β -carboxi. Em ambos os complexos, a esfera de coordenação do metal é completada

pelo oxigênio do oxidovanádio (V=O) e pelos nitrogênios da 2,2'-bipiridina. As distâncias V=O e V-O em **II** e em **III** são compatíveis com os relatos prévios e encontram-se dentro da faixa descrita para outros compostos similares já descritos na literatura.¹⁵

4.3.2. Análise elementar

Os resultados da análise elementar dos produtos **II** e **III** são apresentados na Tabela 16. Os valores obtidos para as porcentagens de C, N e H são muito próximas das calculadas para as formulações propostas confirmando a obtenção do produto esperado e indicando que os produtos foram obtidos com bom grau de pureza.

Tabela 16. Resultados de análise elementar para os produtos **II** e **III**

Produtos	Teores (% m/m)		
	C	H	N
Obtido para II	45,01	3,72	7,60
Calculado para [VO(bpy)(mal)]·H ₂ O	45,05	3,78	7,50
Obtido para III	42,77	4,06	6,27
Calculado para [VO(bpy)(cit)]·H ₂ O	42,77	4,04	6,23

4.3.3. Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Os espectros de absorção no infravermelho de **II** e **III** apresentaram bandas compatíveis com a presença das moléculas orgânicas coordenadas e com a formação de oxidocompostos de vanádio conforme observado na comparação dos espectros obtidos para os pré-ligantes ácido *R,S*-málico, 2,2'-bipiridina e **II** (Figura 43) e os pré-ligantes ácido cítrico, 2,2'-bipiridina e **III** (Figura 45). Para facilitar a visualização das bandas, a região entre 1800 e 400 cm⁻¹ foi ampliada nas Figuras 44 e 46. A Tabela 17 resume as atribuições tentativas das absorções registradas em ambos os espectros para os compostos **II** e **III**, respectivamente.

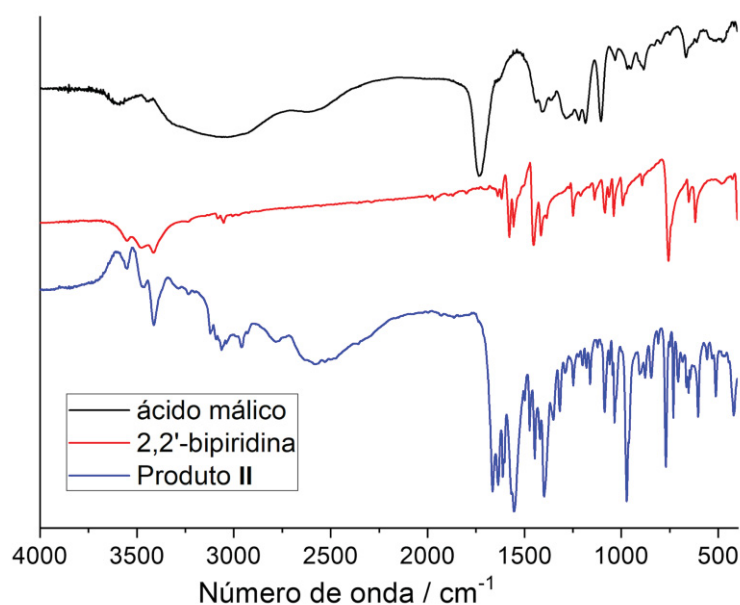


Figura 43. Comparação entre os espectros de absorção na região do infravermelho registrados para o ácido oxálico, 2,2'-bipiridina e Produto II, em pastilhas de KBr, na região entre 4000 a 400 cm^{-1} com resolução de 4,0 cm^{-1} .

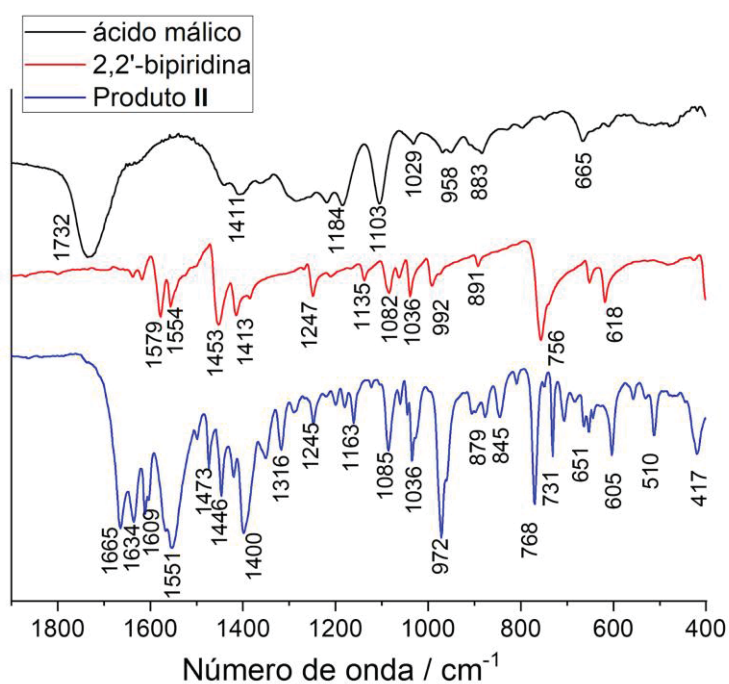


Figura 44. Ampliação do espectro de absorção na região do infravermelho de II registrado em pastilhas de KBr com resolução de 4,0 cm^{-1} .

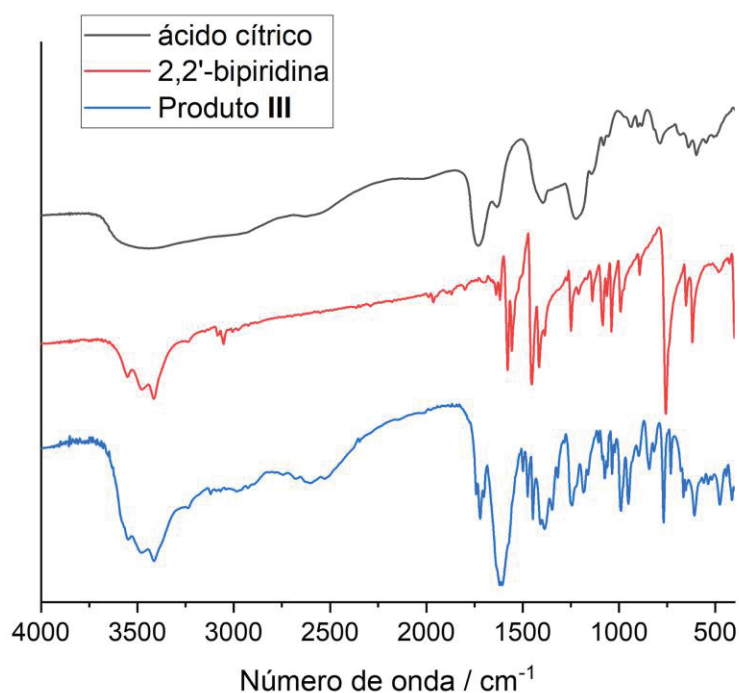


Figura 45. Comparação entre os espectros de absorção na região do infravermelho registrados para o ácido oxálico, 2,2'-bipiridina e Produto III, em pastilhas de KBr, na região entre 4000 a 400 cm^{-1} com resolução de 4,0 cm^{-1} .

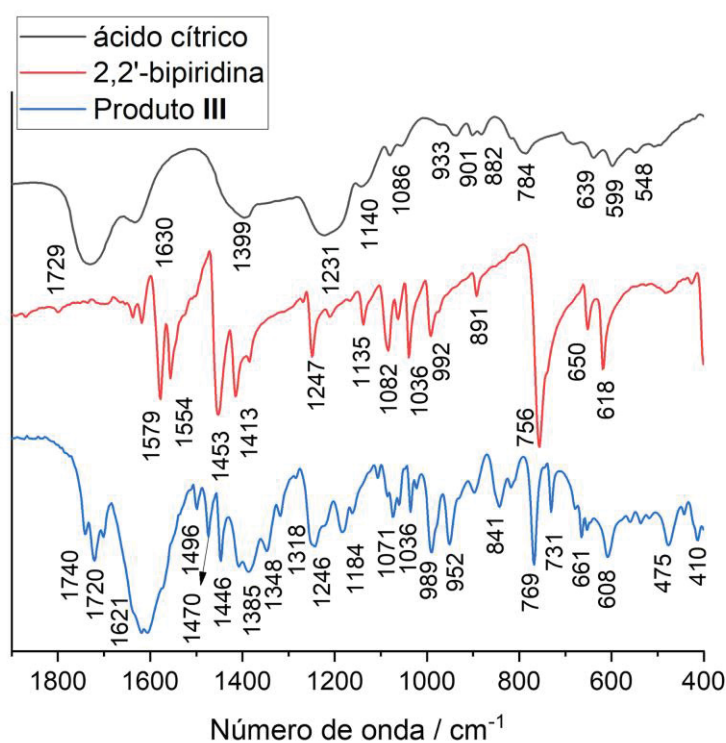


Figura 46. Ampliação do espectro de absorção na região do infravermelho de III registrado em pastilhas de KBr com resolução de 4,0 cm^{-1} .

Tabela 17. Atribuição tentativa das bandas registradas (cm^{-1}) nos espectros de absorção na região do IV obtidos para ácido málico, ácido cítrico, 2,2'-bipiridina e os produtos **II** e **III**¹⁵

Atribuição tentativa	ácido <i>R,S</i> -málico	ácido cítrico	2,2'-bipiridina	II	III
$\nu(\text{O-H})$	região de 3100	região de 3100	-	região de 3100	região de 3100
$\nu(\text{C=O})$	1732	1729	-	1665	1720
$\delta(\text{C-H})$	1411, 1184, 1103	1399, 1231, 1140	1415, 1249 e 1138	1446, 1400, 1245, 1163	1446, 1385, 1246, 1184
$\nu(\text{C-N})$	-	-	1579	1551	1621
$\delta(\text{C-C})$	665	665	-	605	608
$\nu(\text{V=O})$	-	-	-	972	989
$\nu(\text{V-O})$	-	-	-	510	475
$\nu(\text{V-N})$	-	-	-	417	410

ν = estiramento, ν_{as} = estiramento antissimétrico, ν_{s} = estiramento simétrico, δ = deformação angular no plano.

Os espectros dos produtos **II** e **III** apresentam as bandas correspondentes aos estiramentos $\nu(\text{C=O})$, $\nu(\text{C=N})$, $\nu(\text{C-O})$ em 1665, 1551 e 1085 cm^{-1} , respectivamente para **II** e 1720, 1621 e 1071 cm^{-1} , respectivamente para **III**, além da deformação $\delta(\text{C-C})$ em 605 cm^{-1} (para **II**) e 608 cm^{-1} (para **III**), que são característicos da presença dos ligantes carboxilato (malato e citrato). As bandas características de complexos oxidovanádio são observadas na região de 970-990 cm^{-1} devido ao $\nu(\text{V=O})$ e próximo a 840 cm^{-1} pela vibração $\nu(\text{V-O})$, indicando a coordenação dos ligantes ao grupo oxidovanádio.¹⁵

4.4. Avaliação da atividade de **II** e **III** na reação de bromação do vermelho de fenol

O estudo da atividade catalítica dos compostos **II** e **III** foram realizados utilizando as mesmas condições empregadas para **I**. Para tal, foram adicionados ao meio de reação diferentes volumes de uma solução estoque dos compostos **II** e **III** em dmf/ H_2O (1:4, v/v) de modo de se obter 5 concentrações diferentes: 2,0; 4,0; 6,0; 8,0 e 10,0 $\times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ desses compostos. Os espectros na região do visível registrados

em intervalos de 10 min por 2 h para a concentração dos compostos de $6,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ são mostrados nas Figuras 47 e 48.

Durante o acompanhamento da reação observou-se a mudança de cor do meio de reação de laranja para roxo para todas as condições avaliadas para ambos os pré-catalisadores. A diminuição da banda em 443 nm e o aumento na intensidade da banda em 592 nm com o tempo confirma a conversão do vermelho de fenol a azul de bromofenol em ambos os sistemas. O ponto isosbético a 493 nm evidencia que a bromação de vermelho de fenol ocorre sem envolver espécies intermediárias.

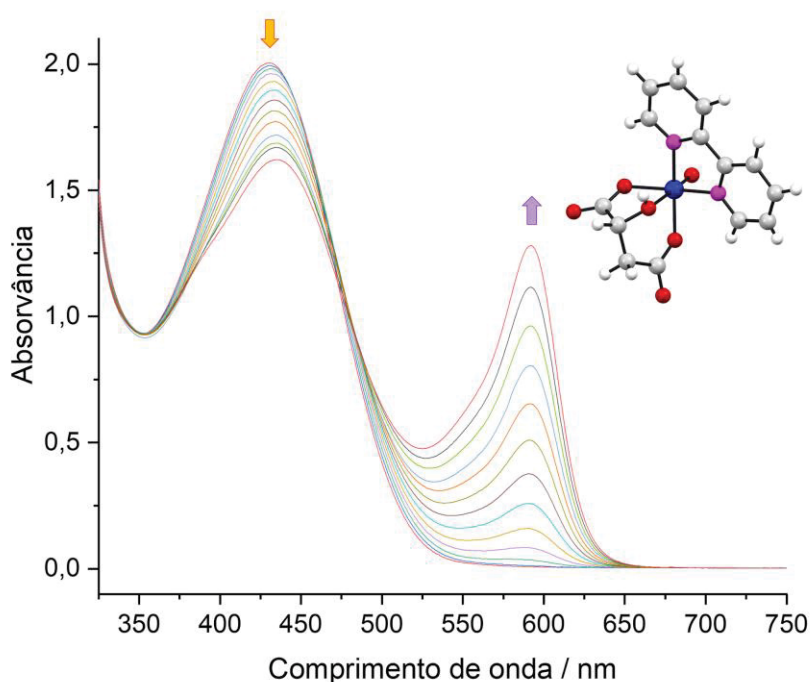


Figura 47. Bromação oxidativa do vermelho de fenol catalisada por II ($6,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$). Condições: tampão $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4 = 50 \text{ mmol L}^{-1}$ (pH = 5,8), $\text{H}_2\text{O}_2 = 1,0 \text{ mol L}^{-1}$, $\text{KBr} = 0,4 \text{ mol L}^{-1}$, vermelho de fenol = $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ e temperatura constante de $30 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$. As mudanças espectrais foram registradas a cada 10 min por 2 h.

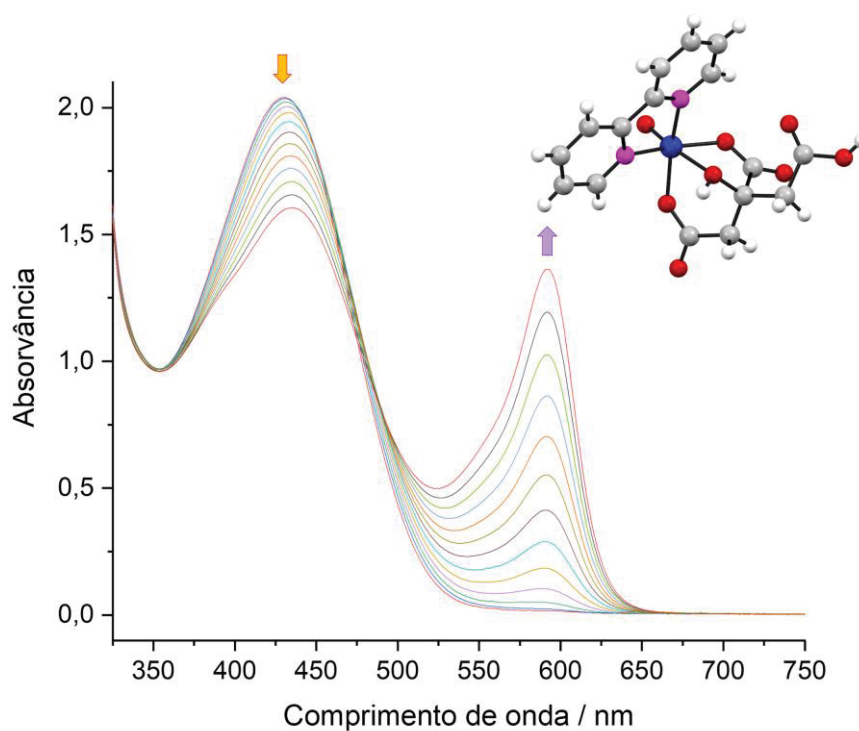


Figura 48. Bromação oxidativa do vermelho de fenol catalisada por **III** ($6,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$). Condições: tampão $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4 = 50 \text{ mmol L}^{-1}$ ($\text{pH} = 5,8$), $\text{H}_2\text{O}_2 = 1,0 \text{ mol L}^{-1}$, $\text{KBr} = 0,4 \text{ mol L}^{-1}$, vermelho de fenol = $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ e temperatura constante de $30 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$. As mudanças espectrais foram registradas a cada 10 min por 2 h.

Os compostos **II** e **III** possuem atividade catalítica com respostas similares, sendo **II** um pouco mais eficiente que **III**, como mostrado na Figura 49 onde na comparação dos valores de absorvância em 592 nm para a concentração de $1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ de ambos os complexos, podemos observar valores ligeiramente maiores quando se utiliza o produto **II** como catalisador.

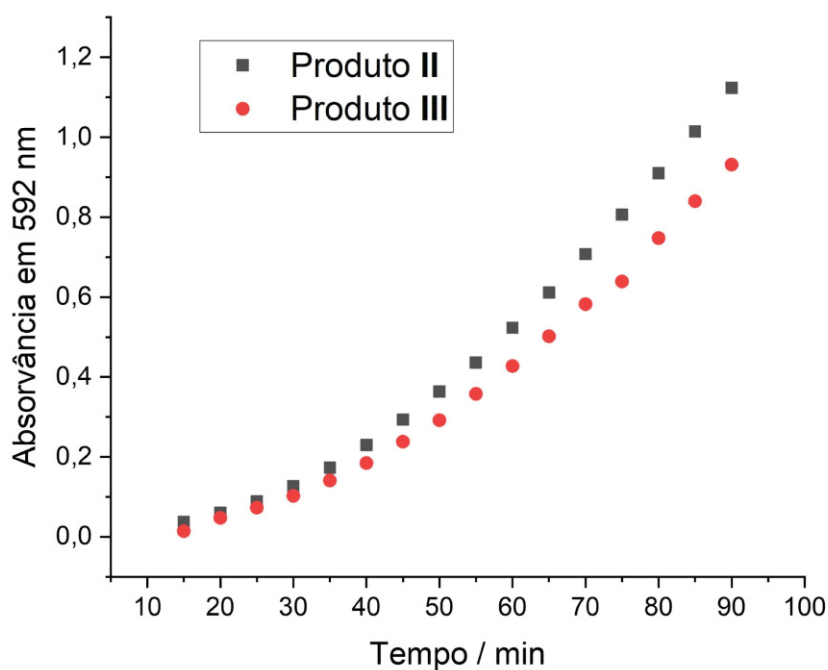


Figura 49. Comparação entre as absorvâncias em 592 nm da reação de bromação do vermelho de fenol catalisada por II (em preto) e III (em vermelho) na concentração de $1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ em dmf/H₂O (1:4, v/v).

Para os estudos cinéticos utilizando II e III foram gerados os gráficos das Figuras 50 e 52, mostrando a relação entre a absorvância em 592 nm e o tempo e a partir desses dados foram gerados os gráficos das Figuras 51 e 53, onde a ordem de reação é obtida pela da inclinação da reta do gráfico de $-\log (d[\text{BrPhB}/dt])$ versus $-\log [V]$, obtendo-se 1,056 para II e 1,045 para III. Esses valores indicam que os sistemas se aproximam de uma reação de primeira ordem.

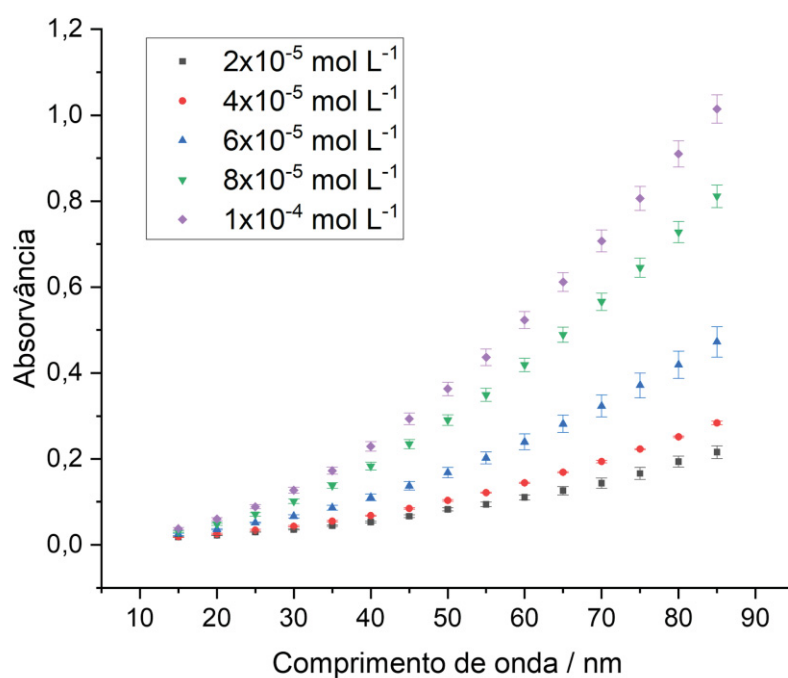


Figura 50. Gráfico da absorvância em 592 nm versus tempo (min) para as concentrações de 2; 4; 6; 8 e 10 $\times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ de II na reação de bromação do vermelho de fenol. Para a determinação das barras de erro, foram considerados os valores de desvio padrão de três experimentos independentes.

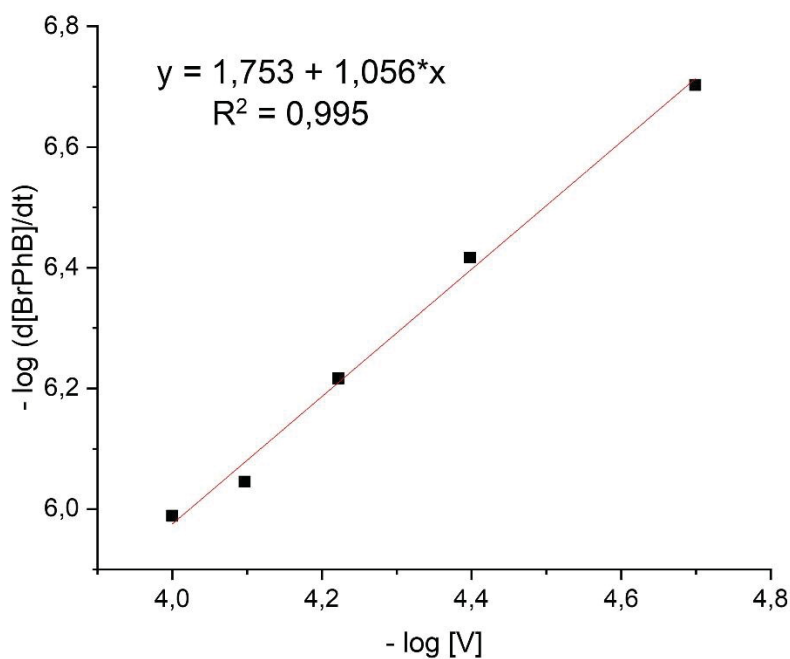


Figura 51. Gráfico de $-\log (d[\text{BrPhB}]/dt)$ versus $-\log [V]$ obtido para os experimentos empregando II como catalisador.

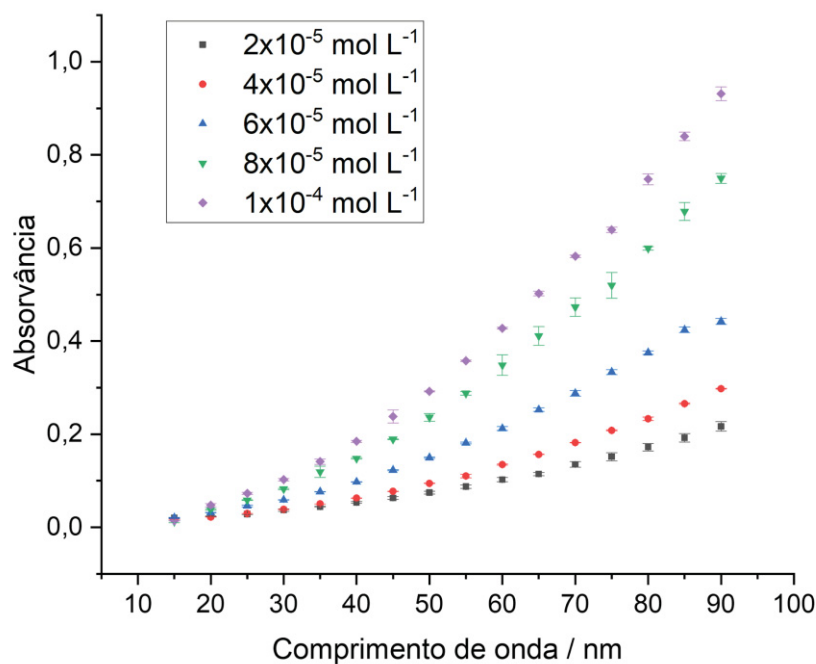


Figura 52. Gráfico da absorvância em 592 nm versus tempo (min) para as concentrações de 2; 4; 6; 8 e 10 $\times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ de **III** na reação de bromação do vermelho de fenol. Para a determinação das barras de erro, foram considerados os valores de desvio padrão de três experimentos independentes.

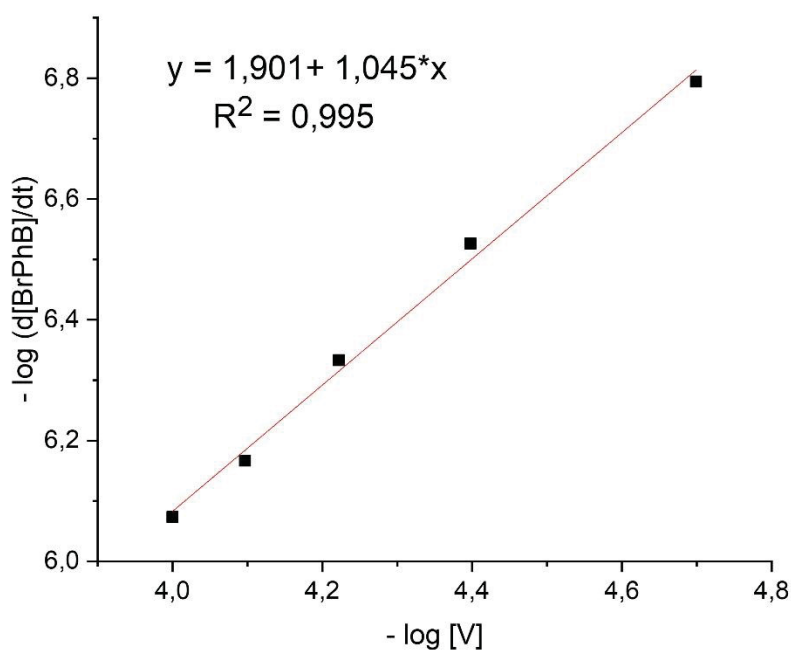


Figura 53. Gráfico de $-\log (d[\text{BrPhB}]/dt)$ versus $-\log [V]$ obtido para os experimentos empregando **III** como catalisador.

As constantes de velocidade (k) determinadas para **II** de $442 \text{ mol}^{-2} \text{ L}^2 \text{ s}^{-1}$ e de $314 \text{ mol}^{-2} \text{ L}^2 \text{ s}^{-1}$ para **III**. Comparando-se esses valores de constante de velocidade com o obtido para **I** ($703 \text{ mol}^{-2} \text{ L}^2 \text{ s}^{-1}$) podemos dizer que os dois complexos são promissores como catalisadores da reação de halogenação de substratos orgânicos. O produto **II** se mostrou um catalisador um pouco mais eficiente que **III**. Esta diferença de resposta poderia ser devido o grupo β -carboxi adicional do citrato que estaria livre para estabelecer ligações de hidrogênio com moléculas do meio o que dificultaria a formação do intermediário ativo na catálise. A diferença nos volumes dos ligantes malato e citrato também seria outro fator a ser considerado, uma vez que o maior volume do citrato também poderia dificultar a formação da espécie ativa. Essas diferenças nas características desses ligantes deve ser explorada pelo uso de outros substratos, onde será possível avaliar melhor as diferenças na resposta catalítica dos produtos **II** e **III**.

A comparação de dados cinéticos com complexos de oxidovanádio(IV) já relatados anteriormente está listada na Tabela 18, mostrando que os valores encontrados estão próximos de outros sistemas já descritos. Esses resultados evidenciam que a atividade catalítica dos complexos está relacionada às características estruturais dos complexos, pois compostos que apresentam ligantes com maior facilidade de se dissociar do metal, liberando o sítio de coordenação para a ligação do peróxido, geralmente apresentam valores maiores de constante de velocidade.

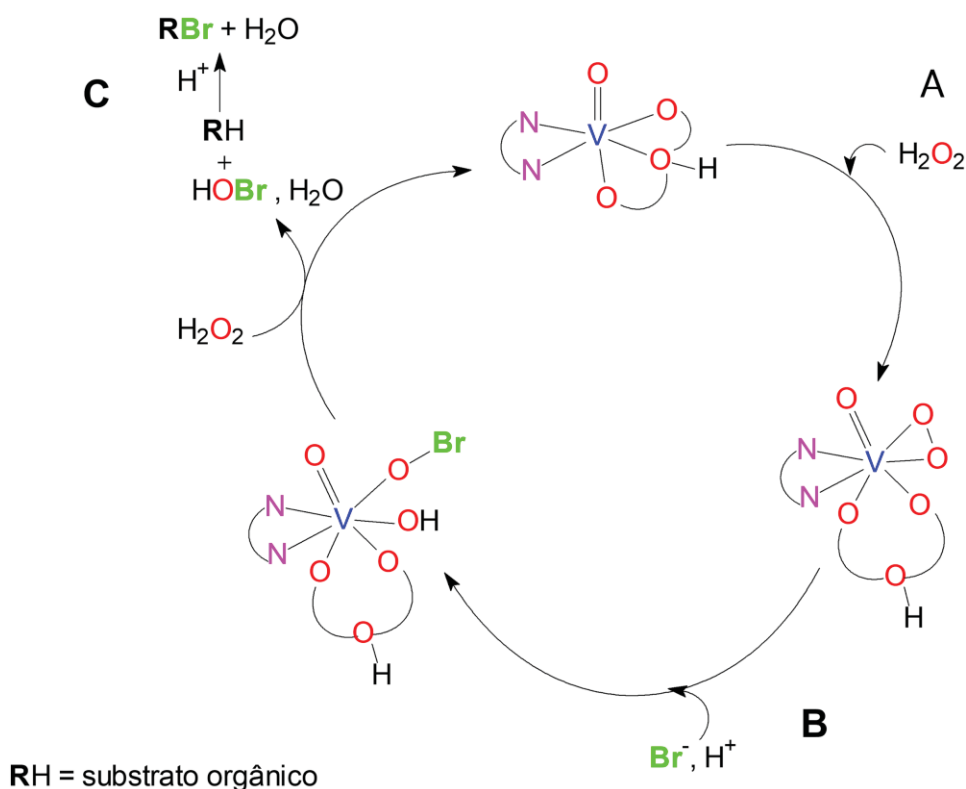
Tabela 18. Dados cinéticos para a bromação catalítica do vermelho de fenol a $30 \pm 0,5^\circ\text{C}$ utilizando oxidocomplexos de vanádio. Condições: [Complexo] = 1 a $10 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ em dmf/ H_2O (1:4 v/v); $[\text{Br}^-] = 0,4 \text{ mol L}^{-1}$; tampão $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4 = 50 \text{ mmol L}^{-1}$ (pH = 5,8) e $[\text{HPhR}] = 0,1 \text{ mmol}$

Complexo	$k / (\text{mol}^{-2} \text{ L}^2 \text{ s}^{-1})$	Referência
Produto II	442	Este trabalho
Produto III	314	Este trabalho
$[\text{VO}(\text{bpy})(\text{ox})(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	2350	98
$[\text{VO}(\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{H}_2\text{O}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	264	80
$[\text{V}^{\text{IV}}\text{O}(\text{sal-ala})(\text{bpy})] \cdot \text{H}_2\text{O}$	462	64
$[\text{VO}(2,6\text{-pdc})(\text{phen})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	213	80
$[\text{VO}(\text{SO}_4)(\text{bpz}^*\text{P})(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$	1275	80
$\text{VO}(\text{bpz}^*\text{eat})(\text{SCN})_2$	190	80

* phen = 1,10-fenantrolina; sal-ala = N-salicilideno-alaninato, 2,6-pdc = ácido 2,6-piridinadicarboxílico; ox^{2-} = oxalato; $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2$ = ácido 5-pirazol-1H-pirazol-

3-carboxílico, bpz*P = 2,6-bis(5-metil-pirazol-3-il)piridina e bpz*eat = 2,4-bis(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-dietilamino-1,3,5-triazina

Uma proposta para o mecanismo de reação da bromação catalítica utilizando os compostos **II** e **III** como pré-catalisadores, baseada nos sistemas já descritos com ligantes polidentados é mostrado no Esquema 6. Segundo esta proposta, que se baseia na hipótese levantada na escolha dos complexos, na etapa **A** os complexos de vanádio são oxidados a $[\text{VO}(\text{O}_2)(\text{bpy})\text{L}]$ (L = malato ou citrato) pela reação com H_2O_2 ; na etapa **B** o brometo é oxidado rapidamente por $[\text{VO}(\text{O}_2)(\text{bpy})\text{L}]$, formando HBrO e $[\text{VO}(\text{bpy})\text{L}]$. Na etapa **C** ocorre a bromação dos substratos orgânicos, como por exemplo o vermelho de fenol.



Esquema 6. Representação esquemática da proposta do mecanismo de reação de bromação substratos orgânicos, como por exemplo o vermelho de fenol, utilizando os produtos **II** e **III** como pré-catalisadores.

Para a utilização de compostos de vanádio como catalisadores em reações de iodação de compostos orgânicos há ainda poucos relatos, sendo descrita somente a utilização de V_2O_5 ¹³⁷ e $VO(acac)_2$ ¹³⁸ e em ambos os casos, os compostos de vanádio são adicionados na fase sólida no meio reacional. Os resultados descritos para a utilização do V_2O_5 como catalisador da reação de iodação do azul de timol relatam que a formação da diiodo-timol-sulfoftaleína acontece em segundos, porém as condições e concentrações utilizadas nesse trabalho são bastante diferentes das descritas nesse documento.¹³⁷

Optamos então por utilizar o azul de timol como um segundo substrato para acompanhar o potencial catalítico dos compostos de vanádio nas reações de halogenação, uma vez que a reação poderia ser acompanhada por espectroscopia UV-vis. Inicialmente, foi testada a mesma metodologia descrita para atividade da enzima iodoperoxidase, utilizando pH = 8 (tampão NaH_2PO_4/Na_2HPO_4 100 mmol L⁻¹), azul de timol (0,1 mmol L⁻¹), KI (0,3 mmol L⁻¹), H_2O_2 (1,0 mmol L⁻¹) e o oxidocomplexo de vanádio desejado (1,0 mmol L⁻¹). Utilizou-se condições estequiométricas nesse teste inicial, porém não foi observada reação (mudança de cor do meio reacional para azul) para nenhum dos compostos inicialmente testados.

Com base no artigo que utiliza o $[VO(acac)_2]$ na iodação de substratos orgânicos em meio ácido, optou-se por alterar a metodologia para que a reação de halogenação acontecesse inicialmente em pH = 4, sendo mantida as concentrações dos reagentes apresentadas acima. Antes das medidas o meio reacional teve seu pH ajustado para 8 pela adição de solução tampão de NaH_2PO_4/Na_2HPO_4 (200 mmol L⁻¹), uma vez que o produto diiodo-timol-sulfoftaleína possui cor laranja no meio ácido (sendo a mesma do azul de timol nesse pH) e em pH 8 apresenta a cor azul. Assim, é possível acompanhar sua formação pelos espectros registrados que mostram um aumento da banda em 620 nm referente ao diiodo-timol-sulfotaleína e o desaparecimento gradual da banda em 441 nm do azul de timol. O controle do experimento foi realizado nas mesmas condições e concentrações de substrato, KI e H_2O_2 , porém sem o oxidocomplexo de vanádio.

A atividade de iodação do azul de timol foi inicialmente avaliada para diversos compostos de vanádio comerciais (NH_4VO_3 , $NaVO_3$, V_2O_5 , $VO(acac)_2$, $VOSO_4$, V_2O_4) e para o produto II à temperatura ambiente na presença de H_2O_2 e KI em pH 4, empregando-se soluções de cada composto em $H_2O/dmsO$ (1:1, v/v). Diferentemente da reação de bromação do vermelho de fenol, nestes experimentos foi utilizado dmsO,

pois no preparo da solução estoque do azul de timol utiliza-se a mistura dmso/H₂O (1:4, v/v) e assim não teríamos o solvente como uma modificação adicional na metodologia utilizada para o modelo.

Nesse ensaio, preparou-se 3 mL do meio reacional, sendo que uma alíquota de 1 mL foi retirada de cada meio após os tempos de 1, 5 e 30 min e adicionados 2 mL do tampão fosfato (pH = 8) imediatamente após cada um desses tempos. Após a reação, observou-se se havia ocorrido a mudança de cor da solução de laranja para azul (Figura 54, Tabela 19). Para a minoria dos sistemas esta mudança foi imediata.



Figura 54. Resultado do teste da atividade dos compostos comerciais: (1) NH_4VO_3 , (2) NaVO_3 , (3) V_2O_5 , (4) $\text{VO}(\text{acac})_2$, (5) VOSO_4 e (6) V_2O_4 . No béquer (7) está o produto II. As alíquotas foram basificadas com tampão de $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ (200 mmol L^{-1}) em pH 8 após 1 min (frente), 5 min (centro) e 30 min (atrás). Os compostos foram adicionados ao meio de reação contendo o azul de timol ($0,1 \text{ mmol L}^{-1}$), KI ($3,0 \text{ mmol L}^{-1}$) e H_2O_2 ($1,0 \text{ mmol L}^{-1}$), seguido do ajuste do pH para 8.

Pelas cores das diferentes alíquotas dos meios reacionais, no caso dos compostos comerciais somente para VOSO_4 e V_2O_5 é observada a formação do composto diiodo-timol-sulfoftaleína (cor azul na alíquota de 5 min), porém após 30 min a cor azul não é mantida, mostrando um comportamento instável.

Tabela 19. Resultados do ensaio de iodação do azul de timol utilizando os compostos comerciais e o produto II nos tempos 1, 5 e 30 min

Nº	Composto	Estado de oxidação do vanádio	Mudança para cor azul	Observação
1	NH ₄ VO ₃	+5	não ocorreu	Cor verde em 1 min não foi mantida
2	NaVO ₃	+5	não ocorreu	Cor verde em 1 min não foi mantida
3	V ₂ O ₅	+5	5 min	Cor azul em 5 min que não foi mantida em 30 min
4	VO(acac) ₂	+4	não ocorreu	A solução permaneceu amarela
5	VOSO ₄	+4	1 min	Cor azul em 1 min que não foi mantida em 30 min
6	V ₂ O ₄	+4	não ocorreu	A solução permaneceu amarela
7	Produto II	+4	1 min	Cor azul-esverdeada em 1 min e azul a partir de 5 min

Os ensaios de atividade de iodoperoxidase para a iodação do azul de timol foram continuados empregando II na concentração final de $6,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. O composto mostrou-se bastante ativo, completando a reação em apenas 10 min, como mostrado pelos espectros registrados em intervalos de 1 min (Figura 55).

O produto I também foi testado empregando essa metodologia para a reação de iodação, porém nesse caso não foi observada a mudança de cor do meio reacional, provavelmente devido a solubilização desse produto em dmso não favorecer a formação da espécie cataliticamente ativa. Já para o composto III, a mudança na cor foi imediata e irreversível. O aparecimento da banda em 620 nm nos espectros registrados evidenciam a alta atividade de III.

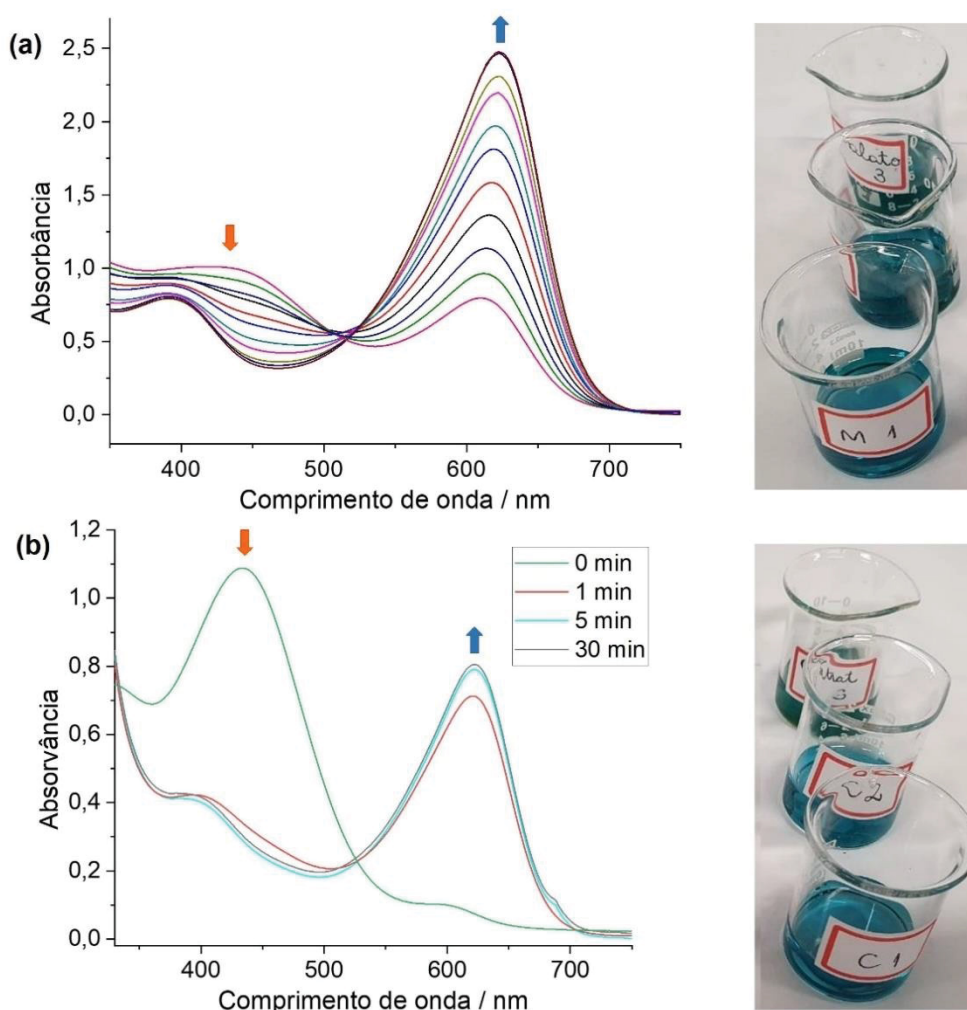


Figura 55. (a) Espectro eletrônico registrado para a iodação do azul de timol na presença de **II** ($0,6 \text{ mmol L}^{-1}$). As mudanças espectrais foram registradas em intervalos de 1 min pelo tempo total de 10 min. (b) Registro dos espectros para as alíquotas basificadas após 1, 5 e 30 min da iodação do azul de timol na presença de **III**. Nos béqueres à direita são mostradas as colorações das reações após 1 min (frente), 5 min (centro) e 30 min (atrás) em (a) para **II** e em (b) para **III**.

4.5.1. Otimização da metodologia de iodação do azul de timol para a determinação dos parâmetros cinéticos

Após os ensaios preliminares de iodação, utilizando quantidades estequiométricas do candidato a catalisador, a metodologia empregada foi otimizada para que fosse possível o estudo cinético empregando os complexos que se mostraram ativos na halogenação do substrato azul de timol.

Os ensaios foram então continuados em condição de *pseudo*-primeira ordem (pois a concentração de catalisador é constante e pode ser incluída na constante de velocidade): com concentração do catalisador ($[cat]$) = $1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, peróxido de hidrogênio ($[H_2O_2]$) = $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ e substrato ($[TBJ]$) = $1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, variando-se a concentração de iodeto de potássio ($[KI]$) = 0,1 a $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ e mantendo-se a temperatura do meio catalítico constante em $30 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$. Os espectros UV-Vis registrados para esse ensaio aplicando-se os produtos **II** e **III** como pré-catalisadores (concentração constante = $1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) foram registrados para alíquotas retiradas do meio reacional a cada 5 min (sendo a primeira alíquota retirada do meio de reação após 10 min) e basificadas pela adição de 2 mL do tampão NaH_2PO_4/Na_2HPO_4 (200 mmol L^{-1}) em $pH = 8$. Um conjunto de curvas representativo desses registros são mostrados nas Figuras 56 e 57 para **II** e **III**, respectivamente, utilizando uma concentração de KI de $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$.

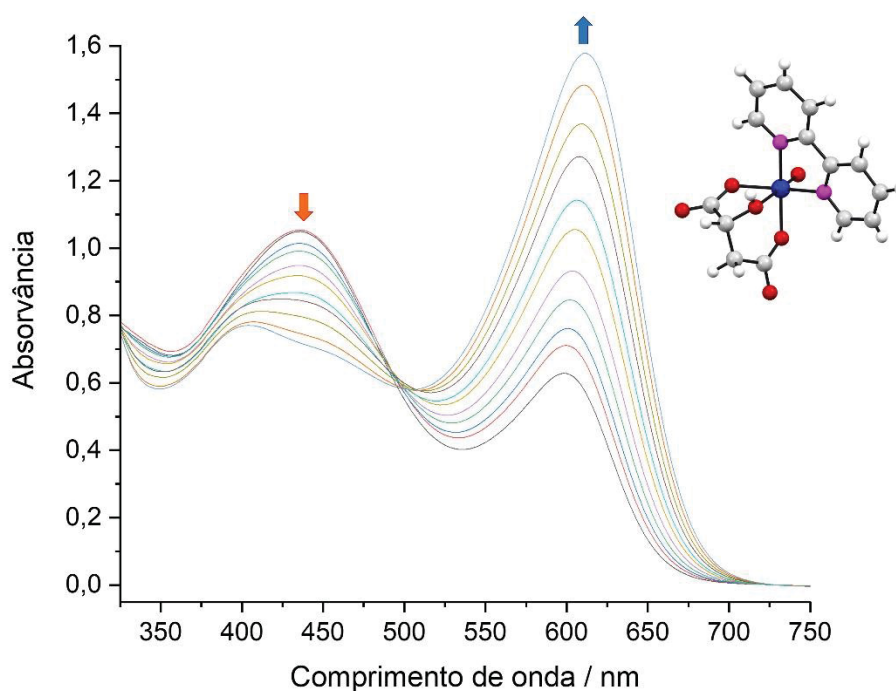


Figura 56. Iodação do azul de timol catalisada por **II** ($1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com KI na concentração de $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$. Condições: tampão NaH_2PO_4/Na_2HPO_4 = 200 mmol L^{-1} ($pH = 8,0$), $H_2O_2 = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, azul de timol = $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ e temperatura constante de $30 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$. As mudanças espectrais foram registradas a cada 5 min por 1 h.

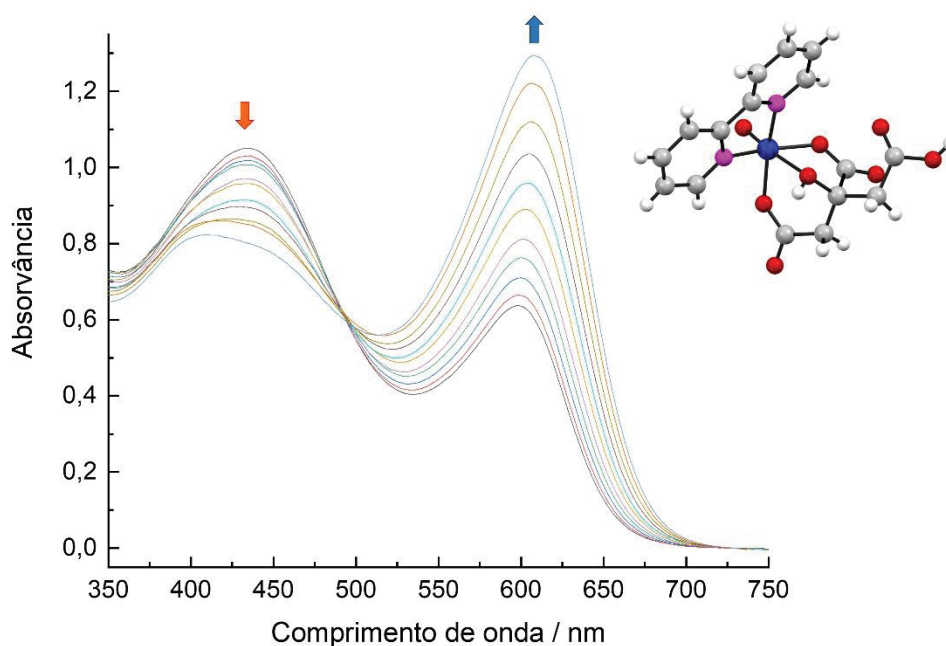


Figura 57. Iodação do azul de timol catalisada por **III** ($1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com KI na concentração de $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$. Condições: tampão $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4 = 200 \text{ mmol L}^{-1}$ ($\text{pH} = 8,0$), $\text{H}_2\text{O}_2 = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, azul de timol = $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ e temperatura constante de $30 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$). As mudanças espectrais foram registradas a cada 5 min por 1 h.

Os parâmetros cinéticos foram obtidos pelo método das velocidades iniciais.¹³⁹ Nesse método, a concentração de substrato pode ser considerada como constante nos tempos iniciais da reação, o que permite que a velocidade inicial da reação seja estudada em função da concentração de substrato. Para tal, considerou-se os dados da formação de produto ao longo dos primeiros 30 min de reação e a partir dos dados de absorvância em 620 nm nesse período, construiu-se um gráfico que fornece uma aproximação razoável da reta tangente que descreve a velocidade inicial da reação nas condições empregadas a partir da aplicação da Lei de Lambert-Beer ($A = \varepsilon d c$ ou $dA/dt = \varepsilon d (d[\text{BrPhB}]/dt)$; A = valor da absorvância em 620 nm; $\varepsilon = 40,3 \text{ mmol L}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ a 620 nm para o diiodo-timol-sulfotaleína; $d = 1 \text{ cm}$). Esse procedimento encontra-se ilustrado no gráfico das Figuras 58 e 59 para a concentração de $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ de KI utilizando-se como catalisador os produtos **II** e **III**.

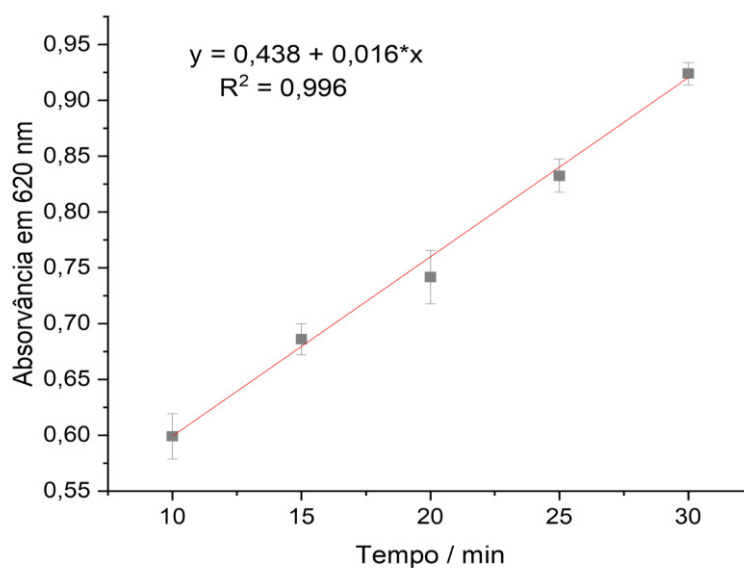


Figura 58. Gráfico da absorvância em 620 nm versus tempo (min) para a concentração de 0,5 mmol L⁻¹ de KI utilizando II como catalisador na reação de iodação do azul de timol, considerando apenas os primeiros 30 min de reação. Para a determinação das barras de erro, foram considerados os valores de desvio padrão de três experimentos independentes.

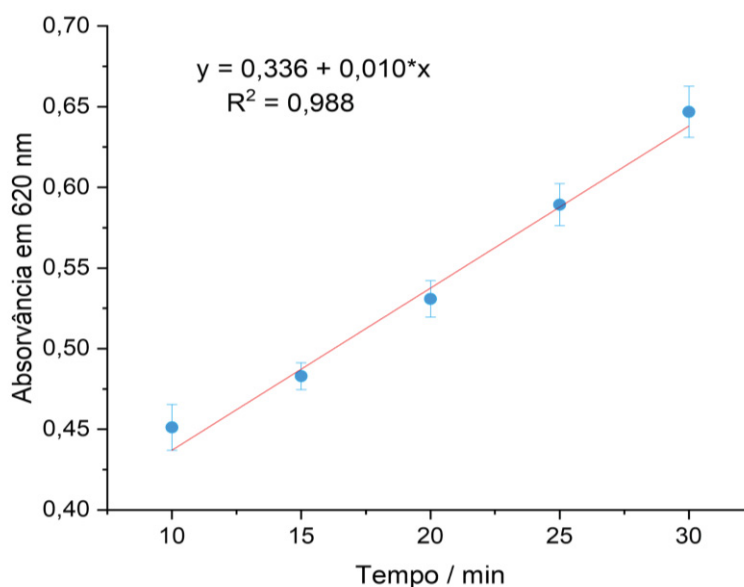


Figura 59. Gráfico da absorvância em 620 nm versus tempo (min) para a concentração de 0,5 mmol L⁻¹ de KI utilizando III como catalisador na reação de iodação do azul de timol, considerando apenas os primeiros 30 min de reação. Para a determinação das barras de erro, foram considerados os valores de desvio padrão de três experimentos independentes.

Essa abordagem foi realizada para seis concentrações de KI (0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5 e 1,0 mmol L⁻¹), sempre com a mesma concentração de pré-catalisador (1,0 x 10⁻⁵ mol L⁻¹). Em posse dos dados de velocidade inicial, pode-se traçar um gráfico de velocidades iniciais em função da concentração de KI (Figuras 60 e 61). Tais gráficos indicam um padrão de saturação, sugerindo um comportamento catalítico que pode ser descrito pelo modelo cinético enzimático de Michaelis-Menten.¹⁴⁰ Nesse procedimento foi utilizado o ajuste apropriado para a catálise enzimática (Michaelis-Menten) disponível no software *OriginPro* 2018.

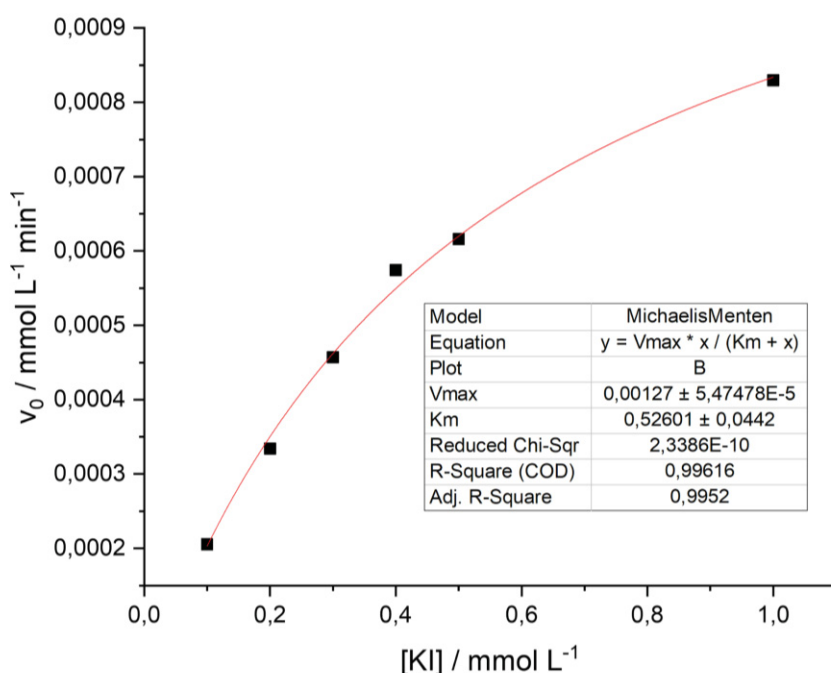


Figura 60. Velocidades iniciais em função da concentração de KI para a iodação do azul de timol (1,0 x 10⁻⁴ mol L⁻¹) utilizando II (1,0 x 10⁻⁵ mol L⁻¹) como catalisador e o ajuste gráfico utilizando o modelo de Michaelis-Menten.

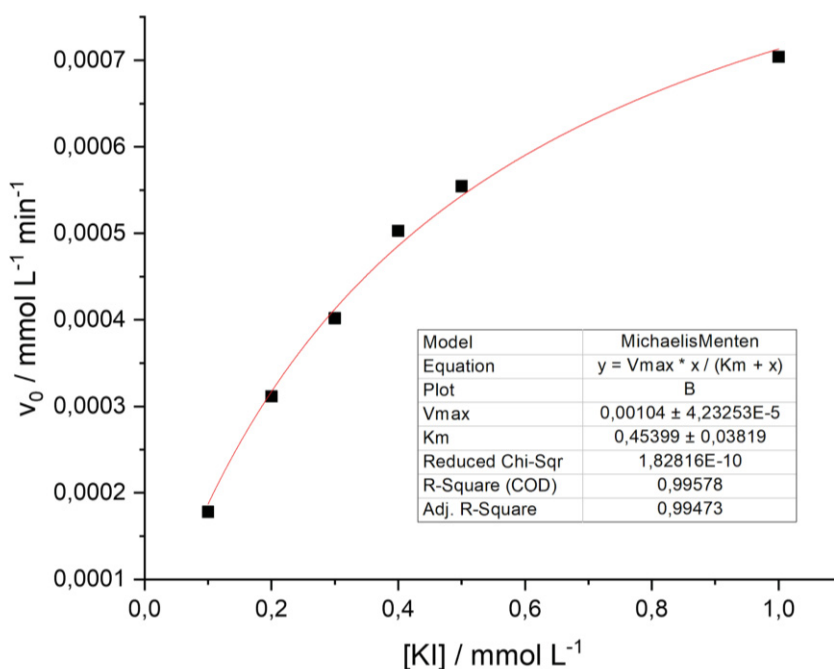


Figura 61. Velocidades iniciais em função da concentração de KI para a iodação do azul de timol ($1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) utilizando **III** ($1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) como catalisador e o ajuste gráfico utilizando o modelo de Michaelis-Menten.

O modelo de Michaelis-Menten foi desenvolvido por Leonor Michaelis e Maud Menten em 1913.¹⁴¹ O tratamento cinético baseado no comportamento enzimático viabilizado pelos autores foi construído considerando as reações de formação do complexo-substrato (rápida) e a dissociação desse complexo em enzima livre e produto (lenta). Considerando a última reação como a etapa limitante da velocidade do processo catalítico, Michaelis e Menten chegaram a uma metodologia em que a velocidade inicial de uma reação catalisada pode ser descrita matematicamente pela Equação 17.

$$v_0 = \frac{v_{max}[S]}{[S] + K_M} \quad [\text{Eq. 17}]$$

A partir da equação de Michaelis-Menten é possível calcular fatores como a velocidade máxima (v_{max}) e a constante de Michaelis-Menten (K_M), os quais fornecem informações importantes sobre o comportamento cinético da reação. A v_{max} está relacionada ao número de renovação da enzima fornecendo informação sobre a frequência de *turnover* (TOF), ou constante catalítica (k_{cat}),¹⁴² quando o catalisador está saturado com o substrato. Esse fator representa a eficiência catalítica, uma vez

que o comportamento de saturação das velocidades iniciais observado nas reações indica que, nessa condição qualquer aumento na concentração de substrato não trará incremento apreciável na velocidade inicial. Assim, v_{max} , é a velocidade inicial máxima de um catalisador em uma determinada concentração. A constante catalítica pode ser calculada pela relação mostrada na Equação 18.

$$k_{cat} = \frac{v_{max}}{[cat]} \quad [\text{Eq. 18}]$$

A constante de Michaelis-Menten, K_M , é definida como a concentração de substrato necessária para que a metade da velocidade máxima da reação seja atingida, ou seja, a concentração de substrato em que metade dos sítios ativos do catalisador estão ocupados. Assim, o K_M fornece um parâmetro de especificidade deste substrato em relação à enzima sendo que quanto menor o K_M , mais forte será a interação substrato-catalisador e, portanto, maior a afinidade.

Os parâmetros cinéticos obtidos para os ensaios de iodação do azul de timol catalisada pelos complexos II e III a $30 \pm 0,5$ °C estão sumarizados na Tabela 20. Uma vez que essa metodologia de iodação do azul do timol catalisada por complexos de vanádio foi desenvolvida durante esse trabalho, não existem relatos de outros complexos utilizando essas mesmas condições e substrato, portanto, não será possível comparar os valores dos parâmetros obtidos com outros já descritos. Vale ressaltar que a iodação desse substrato somente foi relatada¹⁹ para o estudo da atividade de iodoperoxidase da enzima isolada a partir da alga marinha marrom (*Ascophyllum nodosum*) em condições reacionais bem distintas das empregadas nesse trabalho, inviabilizando a comparação dos valores obtidos para os produtos II e III com os relatados para essa enzima.

Tabela 20. Parâmetros cinéticos dos ensaios de iodação do azul de timol catalisada pelos complexos II e III a $30 \pm 0,5$ °C. Condições: [Produtos II e III] = 1×10^{-5} mol L⁻¹, [KI] = 0,1 - 1,0 mmol L⁻¹, tampão [NaH₂PO₄/Na₂HPO₄] = 200 mmol L⁻¹ (pH = 8,0), [H₂O₂] = 0,1 mmol L⁻¹ e [azul de timol] = 0,1 mmol L⁻¹

Produto	v_{max} ($\times 10^{-3}$ mmol L ⁻¹ min ⁻¹)	K_M (mmol L ⁻¹)	k_{cat} (min ⁻¹)	k_{cat}/K_M (L mmol ⁻¹ min ⁻¹)
II	1,27 ($\pm 0,05$)	0,53 ($\pm 0,04$)	12,70	23,96
III	1,04 ($\pm 0,04$)	0,45 ($\pm 0,04$)	10,40	23,11

v_{max} = velocidade máxima, K_M = constante de Michaelis-Menten, k_{cat} = constante catalítica

Comparando-se os valores obtidos para **II** e **III** entre si podemos dizer que ambos apresentam atividade catalítica aplicando-se o modelo catalítico de Michaelis-Menten. No que se refere a eficiência catalítica, que considera o número de moléculas de substrato convertida ao longo do tempo por sítio ativo e a afinidade do catalisador pelo substrato, relativo ao valor de k_{cat}/K_M , podemos dizer que ambos apresentam eficiências muito semelhantes. Os valores de K_M também indicam que ambos os catalisadores apresentam afinidades comparáveis ao substrato, ou seja, a formação do aduto catalisador-substrato é semelhante nesses compostos.

No modelo de Michaelis-Menten adota-se uma simplificação do processo catalítico no qual assume-se que após a adição do substrato ocorre a formação imediata da espécie ativa¹⁴⁰ catalisador-substrato sendo nesse caso a etapa de halogenação do substrato a mais lenta. Para realizar futuramente uma proposta para o mecanismo da reação de halogenação catalítica promovida por estes complexos, o aluno de mestrado Lucas Gian Fachini está realizando cálculos teóricos das hipóteses para as principais etapas mecanísticas. Na hipótese que está sendo avaliada, propõe-se um modelo análogo ao da bromação (Esquema 6), em que é preciso liberar um dos sítios de ligação dos ligantes hidroxipolicarboxilatos para permitir a coordenação do peróxido ao centro de vanádio, formando a espécie peroxidovanádio(V). A seguir ocorrerá a formação do ácido hipoiodoso e posterior halogenação do azul de timol.

4.6. Avaliação preliminar da atividade dos Produtos II e III na reação de iodação da 8-hidroxiquinolina

Os haletos de quinolina, tais como cloroquinaldol (antimicrobiano), iodoquinol (antiparasitário), cloxiquina (antituberculose), clioquinol (antifúngico e antiprotozoário) e broxiquinolina (antiprotozoário), mostrados na Figura 62, estão presentes em diversos fármacos.¹⁰⁶

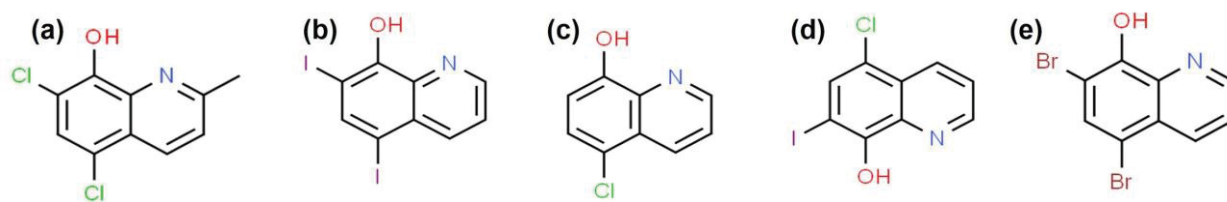
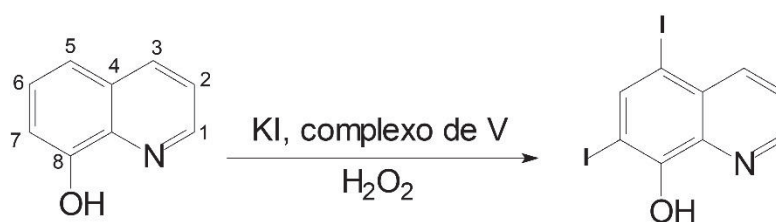


Figura 62. Compostos obtidos a partir da halogenação da 8-hidroxiquinolina: **(a)** cloroquinaldol, **(b)** iodoquinol, **(c)** cloxiquina, **(d)** clioquinol e **(e)** broxiquinolina.

A partir dos resultados do ensaio de iodação do azul de timol, optou-se pela avaliação de $[\text{VO}(\text{bpy})(\text{mal})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (II) e $[\text{VO}(\text{bpy})(\text{cit})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (III) como catalisadores da reação de iodação da 8-hidroxiquinolina a iodoquinol (5,7-diiodo-8-hidroxiquinolina, Figura 62). O iodoquinol, é um fármaco de ação antiparasitária com grande eficácia contra o parasita intestinal *Entamoeba histolytica* e comercializado como Iodoquinol®, Diodoquin®, Diquinol® e Yodoxin® na forma de cápsulas.

Os iodetos aromáticos são intermediários importantes para a síntese de vários fármacos e compostos bioativos.¹⁴³ No entanto, a baixa natureza eletrofílica do iodo molecular em comparação com bromo e cloro molecular dificulta a iodação direta.¹⁴⁴ Neste sentido, a halogenação biomimética tem sido vista como uma rota importante de síntese para a obtenção desses compostos.

O método utilizado nesse trabalho¹⁰⁶ para a obtenção do iodoquinol emprega a 8-hidroxiquinolina como material de partida (Esquema 8). O método de síntese estabelecido é simples e o produto, quando formado, pode ser isolado por precipitação no meio reacional com bom rendimento. O produto halogenado pode ser analisado por ressonância magnética nuclear (RMN de ^1H) fornecendo informações sobre pureza, formação de misturas de produtos, eficiência e rendimento da reação de halogenação.



Esquema 8. Proposta de reação de iodação da 8-hidroxiquinolina.

Após a reação entre a 8-hidroxiquinolina e o KI na presença de H_2O_2 e dos produtos **II** e **III**, ocorreu a formação de um sólido que foi isolado por filtração, lavado com água ultrapura por 3 vezes e seco sob vácuo. Cerca de 10 mg desse composto foi dissolvido em 700 μL de dmso-D^6 e analisado por RMN de ^1H . Os espectros registrados são mostrados nas Figuras 63 e 64 sendo estes bastante similares. Ambos se diferem do espectro da 8-hidroxiquinolina, que possui sinais em δ (ppm) 8,78 (H-1), 8,3 (OH), 8,15 (H-2), 7,45 (H-3), 7,42 (H-5), 7,33 (H-6) e 7,19 (H-7).

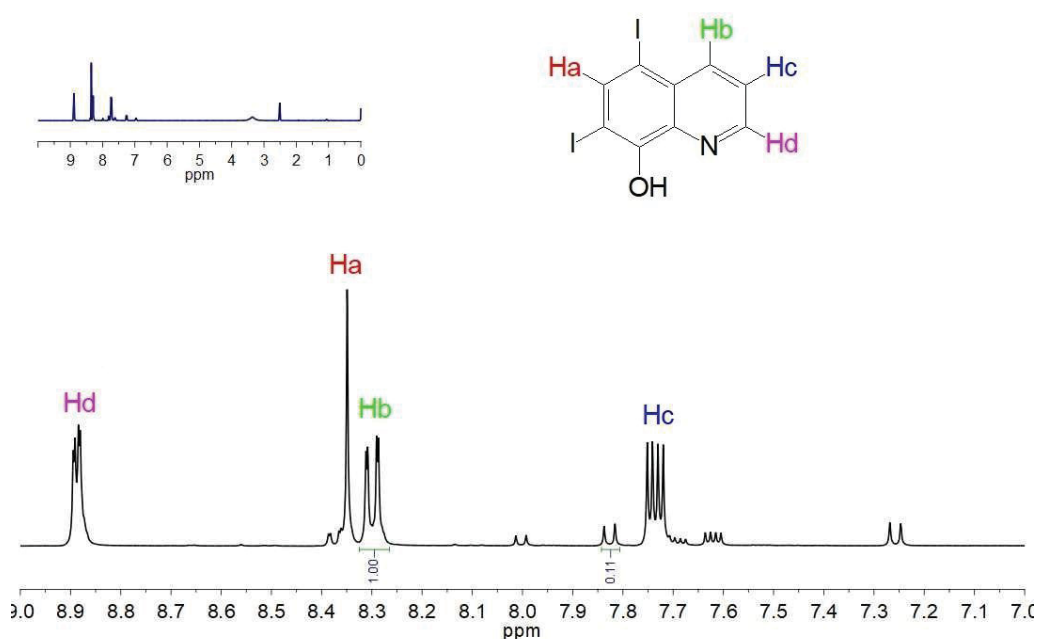


Figura 63. Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, dmso-D^6) do iodoquinol obtido utilizando o produto **II** como candidato a catalisador. No *inset* é mostrado o espectro completo.

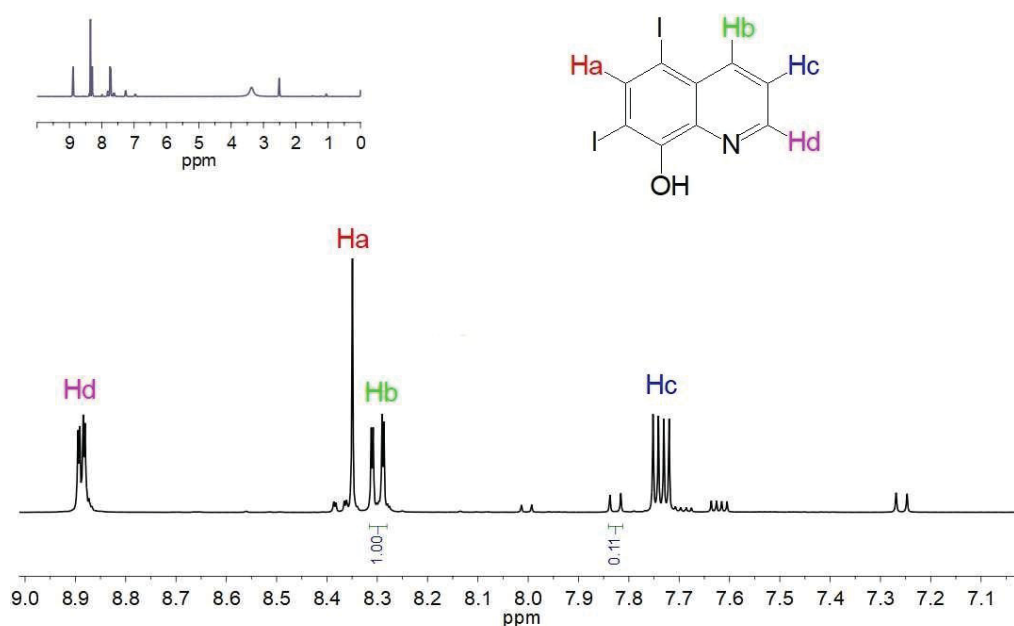


Figura 64. Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, dmso-D_6) do iodoquinol obtido utilizando o produto **III** como candidato a catalisador. No *inset* é mostrado o espectro completo.

Os espectros dos produtos apresentam um sinal intenso em 8,34 ppm, referente a um simpleto, que pode ser atribuído ao H entre os iodetos (denominado Ha na estrutura do iodoquinol (Figuras 63 e 65). Os duplos dubletos em 8,88, 8,29 e 7,73 ppm podem ser atribuídos aos hidrogênios denominados Hd, Hb e Hc, respectivamente.¹⁰⁶

Os sinais de baixa intensidade se referem a formação dos produtos monoiodados, 5-iodo-8-hidroxiquinolina e 7-iodo-8-hidroxiquinolina. A razão mono/diiodado foi determinada integrando um dos sinais relativos ao composto diiodado e um dos sinais referentes aos produtos monoiodados (Figuras 63 e 65), conforme a Equação 19. Os sinais escolhidos para a integração de área são referentes aos hidrogênios ($\text{Hb}_{(\text{diiodado})}$, $\delta = 8,29$ ppm) e aos hidrogênios ($\text{Hb}_{(\text{monoiodado})}$, $\delta = 7,83$ ppm), pois estão presentes tanto no produto diiodado quanto nos dois isômeros monoiodados e que podem ser identificados claramente no espectro pois não estão sobrepostos a outros sinais. Por ser mais intensa, a área de $\text{Hb}_{(\text{diiodado})}$ foi considerada como 1 para a base de cálculo.

$$\text{Razão} = \frac{\int 8,29 \text{ ppm}(\text{diiodado})}{\int 7,83 \text{ ppm}(\text{monoiodado})} \quad [\text{Eq. 19}]$$

Calculando a razão entre os valores dessas integrais chegamos ao valor de 9,09, o qual permite estimar a proporção entre esses produtos em 1(monoiodado): 9(diiodado). É importante mencionar que as condições de reação empregadas neste trabalho ainda não foram otimizadas. Adicionalmente, tentativas de recristalização do produto isolado por precipitação ou de purificação adicional por coluna cromatográfica poderão levar ao isolamento do iodoquinol com maior grau de pureza.

Considerando-se a proporção entre os produtos mono:diiodado e a massa de produto isolado do meio reacional, foi calculado o rendimento da reação em 65,8% utilizando-se o produto II como catalisador e de 61,7% no caso do produto III.

Oxidocompostos de tungstênio ($\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) foram recentemente empregados como pré-catalisadores da halogenação de compostos orgânicos do tipo heteroarenos. Para o substrato 8-hidroxiquinolina, o rendimento total para a reação de iodação a iodoquinol foi de 83%. No entanto a proporção de 1 (monoiodado) : 5 (diiodado), indica uma menor seletividade neste caso.¹⁰⁶

Nos ensaios com II e III como pré-catalisadores, a reação foi conduzida em béqueres ao ar com a formação dos produtos por precipitação, permitindo a filtração e lavagem para a eliminação de impurezas. Ainda não sabemos os fatores que levam a maior seletividade a iodoquinol quando os complexos de vanádio são empregados em relação ao $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, no entanto, os resultados aqui apresentados indicam que esta classe de compostos tem um bom potencial para a preparação industrial de haletos de heteroarenos.

5. CONCLUSÃO

O presente trabalho apresentou a síntese e caracterização de um novo oxidocomposto binuclear de vanádio assimétrico de formulação $[\{V^{IV}O(acac)(bpy)\}\{\mu-O\}\{V^{V}O(bpy)(ox)\}]\cdot 2H_2O$ (**I**). A valência mista $V^{IV/V}$ foi confirmada pelos cálculos teóricos, por titulação redox e pelas análises de RPE. O produto **I** contém o core $\{V_2O_3\}^{3+}$ numa configuração *anti*-angular e os ligantes oxalato (caráter π -doador) e acetilacetionato (caráter π -aceptor) equatoriais favorecem a localização do elétron desemparelhado no vanádio(IV), sendo esse comportamento suportado pelos cálculos DFT e pelas análises por RPE. A obtenção de complexos binucleares assimétricos é raramente relatada e em geral depende de estratégias sintéticas elaboradas para evitar a obtenção de misturas de produtos. O complexo **I**, por sua vez, foi preparado em bom rendimento de produto cristalino por um método de síntese relativamente simples.

As análises por RPE permitiram um estudo do comportamento de **I** em solução em 4 diferentes condições: dmf, dmf/H₂O, dmsO e dmsO/H₂O. Através da simulação dos espectros à temperatura ambiente e dos cálculos mecânico-quânticos, foi possível a obtenção do parâmetro raio de rotação dinâmico para **I**, apontando para a manutenção da estrutura binuclear em soluções recém-preparadas à temperatura ambiente. Os estudos à 77K revelaram a presença de uma espécie paramagnética minoritária (somente cerca de 10% do total de espécies paramagnéticas), porém estes não são conclusivos em relação à entidade química dessa espécie.

Empregando H₂O₂ como oxidante e KBr como fonte de brometo, o composto **I**, atua como pré-catalisador na bromação de vermelho de fenol (HPhR) para produzir azul de bromofenol (BrPhB). Até onde sabemos, é a primeira vez que um composto binuclear de vanádio, assimétrico e de valência mista é empregado como pré-catalisador em uma reação de bromação oxidativa.

Estudos adicionais utilizando solventes diferentes para a solubilização de **I** no preparo da solução estoque do pré-catalisador para a bromação do vermelho de fenol revelaram uma mudança do comportamento catalítico relativo a mudança de solvente, uma vez que quando este produto foi solubilizado na mistura dmf/H₂O a reposição catalítica foi mais rápida do que em dmsO/H₂O. Essa descoberta de que uma mistura de solventes (dmf/H₂O ou dmsO/H₂O) influencia significativamente a atividade catalítica deste sistema modelo também é sem precedentes.

Não encontramos na literatura uma proposta de mecanismo para a bromação oxidativa promovida por complexos binucleares, uma vez que os exemplos de complexos com essa característica sendo empregados como pré-catalisadores são bem raros. Além disso, a estrutura assimétrica do produto **I** que distingue esse complexo dos outros binucleares previamente estudados como miméticos da haloperoxidase, torna a elucidação do mecanismo dessa reação ainda mais exigente. Portanto, esse sistema convida a investigações adicionais, que permitam a proposta de um perfil de especiação em solução e um mecanismo de reação, onde possa também se considerar o efeito do solvente no meio reacional, o que poderá contribuir para o desenvolvimento de sistemas catalíticos mais ativos.

Os produtos $[\text{VO}(\text{bpy})(\text{mal})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**II**) e $[\text{VO}(\text{cit})(\text{mal})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**III**) também podem ser obtidos com relativa facilidade utilizando a rota sintética descrita por Chen e colaboradores.¹⁵ A atividade catalítica dos produtos **II** e **III** como miméticos da bromoperoxidase utilizando como substrato o vermelho de fenol também foi testada. Quando comparados com compostos já relatados, os resultados desses compostos indicam que eles também apresentam potencial para a utilização como catalisador em reações de bromação, porém com uma resposta mais moderada.

Uma metodologia para a reação de iodação do azul de timol utilizando oxidocomplexos de vanádio foi desenvolvida durante esse trabalho, sendo portanto, uma metodologia inovadora, utilizando pela primeira vez um complexo de vanádio como pré-catalisador na halogenação desse substrato. Até o momento somente uma metodologia utilizando a enzima haloperoxidase isolada a partir dos organismos marinhos para o substrato azul de timol foi relatada.

O modelo de Michaelis-Menten foi aplicado no tratamento dos dados cinéticos empregando **II** e **III** como catalisadores e estes indicam que esses produtos possuem potencial para serem aplicados também como catalisadores em reações de iodação. Essa metodologia foi utilizada também para testar a atividade de iodoperoxidase de outros compostos comerciais por se tratar de um método colorimétrico com um tempo de realização curto.

Considerando os compostos empregados neste trabalho, o complexo **I** não apresentou atividade para a reação de iodação, enquanto os produtos **II** e **III** foram bastante ativos e selecionados para a utilização na halogenação de um terceiro substrato, a 8-hidroxiquinolina. Os resultados preliminares indicam que esses produtos apresentam atividade catalítica na iodação da 8-hidroxiquinolina, sendo

também a primeira vez que um complexo de vanádio é utilizado como catalisador na reação de obtenção do iodoquinol. Uma metodologia para a purificação do iodoquinol ainda precisa ser desenvolvida uma vez que este foi obtido em uma mistura com produtos monoiodados derivados da 8-hidroxiquinolina, porém é importante destacar o bom rendimento obtido e a boa seletividade para a formação do produto diiodado (iodoquinol).

Dessa forma, nossos estudos podem contribuir para o desenvolvimento de sistemas capazes de atuar como catalisadores em reações de halogenação de arenos e heteroarenos, mimetizando a atividade das haloperoxidases.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. REHDER, D. The future of/for vanadium. **Dalton Transactions**, v. 42, n. 33, p. 11749-11761, 2013.
2. PESSOA, J. C.; ETCHEVERRY, S.; GAMBINO, D. Vanadium compounds in medicine. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 301, p. 24-48, 2015.
3. FAY, A. W.; BLANK, M. A.; LEE, C. C.; HU, Y.; HODGSON, K. O.; HEDMAN, B.; RIBBE, M. W. Characterization of isolated nitrogenase FeVco. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 36, p. 12612-12618, 2010.
4. LEBLANC, C.; VILTER, H.; FOURNIER, J.-B.; DELAGE, L.; POTIN, P.; REBUFFET, E.; MICHEL, G.; SOLARI, P.; FEITERS, M.; CZJZEK, M. Vanadium haloperoxidases: From the discovery 30 years ago to X-ray crystallographic and V K-edge absorption spectroscopic studies. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 301, p. 134-146, 2015.
5. MICHIBATA, H. **Vanadium: biochemical and molecular biological approaches**. Springer Science & Business Media, 2011. ISBN 9400709137.
6. CAMPITELLI, P.; CRUCIANELLI, M. On the capability of oxidovanadium (IV) derivatives to act as all-around catalytic promoters since the prebiotic world. **Molecules**, v. 25, n. 13, p. 3073, 2020.
7. LANGESLAY, R. R.; KAPHAN, D. M.; MARSHALL, C. L.; STAIR, P. C.; SATTELBERGER, A. P.; DELFERRO, M. Catalytic applications of vanadium: a mechanistic perspective. **Chemical reviews**, v. 119, n. 4, p. 2128-2191, 2018.
8. CLAGUE, M. J.; KEDER, N. L.; BUTLER, A. Biomimics of vanadium bromoperoxidase: Vanadium (V)-Schiff base catalyzed oxidation of bromide by hydrogen peroxide. **Inorganic Chemistry**, v. 32, n. 22, p. 4754-4761, 1993.
9. COLPAS, G. J.; HAMSTRA, B. J.; KAMPF, J. W.; PECORARO, V. L. Functional models for vanadium haloperoxidase: reactivity and mechanism of halide oxidation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 118, n. 14, p. 3469-3478, 1996.
10. LIGTENBARG, A. G.; HAGE, R.; FERINGA, B. L. Catalytic oxidations by vanadium complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 237, n. 1-2, p. 89-101, 2003.
11. SAHA, U.; MUKHERJEA, K. K. Development of a multifunctional biomimicking L-cysteine based oxovanadium (IV) complex: synthesis, DFT calculations, bromoperoxidation and nuclease activity. **RSC advances**, v. 5, n. 114, p. 94462-94473, 2015.
12. DEBNATH, M.; DOLAI, M.; PAL, K.; BHUNYA, S.; PAUL, A.; LEE, H. M.; ALI, M. Mono- and dinuclear oxidovanadium (V) complexes of an amine-bis (phenolate)

ligand with bromo-peroxidase activities: synthesis, characterization, catalytic, kinetic and computational studies. **Dalton Transactions**, v. 47, n. 8, p. 2799-2809, 2018.

13. MAURYA, A.; MAHATO, A. K.; CHAUDHARY, N.; KESHARWANI, N.; KACHHAP, P.; MISHRA, V. K.; HALDAR, C. Synthesis and characterization of dimeric μ -oxidovanadium complexes as the functional model of vanadium bromoperoxidase. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 34, n. 4, p. e5508, 2020.

14. SCHULZ, D.; WEYHERMÜLLER, T.; WIEGHARDT, K.; NUBER, B. The monofunctionalized 1, 4, 7-triazacyclononane derivatives 1, 4, 7-triazacyclononane-N-acetate (L1) and N-(2-hydroxybenzyl)-1, 4, 7-triazacyclononane (HL2) and their complexes with vanadium (IV)/(V). Localized and delocalized electronic structures in compounds containing the mixed valent [OVIV□ O□ VVO] 3^+ core. **Inorganica chimica acta**, v. 240, n. 1-2, p. 217-229, 1995.

15. CHEN, C.-Y.; CHEN, M.-L.; CHEN, H.-B.; WANG, H.; CRAMER, S. P.; ZHOU, Z.-H. α -Hydroxy coordination of mononuclear vanadyl citrate, malate and S-citramalate with N-heterocycle ligand, implying a new protonation pathway of iron–vanadium cofactor in nitrogenase. **Journal of inorganic biochemistry**, v. 141, p. 114-120, 2014.

16. WEVER, R.; KRENN, B. E.; RENIRIE, R. Marine vanadium-dependent haloperoxidases, their isolation, characterization, and application. **Methods in enzymology**, v. 605, p. 141-201, 2018.

17. BAZHINA, E. S.; ALEKSANDROV, G. G.; KISKIN, M. A.; NIKITIN, O. M.; EFIMOV, N. N.; UGOLKOVA, E. A.; MININ, V. V.; MAGDESIEVA, T. V.; SIDOROV, A. A.; EREMENKO, I. L. Trimethylacetate-bridged mixed-valence binuclear vanadium(IV,V) complexes with a $\{(VO)_2(\mu-O)\}_3^+$ core. **Polyhedron**, v. 175, p. 114212, 2020.

18. FENG, X. D.; ZHANG, X. X.; WANG, Z. N.; SONG, J.; XING, Y. H.; BAI, F. Y. Mimicking vanadium haloperoxidases: vanadium (III)–carboxylic acid complexes and their application in H_2O_2 detection. **New Journal of Chemistry**, v. 40, n. 2, p. 1222-1229, 2016.

19. VERHAEGHE, E.; BUISSON, D.; ZEKRI, E.; LEBLANC, C.; POTIN, P.; AMBROISE, Y. A colorimetric assay for steady-state analyses of iodo-and bromoperoxidase activities. **Analytical biochemistry**, v. 379, n. 1, p. 60-65, 2008.

20. THOMPSON, K. H.; ORVIG, C. Coordination chemistry of vanadium in metallopharmaceutical candidate compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 219, p. 1033-1053, 2001.

21. KUSTIN, K. Aqueous vanadium ion dynamics relevant to bioinorganic chemistry: a review. **Journal of inorganic biochemistry**, v. 147, p. 32-38, 2015.

22. AVERILL, B. A.; BRIGGS, L. R.; CHASTEEN, N. D.; GILBERT, T. R.; KUSTIN, K.; MCLEOD, G. C.; PENFIELD, K. W.; SOLOMON, E. I.; WILCOX, D. E. Copper, molybdenum, and vanadium in biological systems. 1983.

23. REHDER, D. Implications of vanadium in technical applications and pharmaceutical issues. **Inorganica Chimica Acta**, v. 455, p. 378-389, 2017.
24. NATALIO, F.; ANDRÉ, R.; HARTOG, A. F.; STOLL, B.; JOCHUM, K. P.; WEVER, R.; TREMEL, W. Vanadium pentoxide nanoparticles mimic vanadium haloperoxidases and thwart biofilm formation. **Nature nanotechnology**, v. 7, n. 8, p. 530-535, 2012.
25. ZORODDU, M. A.; AASETH, J.; CRISPONI, G.; MEDICI, S.; PEANA, M.; NURCHI, V. M. The essential metals for humans: a brief overview. **Journal of inorganic biochemistry**, v. 195, p. 120-129, 2019.
26. CRANS, D. C.; HENRY, L.; CARDIFF, G.; POSNER, B. I. Developing vanadium as an antidiabetic or anticancer drug: a clinical and historical perspective. **Met. Ions Life Sci**, v. 19, p. 203-230, 2019.
27. BISHAYEE, A.; WAGHRAY, A.; PATEL, M. A.; CHATTERJEE, M. Vanadium in the detection, prevention and treatment of cancer: the in vivo evidence. **Cancer Letters**, v. 294, n. 1, p. 1-12, 2010.
28. MUKHERJEE, B.; PATRA, B.; MAHAPATRA, S.; BANERJEE, P.; TIWARI, A.; CHATTERJEE, M. Vanadium—an element of atypical biological significance. **Toxicology letters**, v. 150, n. 2, p. 135-143, 2004.
29. SUTRADHAR, M.; POMBEIRO, A. J. Coordination chemistry of non-oxido, oxido and dioxidovanadium (IV/V) complexes with azine fragment ligands. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 265, p. 89-124, 2014.
30. THOMPSON, K. H.; LICHTER, J.; LEBEL, C.; SCAIFE, M. C.; MCNEILL, J. H.; ORVIG, C. Vanadium treatment of type 2 diabetes: a view to the future. **Journal of inorganic biochemistry**, v. 103, n. 4, p. 554-558, 2009.
31. MAKINEN, M. W.; SALEHITAZANGI, M. The structural basis of action of vanadyl (VO₂⁺) chelates in cells. **Coordination chemistry reviews**, v. 279, p. 1-22, 2014.
32. WILLSKY, G. R.; CHI, L.-H.; GODZALA III, M.; KOSTYNIK, P. J.; SMEE, J. J.; TRUJILLO, A. M.; ALFANO, J. A.; DING, W.; HU, Z.; CRANS, D. C. Anti-diabetic effects of a series of vanadium dipicolinate complexes in rats with streptozotocin-induced diabetes. **Coordination chemistry reviews**, v. 255, n. 19-20, p. 2258-2269, 2011.
33. REHDER, D. Biological and medicinal aspects of vanadium. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 6, n. 5, p. 604-617, 2003.
34. CRANS, D. C. Chemistry and insulin-like properties of vanadium (IV) and vanadium (V) compounds. **Journal of inorganic biochemistry**, v. 80, n. 1-2, p. 123-131, 2000.

35. YUEN, V. G.; ORVIG, C.; MCNEILL, J. H. Glucose-lowering effects of a new organic vanadium complex, bis (maltolato) oxovanadium (IV). **Canadian journal of physiology and pharmacology**, v. 71, n. 3-4, p. 263-269, 1993.
36. AL ZOUBI, W.; KO, Y. G. Schiff base complexes and their versatile applications as catalysts in oxidation of organic compounds: part I. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 31, n. 3, p. e3574, 2017.
37. LIANG, X.; ZHONG, Y.; ZHU, S.; MA, L.; YUAN, P.; ZHU, J.; HE, H.; JIANG, Z. The contribution of vanadium and titanium on improving methylene blue decolorization through heterogeneous UV-Fenton reaction catalyzed by their co-doped magnetite. **Journal of hazardous materials**, v. 199, p. 247-254, 2012; OLIVEIRA, H. S.; OLIVEIRA, L. C.; PEREIRA, M. C.; ARDISSON, J. D.; SOUZA, P. P.; PATRÍCIO, P. O.; MOURA, F. C. Nanostructured vanadium-doped iron oxide: catalytic oxidation of methylene blue dye. **New Journal of Chemistry**, v. 39, n. 4, p. 3051-3058, 2015.
38. JIAN-HUA, G.; YU-MING, Z.; MENG-WEI, X.; YONG, Y. Catalytic oxidative desulfurization of gasoline using vanadium (V)-substituted polyoxometalate/H₂O₂/ionic liquid emulsion system. **China Petroleum Processing & Petrochemical Technology**, v. 14, n. 1, p. 25, 2012.
39. PINTO, S.; D'ORNELAS, L.; BETANCOURT, P. Synthesis and characterization of vanadium nanoparticles on activated carbon and their catalytic activity in thiophene hydrodesulphurization. **Applied surface science**, v. 254, n. 17, p. 5390-5393, 2008.
40. JIAN, Z.; HU, Y. S.; JI, X.; CHEN, W. Nasicon-structured materials for energy storage. **Advanced Materials**, v. 29, n. 20, p. 1601925, 2017.
41. ZHANG, J.; TAN, C.-W.; YU, R.; YU, X.-D.; WANG, F.-C.; CAI, H.-N. Adiabatic shear fracture in Ti-6Al-4V alloy. **Transactions of Nonferrous Metals Society of China**, v. 21, n. 11, p. 2396-2401, 2011.
42. KUMAR, S.; JAIN, A.; ICHIKAWA, T.; KOJIMA, Y.; DEY, G. Development of vanadium based hydrogen storage material: A review. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 72, p. 791-800, 2017.
43. UHRIG, M.; KOENIG, S.; SURIYAH, M. R.; LEIBFRIED, T. Lithium-based vs. vanadium redox flow batteries—a comparison for home storage systems. **Energy Procedia**, v. 99, p. 35-43, 2016.
44. CHOI, C.; KIM, S.; KIM, R.; CHOI, Y.; KIM, S.; JUNG, H.-Y.; YANG, J. H.; KIM, H.-T. A review of vanadium electrolytes for vanadium redox flow batteries. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 69, p. 263-274, 2017.
45. CRANS, D. C.; CHATTERJEE, P. Vanadium biochemistry In: REEDIJK, J. e POEPPPELMEIER, K. (Ed.). **Comprehensive Inorganic Chemistry II (Second Edition)**. n. Amsterdam: Elsevier, p. p.323-342, 2013.
46. MICHIBATA, H.; YAMAGUCHI, N.; UYAMA, T.; UEKI, T. Molecular biological approaches to the accumulation and reduction of vanadium by ascidians. **Coordination chemistry reviews**, v. 237, n. 1-2, p. 41-51, 2003.

47. UEKI, T.; ADACHI, T.; KAWANO, S.; AOSHIMA, M.; YAMAGUCHI, N.; KANAMORI, K.; MICHIBATA, H. Vanadium-binding proteins (vanabins) from a vanadium-rich ascidian *Ascidia sydneiensis samea*. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Structure and Expression**, v. 1626, n. 1, p. 43-50, 2003.
48. YAMAGUCHI, N.; AMAKAWA, Y.; YAMADA, H.; UEKI, T.; MICHIBATA, H. Localization of Vanabins, Vanadium-Binding Proteins, in the Blood Cells of the Vanadium-Rich Ascidian, *Ascidia sydneiensis samea*. **Zoological Science**, v. 23, n. 10, p. 909-915, 7, 2006.
49. YOSHIHARA, M.; UEKI, T.; YAMAGUCHI, N.; KAMINO, K.; MICHIBATA, H. Characterization of a novel vanadium-binding protein (VBP-129) from blood plasma of the vanadium-rich ascidian *Ascidia sydneiensis samea*. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, v. 1780, n. 2, p. 256-263, 2008.
50. UEKI, T.; YAMAGUCHI, N.; ISAGO, Y.; TANAHASHI, H. Vanadium accumulation in ascidians: a system overview. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 301, p. 300-308, 2015.
51. ARTIGLIA, L.; AGNOLI, S.; GRANOZZI, G. Vanadium oxide nanostructures on another oxide: The viewpoint from model catalysts studies. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 301, p. 106-122, 2015.
52. EADY, R. R. Vanadium nitrogenases. In: PUBLISHERS, K. A. (Ed.). **Vanadium in Biological Systems**. Boston, p. 99-127. , 1990.
53. EADY, R. R. Structure– function relationships of alternative nitrogenases. **Chemical reviews**, v. 96, n. 7, p. 3013-3030, 1996.
54. HALES, B. J.; CASE, E. E.; MORNINGSTAR, J. E.; DZEDA, M. F.; MAUTERER, L. A. Isolation of a new vanadium-containing nitrogenase from *Azotobacter vinelandii*. **Biochemistry**, v. 25, n. 23, p. 7251-7255, 1986.
55. VILTER, H. Peroxidases from Phaeophyceae: a vanadium (V)-dependent peroxidase from *Ascophyllum nodosum*. **Phytochemistry**, v. 23, n. 7, p. 1387-1390, 1984.
56. BUTLER, A.; SANDY, M. Mechanistic considerations of halogenating enzymes. **Nature**, v. 460, n. 7257, p. 848-854, 2009.
57. GRIBBLE, G. W. The diversity of naturally produced organohalogens. **Chemosphere**, v. 52, n. 2, p. 289-297, 2003.
58. XU, Z.; YANG, Z.; LIU, Y.; LU, Y.; CHEN, K.; ZHU, W. Halogen bond: its role beyond drug–target binding affinity for drug discovery and development. **Journal of chemical information and modeling**, v. 54, n. 1, p. 69-78, 2014.
59. JESCHKE, P. The unique role of halogen substituents in the design of modern agrochemicals. **Pest Management Science: formerly Pesticide Science**, v. 66, n. 1, p. 10-27, 2010.

60. LUDEWIG, H.; MOLYNEUX, S.; FERRINHO, S.; GUO, K.; LYNCH, R.; GKOTSI, D. S.; GOSS, R. J. Halogenases: structures and functions. **Current Opinion in Structural Biology**, v. 65, p. 51-60, 2020.
61. ARBER, J.; DE BOER, E.; GARNER, C.; HASNAIN, S.; WEVER, R. Vanadium K-edge X-ray absorption spectroscopy of bromoperoxidase from *Ascophyllum nodosum*. **Biochemistry**, v. 28, n. 19, p. 7968-7973, 1989.
62. WEYAND, M.; HECHT, H.-J.; KIESS, M.; LIAUD, M.-F.; VILTER, H.; SCHOMBURG, D. X-ray structure determination of a vanadium-dependent haloperoxidase from *Ascophyllum nodosum* at 2.0 Å resolution. **Journal of molecular biology**, v. 293, n. 3, p. 595-611, 1999.
63. MACEDO-RIBEIRO, S.; HEMRIKA, W.; RENIRIE, R.; WEVER, R.; MESSERSCHMIDT, A. X-ray crystal structures of active site mutants of the vanadium-containing chloroperoxidase from the fungus *Curvularia inaequalis*. **JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 4, n. 2, p. 209-219, 1999.
64. CAO, Y.-Z.; ZHAO, H.-Y.; BAI, F.-Y.; XING, Y.-H.; WEI, D.-M.; NIU, S.-Y.; SHI, Z. Aminoacid-derivatized oxidovanadium complexes: Synthesis, structure and bromination reaction activity. **Inorganica Chimica Acta**, v. 368, n. 1, p. 223-230, 2011.
65. MCLAUCHLAN, C. C.; MURAKAMI, H. A.; WALLACE, C. A.; CRANS, D. C. Coordination environment changes of the vanadium in vanadium-dependent haloperoxidase enzymes. **Journal of inorganic biochemistry**, v. 186, p. 267-279, 2018.
66. WEVER, R.; KRENN, B. E.; DE BOER, E.; OFFENBERG, H.; PLAT, H. Structure and function of vanadium-containing bromoperoxidases. **Prog Clin Biol Res**, v. 274, p. 477-493, 1988.
67. HEMRIKA, W.; RENIRIE, R.; MACEDO-RIBEIRO, S.; MESSERSCHMIDT, A.; WEVER, R. Heterologous Expression of the Vanadium-containing Chloroperoxidase from *Curvularia inaequalis* in *Saccharomyces cerevisiae* and Site-directed Mutagenesis of the Active Site Residues His496, Lys353, Arg360, and Arg490. **Journal of Biological Chemistry**, v. 274, n. 34, p. 23820-23827, 1999.
68. ALMEIDA, M.; FILIPE, S.; HUMANES, M.; MAIA, M.; MELO, R.; SEVERINO, N.; DA SILVA, J.; DA SILVA, J. F.; WEVER, R. Vanadium haloperoxidases from brown algae of the Laminariaceae family. **Phytochemistry**, v. 57, n. 5, p. 633-642, 2001.
69. WAGNER, C.; MOLITOR, I. M.; KÖNIG, G. M. Critical view on the monochlorodimedone assay utilized to detect haloperoxidase activity. **Phytochemistry**, v. 69, n. 2, p. 323-332, 2008.
70. GUERRERO-PÉREZ, M. O. Supported, bulk and bulk-supported vanadium oxide catalysts: A short review with an historical perspective. **Catalysis Today**, v. 285, p. 226-233, 2017.

71. MIZUNO, N.; KAMATA, K. Catalytic oxidation of hydrocarbons with hydrogen peroxide by vanadium-based polyoxometalates. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 255, n. 19-20, p. 2358-2370, 2011.
72. CONTE, V.; COLETTI, A.; FLORIS, B.; LICINI, G.; ZONTA, C. Mechanistic aspects of vanadium catalysed oxidations with peroxides. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 255, n. 19-20, p. 2165-2177, 2011.
73. SUTRADHAR, M.; MARTINS, L. M.; DA SILVA, M. F. C. G.; POMBEIRO, A. J. Vanadium complexes: Recent progress in oxidation catalysis. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 301, p. 200-239, 2015.
74. VAN DEN BEUKEN, E. K.; FERINGA, B. L. Bimetallic catalysis by late transition metal complexes. **Tetrahedron**, v. 54, n. 43, p. 12985-13011, 1998.
75. CHEN, Y.; MA, S. Biomimetic catalysis of metal–organic frameworks. **Dalton Transactions**, v. 45, n. 24, p. 9744-9753, 2016.
76. DE LA ROSA, R. I.; CLAGUE, M. J.; BUTLER, A. A functional mimic of vanadium bromoperoxidase. **Journal of the American Chemical Society**, v. 114, n. 2, p. 760-761, 1992.
77. MAURYA, M. R.; AGARWAL, S.; BADER, C.; EBEL, M.; REHDER, D. Synthesis, characterisation and catalytic potential of hydrazonato-vanadium (v) model complexes with [VO] 3+ and [VO 2]+ cores. **Dalton Transactions**, n. 3, p. 537-544, 2005.
78. CRANS, D. C.; SMEE, J. J.; GAIDAMAUSKAS, E.; YANG, L. The chemistry and biochemistry of vanadium and the biological activities exerted by vanadium compounds. **Chemical reviews**, v. 104, n. 2, p. 849-902, 2004.
79. WALMSLEY, R. S.; TSHENTU, Z. R. Imidazole-based vanadium complexes as haloperoxidase models for oxidation reactions. **South African Journal of Chemistry**, v. 63, n. 1, p. 95-104, 2010.
80. CHEN, C.; SUN, Q.; REN, D.-X.; ZHANG, R.; BAI, F.-Y.; XING, Y.-H.; SHI, Z. Bromoperoxidase mimic as catalysts for oxidative bromination—synthesis, structures and properties of the diversified oxidation state of vanadium (iii, iv and v) complexes with pincer N-heterocycle ligands. **CrystEngComm**, v. 15, n. 27, p. 5561-5573, 2013.
81. CHEN, C.; BAI, F.-Y.; ZHANG, R.; SONG, G.; SHAN, H.; XING, N.; XING, Y.-H. Synthesis, structure, and catalytic bromination of supramolecular oxovanadium complexes containing oxalate. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 66, n. 4, p. 671-688, 2013.
82. MAHROOF-TAHIR, M.; KERAMIDAS, A. D.; GOLDFARB, R. B.; ANDERSON, O. P.; MILLER, M. M.; CRANS, D. C. Solution and Solid State Properties of [N-(2-Hydroxyethyl)iminodiacetato]vanadium(IV), -(V), and -(IV/V) Complexes1. **Inorganic Chemistry**, v. 36, n. 8, p. 1657-1668, 1997.

83. TOFTLUND, H.; LARSEN, S.; MURRAY, K. S. Synthesis and spectroscopic and magnetic properties of a unique diamagnetic binuclear μ -oxo vanadium(IV) complex. Crystal structure of $[(\text{tpa})\text{VO}(\mu\text{-O})\text{VO}(\text{tpa})](\text{ClO}_4)_2$ (tpa = tris(2-pyridylmethyl)amine). **Inorganic Chemistry**, v. 30, n. 20, p. 3964-3967, 1991.
84. COSTISOR, O.; BREZEANU, M.; JOURNAUX, Y.; MEREITER, K.; WEINBERGER, P.; LINERT, W. A Novel Salt Formed by Mixed-Valence Vanadium(IV, V) $[(\text{VO})_2\text{O}(\text{bpy})_2(\text{C}_2\text{O}_4)_2]$ Anions and Ferromagnetic $[\text{Cu}_2(\text{bpy})_4(\text{C}_2\text{O}_4)]$ Cations: Structure, Spectroscopic Characterization and Magnetic Properties. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2001, n. 8, p. 2061-2966, 2001.
85. DEBNATH, M.; DOLAI, M.; PAL, K.; DUTTA, A.; LEE, H. M.; ALI, M. Two dinuclear oxidovanadium(V) complexes of N_2O_2 donor amine-bis(phenolate) ligands with bromo-peroxidase activities: Kinetic, catalytic and computational studies. **Inorganica Chimica Acta**, v. 480, p. 149-158, 2018.
86. WANG, D.; KUNG, H. H.; BARTEAU, M. A. Identification of vanadium species involved in sequential redox operation of VPO catalysts. **Applied Catalysis A: General**, v. 201, n. 2, p. 203-213, 2000.
87. STOLL, S.; SCHWEIGER, A. EasySpin, a comprehensive software package for spectral simulation and analysis in EPR. **Journal of magnetic resonance (San Diego, Calif. : 1997)**, v. 178, n. 1, p. 42-55, 2006.
88. FARRUGIA, L. J. WinGX and ORTEP for Windows: an update. **Journal of Applied Crystallography**, v. 45, n. 4, p. 849-854, 2012.
89. SHELDRICK, G. M. A short history of SHELX. **Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography**, v. 64, n. 1, p. 112-122, 2008.
90. CHAI, J.-D.; HEAD-GORDON, M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 10, n. 44, p. 6615-6620, 2008.
91. WEIGEND, F.; AHLRICHS, R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 7, n. 18, p. 3297-3305, 2005.
92. DITCHFIELD, R.; HEHRE, W. J.; POPLE, J. A. Self-consistent molecular-orbital methods. IX. An extended Gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules. **The Journal of Chemical Physics**, v. 54, n. 2, p. 724-728, 1971.
93. BARONE, V.; COSSI, M. Quantum calculation of molecular energies and energy gradients in solution by a conductor solvent model. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 102, n. 11, p. 1995-2001, 1998.
94. SCALMANI, G.; FRISCH, M. J.; MENNUCCI, B.; TOMASI, J.; CAMMI, R.; BARONE, V. Geometries and properties of excited states in the gas phase and in solution: Theory and application of a time-dependent density functional theory polarizable continuum model. **The Journal of chemical physics**, v. 124, n. 9, p. 094107, 2006.

95. FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; LI, X.; CARICATO, M.; MARENICH, A. V.; BLOINO, J.; JANESKO, B. G.; GOMPERS, R.; MENNUCCI, B.; HRATCHIAN, H. P.; ORTIZ, J. V.; IZMAYLOV, A. F.; SONNENBERG, J. L.; WILLIAMS, D. J.; DING, F.; LIPPARINI, F.; EGIDI, F.; GOINGS, J.; PENG, B.; PETRONE, A.; HENDERSON, T.; RANASINGHE, D.; ZAKRZEWSKI, V. G.; GAO, J.; REGA, N.; ZHENG, G.; LIANG, W.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; VREVEN, T.; THROSSSELL, K.; MONTGOMERY JR., J. A.; PERALTA, J. E.; OGILARIO, F.; BEARPARK, M. J.; HEYD, J. J.; BROTHERS, E. N.; KUDIN, K. N.; STAROVEROV, V. N.; KEITH, T. A.; KOBAYASHI, R.; NORMAND, J.; RAGHAVACHARI, K.; RENDELL, A. P.; BURANT, J. C.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; COSSI, M.; MILLAM, J. M.; KLENE, M.; ADAMO, C.; CAMMI, R.; OCHTERSKI, J. W.; MARTIN, R. L.; MOROKUMA, K.; FARKAS, O.; FORESMAN, J. B.; FOX, D. J. **Gaussian 16 Rev. C.01**. Wallingford, CT 2016.
96. ZHURKO, G. A.; ZHURKO, D. Chemcraft-graphical program for visualization of quantum chemistry computations. **trial version**, 2005.
97. BECKE, A. **The quantum theory of atoms in molecules: from solid state to DNA and drug design**. John Wiley & Sons, 2007. ISBN 3527307486.
98. REN, D.-X.; CAO, Y.-Z.; CHEN, C.; XING, Y.-H. Vanadium Haloperoxidases Model Compounds: Synthesis, Structural Characterization and Mimic Catalytic Bromination Activity of [VO (C₂O₄)(2, 2'-bipy)(H₂O)]. C₂H₅OH and VO (C₂O₄)(phen)(H₂O). **Chemical Research in Chinese Universities**, v. 28, n. 5, p. 768-774, 2012.
99. NEESE, F.; WENNMOHS, F.; BECKER, U.; RIPLINGER, C. The ORCA quantum chemistry program package. **The Journal of chemical physics**, v. 152, n. 22, p. 224108, 2020.
100. PROVASI, P. F.; AUCAR, G. A.; SAUER, S. P. The effect of lone pairs and electronegativity on the indirect nuclear spin-spin coupling constants in CH₂X (X=CH₂, NH, O, S): Ab initio calculations using optimized contracted basis sets. **The Journal of Chemical Physics**, v. 115, n. 3, p. 1324-1334, 2001.
101. ADAMO, C.; BARONE, V. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model. **The Journal of chemical physics**, v. 110, n. 13, p. 6158-6170, 1999.
102. NEESE, F.; WENNMOHS, F.; HANSEN, A.; BECKER, U. Efficient, approximate and parallel Hartree-Fock and hybrid DFT calculations. A 'chain-of-spheres' algorithm for the Hartree-Fock exchange. **Chemical Physics**, v. 356, n. 1-3, p. 98-109, 2009.
103. MICERA, G.; GARRIBBA, E. Is the spin-orbit coupling important in the prediction of the ⁵¹V hyperfine coupling constants of VIVO₂⁺ species? ORCA versus Gaussian performance and biological applications. **Journal of Computational Chemistry**, v. 32, n. 13, p. 2822-2835, 2011.

104. GÓMEZ-PIÑEIRO, R. J.; PANTAZIS, D. A.; ORIO, M. Comparison of density functional and correlated wave function methods for the prediction of Cu (II) hyperfine coupling constants. **ChemPhysChem**, v. 21, n. 24, p. 2667-2679, 2020.
105. WANG, Y.; LIN, X.-M.; BAI, F.-Y.; SUN, L.-X. Novel vanadium complexes with rigid carboxylate ligands: Synthesis, structure and catalytic bromine dynamics of phenol red. **Journal of Molecular Structure**, v. 1149, p. 379-386, 2017.
106. MA, Z.; LU, H.; LIAO, K.; CHEN, Z. Tungstate-Catalyzed Biomimetic Oxidative Halogenation of (Hetero) Arene under Mild Condition. **Iscience**, v. 23, n. 5, p. 101072, 2020.
107. KLOKISHNER, S.; REU, O.; NOACK, J.; SCHLÖGL, R.; TRUNSCHKE, A. Experimental Study and Modeling of the UV–Vis and Infrared Spectra of the [VO (O₂) Hheida]– Complex Dissolved in Water. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 121, n. 38, p. 7157-7164, 2017.
108. SIMPSON, C. L.; PIERPONT, C. G. Complexes of vanadium (III) and vanadium (IV) containing bipyridine and tetrachlorocatecholate ligands. Insights into the tunicate vanadium (III) coordination environment. **Inorganic Chemistry**, v. 31, n. 21, p. 4308-4313, 1992.
109. KIRILLOVA, M. V.; KUZNETSOV, M. L.; KOZLOV, Y. N.; SHUL'PINA, L. S.; KITAYGORODSKIY, A.; POMBEIRO, A. J.; SHUL'PIN, G. B. Participation of oligovanadates in alkane oxidation with H₂O₂ catalyzed by vanadate anion in acidified acetonitrile: Kinetic and DFT studies. **ACS Catalysis**, v. 1, n. 11, p. 1511-1520, 2011.
110. MONDAL, S.; GHOSH, P.; CHAKRAVORTY, A. A Family of α -Amino Acid Salicylaldiminates Incorporating the Binuclear V₂O₃³⁺ Core: Electrosynthesis, Structure, and Metal Valence. **Inorganic Chemistry**, v. 36, n. 1, p. 59-63, 1997.
111. CHAKRAVARTY, J.; DUTTA, S.; CHAKRAVORTY, A. Dalton communications. Valence delocalisation in a triad of binuclear [L (O) VIVOVV (O) L]–species electrogenerated from structurally characterised divanadium (V) analogues (L= tridentate ONO ligand). **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, n. 18, p. 2857-2858, 1993.
112. ROBIN, M. B.; DAY, P. Mixed valence chemistry-a survey and classification. In: (Ed.). **Advances in inorganic chemistry and radiochemistry**: Elsevier, v.10, 1968. p.247-422. ISBN 0065-2792.
113. FAY, D. S.; GEROW, K. A biologist's guide to statistical thinking and analysis. **WormBook: the online review of C. elegans biology**, p. 1-54, 2013.
114. BRESE, N.; O'KEEFFE, M. Bond-valence parameters for solids. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science**, v. 47, n. 2, p. 192-197, 1991.
115. THONG, N. H.; JABOR, J. K.; STÖßER, R.; MEISEL, M.; ZIEMER, B. **Localization and Delocalization of Spin Density in Mixed-Valence (VIV/VV)[(V₂O₃)₂ (PhPO₃)₄ F]–n (n= 1, 2): Theoretical and Experimental Studies**: Wiley Online Library 2007.

116. Infrared spectra of inorganic and coordination compounds. By Kazuo Nakamoto. John Wiley & Sons, Inc., 400 Park Ave. South, New York 16, N. Y. xii + 328 pp. 15 × 23 cm. Price \$9.50. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 52, n. 8, p. 818-818, 1963.
117. BELLAMY, L. **The infra-red spectra of complex molecules**. Springer Science & Business Media, 2013. ISBN 9401160171.
118. BACK, D. F.; DE OLIVEIRA, G. M.; FONTANA, L. A.; NEVES, A.; IGLESIAS, B. A.; CAMARGO, T. P.; CAMPOS, P. T.; VARGAS, J. P. New dioxidouranium (VI) and mixed-valence oxidovanadium (IV/V) coordination compounds with N, O-pentadentate ligands obtained from pyridoxal and triethylenetetramine. **Inorganica Chimica Acta**, v. 428, p. 163-169, 2015.
119. ZABIEROWSKI, P.; RADON, M.; SZKLARZEWICZ, J.; NITEK, W. Mixed-valence VIV/VV tetrametallate core {V₄N₂O₁₄} cluster containing tris (hydroxymethyl) aminomethane and acetylacetone. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 41, p. 72-75, 2014.
120. MONDAL, A.; SARKAR, S.; CHOPRA, D.; GURU ROW, T.; PRAMANIK, K.; RAJAK, K. K. Family of mixed-valence oxovanadium (IV/V) dinuclear entities incorporating N₄O₃-coordinating heptadentate ligands: Synthesis, structure, and EPR spectra. **Inorganic chemistry**, v. 44, n. 3, p. 703-708, 2005.
121. NOSHIRANZADEH, N.; EMAMI, M.; BIKAS, R.; SANCHIZ, J.; OTREBA, M.; ALESHKEVYCH, P.; LIS, T. Synthesis, characterization and magnetic properties of a dinuclear oxidovanadium (IV) complex: Magneto-structural DFT studies on the effects of out-of-plane–OCH₃ angle. **Polyhedron**, v. 122, p. 194-202, 2017.
122. LIDE, D. R. **CRC handbook of chemistry and physics**. CRC press, 2004. ISBN 0849304857.
123. MCNAUGHT, A. D.; WILKINSON, A. **Compendium of chemical terminology**. Blackwell Science Oxford, 1997.
124. DASH, S. P.; ROY, S.; MOHANTY, M.; CARVALHO, M. F. N.; KUZNETSOV, M. L.; PESSOA, J. O. C.; KUMAR, A.; PATIL, Y. P.; CROCHET, A. L.; DINDA, R. Versatile reactivity and theoretical evaluation of mono-and dinuclear oxidovanadium (V) compounds of aroylazines: electrogeneration of mixed-valence divanadium (IV, V) complexes. **Inorganic Chemistry**, v. 55, n. 17, p. 8407-8421, 2016.
125. BISWAS, N.; PATRA, D.; MONDAL, B.; BERA, S.; ACHARYYA, S.; BISWAS, A. K.; MUKHOPADHYAY, T. K.; PAL, A.; DREW, M. G.; GHOSH, T. Exploring the effect of hydroxylic and non-hydroxylic solvents on the reaction of [V^{IV}O(β-diketonate)₂] with 2-aminobenzoylhydrazide in aerobic and anaerobic conditions. **Dalton Transactions**, v. 46, n. 33, p. 10963-10985, 2017.
126. MICERA, G.; GARRIBBA, E. On the prediction of ⁵¹V hyperfine coupling constants in V^{IV}O complexes through DFT methods. **Dalton Transactions**, n. 11, p. 1914-1918, 2009.

127. SANNA, D.; SCIORTINO, G.; UGONE, V.; MICERA, G.; GARRIBBA, E. Nonoxido VIV complexes: prediction of the EPR spectrum and electronic structure of simple coordination compounds and Amavadin. **Inorganic Chemistry**, v. 55, n. 15, p. 7373-7387, 2016.
128. DAS, C.; ADAK, P.; MONDAL, S.; SEKIYA, R.; KURODA, R.; GORELSKY, S. I.; CHATTOPADHYAY, S. K. Synthesis, characterization, X-ray crystal structure, DFT calculations, and catalytic properties of a dioxidovanadium (V) complex derived from oxamohydrazide and pyridoxal: A model complex of vanadate-dependent bromoperoxidase. **Inorganic chemistry**, v. 53, n. 21, p. 11426-11437, 2014.
129. ZHANG, R.; ZHANG, X.-X.; BAI, F.-Y.; CHEN, C.; GUAN, Q.-L.; HOU, Y.-N.; WANG, X.; XING, Y.-H. Dinuclear vanadium complexes with rigid phenylpolycarboxylate ligands: synthesis, structure, and catalytic bromination reaction with potential detection of hydrogen peroxide. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 67, n. 9, p. 1613-1628, 2014.
130. SCHWENDT, P.; TATIERSKY, J.; KRIVOSUDSKÝ, L.; ŠIMUNEKOVÁ, M. Peroxido complexes of vanadium. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 318, p. 135-157, 2016.
131. REHDER, D. Vanadium: Biological, Environmental, and Engineering Aspects. **Advances in Chemical Research**, v. 2, n. 1, p. 1-1, 2020.
132. REHDER, D. Vanadium nitrogenase. **Journal of inorganic biochemistry**, v. 80, n. 1-2, p. 133-136, 2000.
133. SEEFELDT, L. C.; DANCE, I. G.; DEAN, D. R. Substrate interactions with nitrogenase: Fe versus Mo. **Biochemistry**, v. 43, n. 6, p. 1401-1409, 2004.
134. COLIN, C.; LEBLANC, C.; WAGNER, E.; DELAGE, L.; LEIZE-WAGNER, E.; VAN DORSSELAER, A.; KLOAREG, B.; POTIN, P. The brown algal kelp *Laminaria digitata* features distinct bromoperoxidase and iodoperoxidase activities. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 26, p. 23545-23552, 2003.
135. COLIN, C.; LEBLANC, C.; MICHEL, G.; WAGNER, E.; LEIZE-WAGNER, E.; DORSSELAER, A. V.; POTIN, P. Vanadium-dependent iodoperoxidases in *Laminaria digitata*, a novel biochemical function diverging from brown algal bromoperoxidases. **JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 10, n. 2, p. 156-166, 2005.
136. FOURNIER, J.-B.; REBUFFET, E.; DELAGE, L.; GRIJOL, R.; MESLET-CLADIÈRE, L.; RZONCA, J.; POTIN, P.; MICHEL, G.; CZJZEK, M.; LEBLANC, C. The vanadium iodoperoxidase from the marine Flavobacteriaceae species *Zobellia galactanivorans* reveals novel molecular and evolutionary features of halide specificity in the vanadium haloperoxidase enzyme family. **Applied and environmental microbiology**, v. 80, n. 24, p. 7561-7573, 2014.
137. NATALIO, F.; ANDRÉ, R.; PIHAN, S. A.; HUMANES, M.; WEVER, R.; TREMEL, W. V₂O₅ nanowires with an intrinsic iodination activity leading to the

formation of self-assembled melanin-like biopolymers. **Journal of Materials Chemistry**, v. 21, n. 32, p. 11923-11929, 2011.

138. SAIKIA, L.; TALUKDAR, D.; DEKA, R. C.; THAKUR, A. J. KI-VO (acac) 2-H₂O₂-AcOH, A New Iodinating System for Selective Iodination at C-5 Position of Activated Pyrimidinediones: A Combined Experimental and Density Functional Study. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 50, n. 5, p. 1031-1038, 2013.

139. AVERY, H. E. **Cinética química básica y mecanismos de reacción**. Reverté, 1977. ISBN 9788429170306.

140. NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger Principles of Biochemistry**. W. H. Freeman, 2011. ISBN 9781464110870.

141. JOHNSON, K. A.; GOODY, R. S. The original Michaelis constant: translation of the 1913 Michaelis–Menten paper. **Biochemistry**, v. 50, n. 39, p. 8264-8269, 2011.

142. KOZUCH, S.; MARTIN, J. M. “Turning over” definitions in catalytic cycles: ACS Publications. 2: 2787-2794 p. 2012.

143. SHARMA, V.; SRIVASTAVA, P.; BHARDWAJ, S. K.; AGARWAL, D. Iodination of industrially important aromatic compounds using N-iodosuccinimide by grinding method. **Green Processing and Synthesis**, v. 7, n. 6, p. 477-486, 2018.

144. MUKAIYAMA, T.; KITAGAWA, H.; MATSUO, J.-I. Aromatic iodination with iodine monochloride by using a catalytic amount of ferrocenium tetrakis (3, 5-bis (trifluoromethyl) phenyl) borate. **Tetrahedron Letters**, v. 41, n. 49, p. 9383-9386, 2000.

ANEXO 1

Tabela A1. Comparação entre comprimentos de ligação e ângulos selecionados obtidos para **A** por DRX e através da otimização das geometrias no vácuo para as espécies propostas $\{V^{IV}O(\mu-O)\{V^{VO}\}^{3+}$, $\{V^{VO}(\mu-O)\{V^{VO}\}^{4+}$, $\{V^{IV}O(\mu-O)\{V^{IV}O\}^{2+}$ e $\{V^{IV}O(\mu-OH)\{V^{IV}O\}^{3+}$

Parâmetros geométricos	DRX	{(VO) ₂ (μ-O)} ⁿ⁺			{(VO) ₂ (μ-OH)} ³⁺
		V ^{IV} /V ^V	V ^V /V ^V	V ^{IV} V ^{IV}	V ^{IV} V ^{IV}
Comprimentos de ligação / Å (Valores calculados / Erro em % ^a)					
V(1)=O(5)	1,597	1,575/ 1,38	1,557/ 2,50	1,580/ 1,06	1,560/ 2,32
V(1)–N(2)	2,103	2,206/ 4,90	2,187/ 3,99	2,104/ 0,05	2,171/ 3,23
V(1)–μ-O(4)	1,707	1,698/ 0,53	1,865/ 9,26	1,726/ 1,11	1,851/ 8,44
V(1)–O(6)	2,073	1,979/ 4,53	1,880/ 9,31	2,013/ 2,89	1,925/ 7,14
V(2)=O(3)	1,594	1,574/ 1,25	1,563/1,94	1,578/ 1,00	1,585/ 0,56
V(2)–μ-O(4)	1,905	1,900 /0,26	1,701/ 10,71	1,857/ 2,52	2,104/ 10,45
V(2)–O(2)	2,011	2,024/ 0,65	2,053/ 2,09	2,073/ 3,08	2,054/ 2,14
V(2)–O(1)	1,946	1,984/ 1,95	1,877/ 3,55	2,014/ 3,49	2,053/ 5,50
V(1)···V(2)	3,591	3,587/ 0,11	3,551/ 1,11	3,558/ 0,92	3,849/ 7,18
Erro médio (%) / δ _R (%) ^b		1,73 / 2,42	4,94 / 6,07	1,79 /2,13	5,22 / 6,09
Ângulos / ° (Valores calculados / Erro em % ^a)					
V(1)–μ-O(4)–V(2)	167,8	171,8/ 2,38	169,5/ 1,01	168,4/ 0,36	153,3/ 8,64
O(1)–V(2)=O(3)	104,9	106,9/ 1,91	103,5/ 1,33	105,5/ 0,57	111,3/ 6,10
O(1)–V(2)–μ-O(4)	88,1	88,2 /0,11	98,8/ 12,15	89,8/ 1,93	75,3/ 14,53
μ-O(4)–V(1)=O(5)	103,9	104,6/ 0,67	100,6/ 3,18	103,5/ 0,38	98,8/ 4,91
μO(4)–V(1)–N(1)	84,43	75,9/ 10,10	76,3/ 9,63	80,0/ 5,25	79,4/ 5,96
O(3)-V(2)···V(1)					
O(5)	158,3	179,3/ 13,27	165,6/ 4,61	171,7/ 8,46	140,4/ 11,31
Erro médio (%) / δ _A (%) ^b		4,74 / 6,93	5,32 / 6,76	2,83 / 4,15	8,57/ 9,22

^a Erro relativo em porcentagem a partir dos dados de DRX.

^b Desvio relativo ao quadrado nos comprimentos de ligação $\delta_R = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{(R_i^{calc} - R_i^{exper})^2}{(R_i^{exper})^2}}$

^c Desvio relativo ao quadrado nos ângulos $\delta_A = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{(\hat{Angulo}_i^{calc} - \hat{Angulo}_i^{exper})^2}{(\hat{Angulo}_i^{exper})^2}}$

ANEXO 2

Tabela A2a. Orbitais moleculares de fronteira (alfa) selecionados de $\{VO(acac)(bpy)\}(\mu-O)\{VO(bpy)(ox)\}$ envolvidos em transições eletrônicas e seus autovalores (em parentesis)

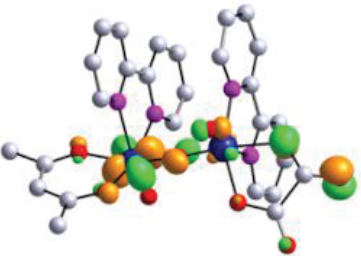
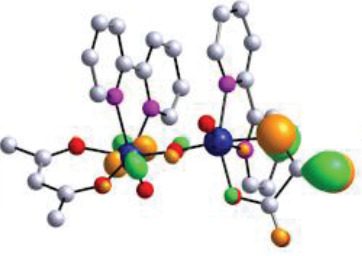
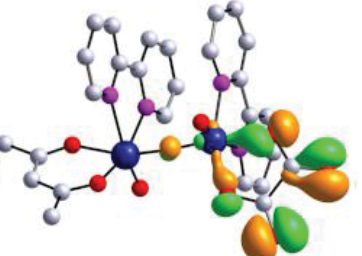
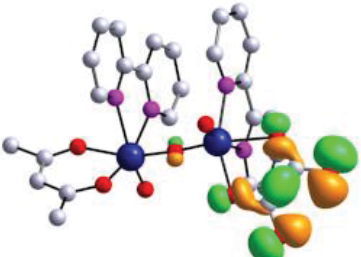
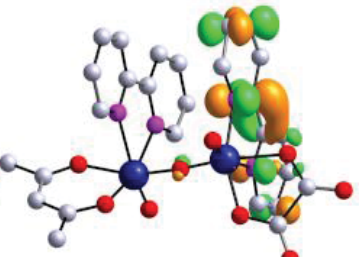
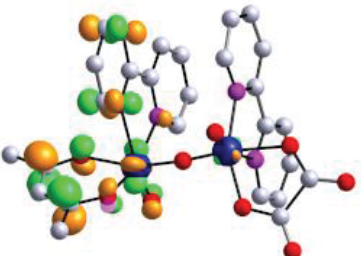
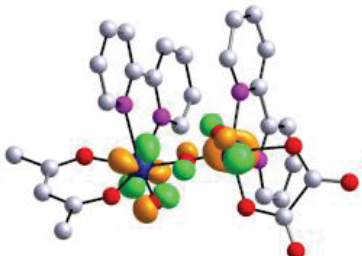
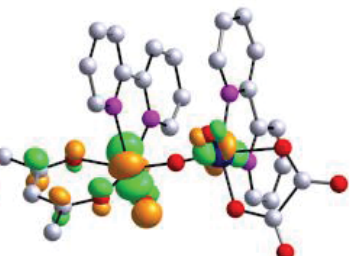
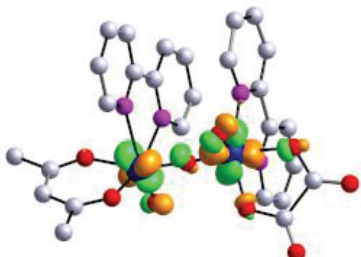
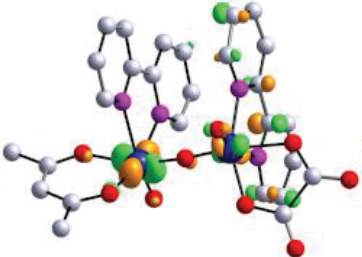
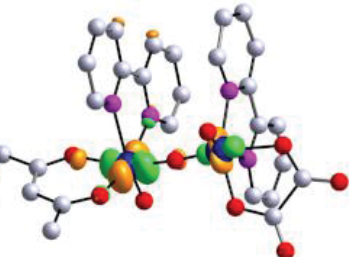
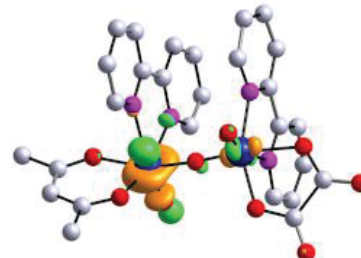
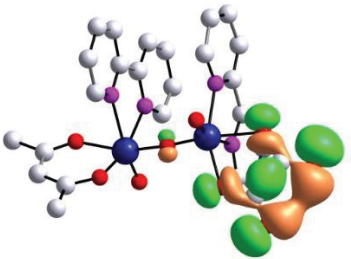
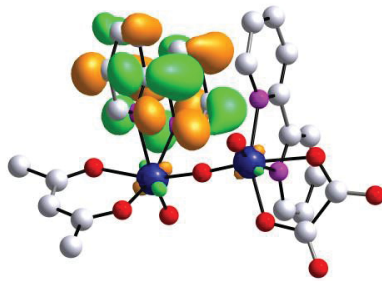
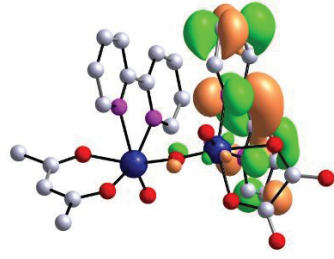
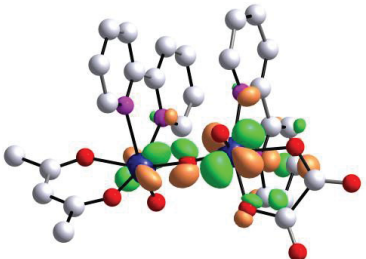
HOMO-3 (-8.3714 eV)	HOMO-2 (-8.3583 eV)	HOMO-1 (-7.9618 eV)
		
HOMO (-7.2301 eV)	LUMO (-1.2757 eV)	LUMO+1 (-0.9962 eV)
		
LUMO+5 (0.0112 eV)	LUMO+9 (0.9154 eV)	LUMO+10 (1.0131 eV)
		
LUMO+12 (1.3911 eV)	LUMO+14 (1.7853 eV)	LUMO+15 (1.9388 eV)
		
LUMO+18 (2.4708 eV)		
		

Tabela A2b. Orbitais moleculares de fronteira (beta) selecionados de $\{\text{VO}(\text{acac})(\text{bpy})\}(\mu\text{-O})\{\text{VO}(\text{bpy})(\text{ox})\}$ envolvidos em transições eletrônicas e seus autovalores (em parentesis)

HOMO (-7.2454 eV)	LUMO (-1.3638 eV)	LUMO+1 (-1.0003 eV)
		
LUMO+6 (0.3056 eV)		
		

ANEXO 3

Dados cristalográficos completos para o produto I

Dados cristalográficos de refinamento para o produto



Código de identificação	RB01/14A
Fórmula elementar	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₉ V ₂ , H ₂ O, O
Massa molar/ g mol ⁻¹	684.40
Temperatura	200(2) K
Comprimento de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, C2/c
Dimensões da célula unitária	a = 33.413(4) Å alpha = 90 ° b = 16.350(2) Å beta = 103.091(4) ° c = 13.0847(15) Å gamma = 90 °
Volume	6962.2(15) Å ³
Z, densidade calculada	8, 1.306 Mg/m ³
F(000)	2800
Coeficiente de absorção	0.593 mm ⁻¹
Cor e formato do cristal	verde, hexagonal
Dimensões do cristal	0.252 x 0.173 x 0.062 mm
No difratômetro:	
Faixa de coleta dos dados	3.0 to 22.5 °
Índices limitantes	-35 ≤ h ≤ 35, -17 ≤ k ≤ 17, -14 ≤ l ≤ 14
Completeness para θ = 22.5 °	99.8 %
Correção de absorção	Semi-empírica de equivalentes
Transmissão max. e min.	0.7455 and 0.6367
Reflexões coletadas	115152 / 4537
Nº de reflexões únicas	[R(int) = 0.151]
Nº de reflexões observadas	[I > 2σ(I)] 3061
Estrutura determinada por:	Métodos diretos, em SHELXS
Refinamento:	Matriz integral mínimos quadrados em F ²
Dados / restrições / parâmetros	4537 / 3 / 432
Qualidade de ajuste em F ²	1.055
R (dados "observados")	R ₁ = 0.070, wR ₂ = 0.214
R (todos os dados)	R ₁ = 0.109, wR ₂ = 0.240
Reflexões ponderadas:	w = [σ ² (F _o ²) + (0.1726*P)] ⁻¹ where P = (F _o ² + 2F _c ²)/3
Coeficiente de extinção	n/a
Maior diferença pico e buraco	0.52 and -0.37 e.Å ⁻³
Location of largest difference peak	próximo ao átomo O(4)

Tabela 1. Coordenadas atômicas ($\times 10^5$) e parâmetros de deslocamento isotrópico equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^4$). U(eq) é definido como um terço do traço do tensor uij ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)	S.o.f.#
V(1)	20859(3)	5897(5)	63107(7)	517(4)	1
V(2)	9932(4)	8729(8)	58396(8)	706(5)	1
C(1)	18430(20)	9070(40)	37940(40)	593(17)	1
C(2)	17360(20)	13400(40)	28850(50)	661(19)	1
C(3)	17530(20)	21780(40)	29320(50)	695(19)	1
C(4)	18680(20)	25520(40)	38880(50)	599(18)	1
C(5)	19701(19)	20740(30)	47910(40)	510(15)	1
C(7)	21320(20)	32200(40)	60810(50)	635(19)	1
C(6)	20923(17)	24100(30)	58500(40)	461(14)	1
C(8)	22460(30)	34850(40)	70950(50)	730(20)	1
C(9)	23130(30)	29150(40)	78740(50)	810(20)	1
C(10)	22750(20)	21090(40)	76280(40)	634(18)	1
C(11A)	-2480(50)	13050(160)	60710(140)	680(60)	0.44(3)
C(12A)	1390(40)	8770(130)	61220(90)	310(50)	0.44(3)
C(11B)	-2560(50)	9210(150)	60940(120)	830(50)	0.56(3)
C(12B)	1500(40)	4990(180)	61700(110)	650(50)	0.56(3)
C(13)	2060(30)	-1320(70)	63590(50)	850(20)	1
C(14)	5640(30)	-5200(60)	65150(50)	800(20)	1
C(15)	5800(30)	-13810(60)	68440(60)	1020(30)	1
C(16)	27910(30)	580(40)	55950(50)	820(20)	1
C(17)	24640(30)	-5840(40)	52890(40)	680(20)	1
C(18)	12210(20)	9740(50)	83820(50)	780(20)	1
C(19)	13460(30)	12940(70)	93520(60)	1010(30)	1
C(20)	14120(30)	21150(90)	94240(70)	1250(40)	1
C(21)	13460(30)	25970(60)	85390(80)	1160(30)	1
C(22)	12220(30)	22300(50)	75780(60)	840(20)	1
C(23A)	10990(60)	26160(80)	64730(140)	560(50)	0.56(4)
C(24A)	10770(80)	34430(110)	63680(160)	860(60)	0.56(4)
C(25A)	10130(80)	37670(120)	53550(180)	970(60)	0.56(4)
C(26A)	9270(80)	32910(130)	45130(180)	1040(70)	0.56(4)
C(27A)	9370(70)	24440(120)	46830(150)	840(60)	0.56(4)
C(23B)	12370(90)	26930(120)	67530(190)	660(70)	0.44(4)
C(24B)	12550(90)	35140(120)	66700(200)	790(70)	0.44(4)
C(25B)	11770(100)	38690(160)	57400(200)	980(80)	0.44(4)
C(26B)	10840(80)	34320(130)	47600(180)	770(70)	0.44(4)
C(27B)	10700(80)	25970(140)	48700(180)	740(70)	0.44(4)
N(1)	19600(15)	12500(30)	47300(30)	509(12)	1
N(2)	21612(15)	18480(30)	66370(30)	493(12)	1
N(3)	11579(17)	14160(40)	75030(40)	740(16)	1
N(4)	10661(19)	21590(40)	57080(40)	812(18)	1
O(1)	8993(15)	-1860(30)	64160(30)	793(14)	1

O(2)	4232(17)	11770(40)	59980(40)	939(16)	1
O(3)	8785(17)	7450(30)	46010(30)	905(15)	1
O(4)	15641(13)	6210(20)	61530(30)	665(12)	1
O(5)	22488(15)	3460(20)	75150(30)	689(13)	1
O(6)	26746(14)	6660(20)	60510(30)	684(12)	1
O(7)	21256(16)	-4210(20)	55640(30)	673(13)	1
O(8A)	26180(50)	-11680(50)	48960(60)	480(40)	0.53(3)
O(8B)	24230(60)	-12570(60)	47910(70)	520(40)	0.47(3)
O(9)	31220(20)	-180(40)	53980(60)	1270(20)	1
O(4W)	32040(40)	-9260(90)	34310(80)	1880(40)	1
O(5W)	37130(60)	-3120(140)	22360(160)	4450(150)	1

* - U(iso) ($\text{\AA}^2 \times 10^4$)

Tabela 2. Dimensões moleculares. Comprimentos de ligação em Ångstroms (Å), ângulos em graus(°). E.s.ds estão entre parênteses.

V(1)-O(5)	1.596(4)	C(12A)-C(13)	1.68(2)
V(1)-O(4)	1.709(4)	C(11B)-C(12B)	1.51(2)
V(1)-O(7)	1.939(4)	C(12B)-C(13)	1.07(3)
V(1)-O(6)	2.074(4)	C(12B)-O(2)	1.48(2)
V(1)-N(2)	2.104(4)	C(13)-C(14)	1.327(11)
V(1)-N(1)	2.287(4)	C(14)-O(1)	1.280(9)
V(2)-O(3)	1.592(5)	C(14)-C(15)	1.469(11)
V(2)-O(4)	1.903(5)	C(16)-O(9)	1.199(9)
V(2)-O(1)	1.942(5)	C(16)-O(6)	1.264(8)
V(2)-O(2)	2.024(5)	C(16)-C(17)	1.502(11)
V(2)-N(4)	2.128(6)	C(17)-O(8A)	1.250(10)
V(2)-N(3)	2.299(6)	C(17)-O(8B)	1.270(11)
C(1)-N(1)	1.323(7)	C(17)-O(7)	1.289(8)
C(1)-C(2)	1.360(8)	C(18)-N(3)	1.333(8)
C(1)-H(1)	0.86(5)	C(18)-C(19)	1.349(11)
C(2)-C(3)	1.372(9)	C(19)-C(20)	1.359(14)
C(2)-H(2)	0.89(5)	C(20)-C(21)	1.377(14)
C(3)-C(4)	1.367(9)	C(21)-C(22)	1.370(11)
C(3)-H(3)	1.11(6)	C(22)-C(23B)	1.33(2)
C(4)-C(5)	1.392(8)	C(22)-N(3)	1.349(9)
C(4)-H(4)	0.78(7)	C(22)-C(23A)	1.546(18)
C(5)-N(1)	1.348(7)	C(23A)-N(4)	1.234(17)
C(5)-C(6)	1.461(7)	C(23A)-C(24A)	1.36(2)
C(6)-N(2)	1.360(6)	C(24A)-C(25A)	1.40(2)
C(7)-C(6)	1.358(8)	C(25A)-C(26A)	1.33(3)
C(7)-C(8)	1.366(9)	C(26A)-C(27A)	1.40(3)
C(7)-H(7)	0.82(5)	C(27A)-N(4)	1.393(19)
C(8)-C(9)	1.362(10)	C(23B)-C(24B)	1.35(3)
C(8)-H(8)	0.99(6)	C(23B)-N(4)	1.61(3)
C(9)-C(10)	1.355(9)	C(24B)-C(25B)	1.33(3)
C(9)-H(9)	0.84(6)	C(25B)-C(26B)	1.44(3)

C(10)-N(2)	1.337(7)	C(26B)-C(27B)	1.37(3)
C(10)-H(10)	1.07(7)	C(27B)-N(4)	1.31(2)
C(11A)-C(12A)	1.46(2)	O(4W)-H(2W)	0.86(2)
C(12A)-O(2)	1.114(15)	O(4W)-H(1W)	0.83(2)
O(5)-V(1)-O(4)	103.7(2)	C(13)-C(12B)-C(11B)	124.5(16)
O(5)-V(1)-O(7)	103.77(19)	O(2)-C(12B)-C(11B)	102.9(16)
O(4)-V(1)-O(7)	98.6(2)	C(12B)-C(13)-C(14)	127.1(12)
O(5)-V(1)-O(6)	93.0(2)	C(14)-C(13)-C(12A)	125.2(8)
O(4)-V(1)-O(6)	163.23(17)	O(1)-C(14)-C(13)	123.9(8)
O(7)-V(1)-O(6)	78.04(19)	O(1)-C(14)-C(15)	117.7(8)
O(5)-V(1)-N(2)	92.58(18)	C(13)-C(14)-C(15)	118.3(8)
O(4)-V(1)-N(2)	93.85(19)	O(9)-C(16)-O(6)	125.5(9)
O(7)-V(1)-N(2)	156.38(17)	O(9)-C(16)-C(17)	121.4(7)
O(6)-V(1)-N(2)	84.27(17)	O(6)-C(16)-C(17)	113.1(7)
O(5)-V(1)-N(1)	164.22(19)	O(8A)-C(17)-O(7)	137.9(10)
O(4)-V(1)-N(1)	84.43(18)	O(8B)-C(17)-O(7)	108.9(11)
O(7)-V(1)-N(1)	88.06(15)	O(8A)-C(17)-C(16)	107.5(10)
O(6)-V(1)-N(1)	79.07(17)	O(8B)-C(17)-C(16)	136.8(11)
N(2)-V(1)-N(1)	73.19(15)	O(7)-C(17)-C(16)	114.3(5)
O(3)-V(2)-O(4)	100.9(2)	N(3)-C(18)-C(19)	123.8(9)
O(3)-V(2)-O(1)	104.8(3)	C(18)-C(19)-C(20)	117.3(9)
O(4)-V(2)-O(1)	88.03(19)	C(19)-C(20)-C(21)	121.0(9)
O(3)-V(2)-O(2)	97.0(2)	C(22)-C(21)-C(20)	118.6(10)
O(4)-V(2)-O(2)	162.10(18)	C(23B)-C(22)-N(3)	122.5(12)
O(1)-V(2)-O(2)	86.6(2)	C(23B)-C(22)-C(21)	115.9(14)
O(3)-V(2)-N(4)	93.1(3)	N(3)-C(22)-C(21)	120.6(8)
O(4)-V(2)-N(4)	95.9(2)	N(3)-C(22)-C(23A)	109.3(8)
O(1)-V(2)-N(4)	160.7(2)	C(21)-C(22)-C(23A)	129.8(10)
O(2)-V(2)-N(4)	83.9(2)	N(4)-C(23A)-C(24A)	121.8(13)
O(3)-V(2)-N(3)	164.8(3)	N(4)-C(23A)-C(22)	117.9(10)

O(4)-V(2)-N(3)	82.32(18)	C(24A)-C(23A)-C(22)	119.9(14)
O(1)-V(2)-N(3)	90.1(2)	C(23A)-C(24A)-C(25A)	117.8(17)
O(2)-V(2)-N(3)	80.6(2)	C(26A)-C(25A)-C(24A)	121.6(19)
N(4)-V(2)-N(3)	71.8(2)	C(25A)-C(26A)-C(27A)	117.1(18)
N(1)-C(1)-C(2)	123.6(6)	N(4)-C(27A)-C(26A)	118.3(16)
N(1)-C(1)-H(1)	117(3)	C(22)-C(23B)-C(24B)	129.8(19)
C(2)-C(1)-H(1)	120(3)	C(22)-C(23B)-N(4)	108.0(16)
C(1)-C(2)-C(3)	118.7(6)	C(24B)-C(23B)-N(4)	119.1(16)
C(1)-C(2)-H(2)	119(3)	C(25B)-C(24B)-C(23B)	120(2)
C(3)-C(2)-H(2)	23(3)	C(24B)-C(25B)-C(26B)	124(2)
C(4)-C(3)-C(2)	119.2(6)	C(27B)-C(26B)-C(25B)	114(2)
C(4)-C(3)-H(3)	116(3)	N(4)-C(27B)-C(26B)	130(2)
C(2)-C(3)-H(3)	125(3)	C(1)-N(1)-C(5)	118.4(5)
C(3)-C(4)-C(5)	119.3(6)	C(1)-N(1)-V(1)	126.3(4)
C(3)-C(4)-H(4)	117(5)	C(5)-N(1)-V(1)	114.9(3)
C(5)-C(4)-H(4)	123(5)	C(10)-N(2)-C(6)	118.7(5)
N(1)-C(5)-C(4)	120.8(5)	C(10)-N(2)-V(1)	120.3(4)
N(1)-C(5)-C(6)	115.5(4)	C(6)-N(2)-V(1)	121.0(3)
C(4)-C(5)-C(6)	123.7(5)	C(18)-N(3)-C(22)	118.7(7)
C(6)-C(7)-C(8)	121.1(6)	C(18)-N(3)-V(2)	124.4(5)
C(6)-C(7)-H(7)	120(3)	C(22)-N(3)-V(2)	116.7(4)
C(8)-C(7)-H(7)	119(3)	C(23A)-N(4)-C(27A)	122.0(11)
C(9)-C(8)-C(7)	118.1(6)	C(27B)-N(4)-C(23B)	110.1(15)
C(9)-C(8)-H(8)	120(3)	C(23A)-N(4)-V(2)	121.6(7)
C(7)-C(8)-H(8)	122(3)	C(27B)-N(4)-V(2)	129.0(12)
C(10)-C(9)-C(8)	119.9(6)	C(27A)-N(4)-V(2)	113.1(10)
C(10)-C(9)-H(9)	116(5)	C(23B)-N(4)-V(2)	119.4(7)
C(8)-C(9)-H(9)	123(5)	C(14)-O(1)-V(2)	130.0(5)
N(2)-C(10)-C(9)	122.1(6)	C(12A)-O(2)-V(2)	139.6(11)
N(2)-C(10)-H(10)	113(4)	C(12B)-O(2)-V(2)	117.2(9)

C(9)-C(10)-H(10)	125(4)	V(1)-O(4)-V(2)	167.9(2)
O(2)-C(12A)-C(11A)	124.0(16)	C(16)-O(6)-V(1)	115.7(5)
O(2)-C(12A)-C(13)	112.0(12)	C(17)-O(7)-V(1)	118.8(4)
C(11A)-C(12A)-C(13)	124.0(13)	C(7)-C(6)-N(2)	120.0(5)
C(13)-C(12B)-O(2)	132.4(14)	C(7)-C(6)-C(5)	124.8(5)
		N(2)-C(6)-C(5)	115.2(4)

Tabela 3. Parâmetros de deslocamento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^4$) para a expressão: $\exp\{-2\pi^2(h^2a^{*2}u_{11}+\dots+2hka^*b^*u_{12})\}$. E.s.ds estão em parênteses.

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
V(1)	928(9)	294(6)	400(6)	8(4)	301(5)	-63(5)
V(2)	871(9)	794(9)	525(7)	59(5)	311(6)	8(6)
C(1)	1030(50)	360(40)	440(40)	-40(30)	270(30)	-70(30)
C(2)	1010(60)	640(50)	370(40)	-100(30)	220(30)	-10(40)
C(3)	1010(60)	680(50)	430(40)	120(30)	230(30)	70(40)
C(4)	910(50)	450(40)	460(40)	30(30)	210(30)	-10(40)
C(5)	850(40)	340(30)	410(30)	30(20)	290(30)	10(30)
C(7)	1080(60)	400(40)	500(40)	80(30)	330(30)	10(30)
C(6)	770(40)	270(30)	400(30)	0(20)	250(30)	-40(30)
C(8)	1280(70)	390(40)	620(40)	-90(30)	390(40)	-50(40)
C(9)	1530(80)	500(40)	450(40)	-140(30)	330(40)	-60(40)
C(10)	1110(50)	440(40)	390(30)	-90(30)	260(30)	-140(30)
C(13)	1150(80)	1160(80)	290(30)	-20(40)	240(40)	-190(60)
C(14)	920(60)	1080(70)	400(40)	10(40)	170(40)	-20(60)
C(15)	1170(70)	1190(70)	690(50)	150(50)	220(40)	-420(60)
C(16)	1300(70)	550(50)	780(50)	230(40)	600(50)	310(50)
C(17)	1410(70)	340(40)	340(30)	100(20)	310(40)	240(40)
C(18)	830(50)	1000(60)	590(40)	160(40)	320(40)	200(40)
C(19)	1000(70)	1460(90)	580(50)	30(50)	190(40)	190(60)
C(20)	1500(90)	1660(110)	700(60)	-310(70)	460(60)	30(80)
C(21)	1630(90)	1050(70)	970(70)	-300(60)	650(60)	0(60)
C(22)	1130(60)	800(60)	770(50)	-20(40)	560(40)	130(50)
N(1)	900(40)	340(30)	340(20)	-41(19)	260(20)	60(20)
N(2)	870(40)	310(20)	370(20)	-20(20)	300(20)	60(20)
N(3)	760(40)	930(50)	620(30)	80(30)	350(30)	110(30)
N(4)	1060(50)	880(40)	600(30)	190(30)	390(30)	220(30)
O(1)	790(30)	870(40)	770(30)	90(30)	280(30)	170(30)
O(2)	830(40)	1270(50)	760(30)	-20(30)	260(30)	130(30)
O(3)	1130(40)	1080(40)	550(30)	0(20)	270(30)	40(30)
O(4)	980(40)	440(20)	620(30)	8(18)	290(20)	100(20)
O(5)	1310(40)	380(20)	420(20)	73(17)	290(20)	90(20)
O(6)	920(30)	410(20)	800(30)	80(20)	360(30)	40(20)
O(7)	1230(40)	320(20)	540(20)	-22(18)	340(30)	20(20)
O(9)	1480(60)	930(40)	1660(60)	170(40)	910(50)	410(40)
O(4W)	1740(100)	2410(120)	1490(90)	-610(80)	350(70)	430(90)
O(5W)	3700(200)	5000(300)	4400(300)	-3300(300)	260(190)	200(200)

Tabela 4. Coordenadas de hidrogênio ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). Os hidrogênios ligados ao ligante acetilacetato desordenado estão incluídos em posições idealizadas com valores de $U(\text{iso})$ de $1.2 \cdot U(\text{eq})$ e $1.5 \cdot U(\text{eq})$ dos átomos de carbono do metileno e metil, respectivamente; os átomos de hidrogênio do ligante 2,2'-bipiridina também estão incluídos em posições idealizadas com valores de $U(\text{iso})$ de $1.2 \cdot U(\text{eq})$ dos átomos de carbono. Todos os outros átomos de hidrogênio foram localizados em mapas de diferenças e foram refinados isotropicamente. (Restrições de distância DFIX e DANG foram aplicadas aos átomos H(1W) e H(2W) ligado a O(4W))

	x	y	z	U(iso)	S.o.f.#
H(11A)	-454	918	6205	103	0.44(3)
H(11B)	-207	1739	6601	103	0.44(3)
H(11C)	-343	1545	5372	103	0.44(3)
H(11D)	-232	1498	5911	124	0.56(3)
H(11E)	-467	657	5551	124	0.56(3)
H(11F)	-334	885	6771	124	0.56(3)
H(13A)	95	-246	6984	102	1
H(13B)	22	-413	5763	102	1
H(15A)	304	-1561	6890	152	1
H(15B)	676	-1718	6329	152	1
H(15C)	769	-1438	7532	152	1
H(18)	1174	401	8321	94	1
H(19)	1387	960	9960	121	1
H(20)	1505	2359	10094	150	1
H(21)	1385	3173	8593	139	1
H(24A)	1104	3789	6963	103	0.56(4)
H(25A)	1030	4342	5268	117	0.56(4)
H(26A)	863	3514	3825	125	0.56(4)
H(27A)	858	2074	4114	101	0.56(4)
H(24B)	1323	3840	7290	94	0.44(4)
H(25B)	1183	4449	5712	118	0.44(4)
H(26B)	1038	3696	4097	93	0.44(4)
H(27B)	1061	2292	4247	89	0.44(4)
H(1)	1833(15)	380(40)	3770(40)	45(15)	1
H(7)	2079(14)	3560(30)	5610(40)	28(13)	1
H(3)	1666(17)	2590(40)	2240(50)	72(18)	1
H(10)	2370(20)	1620(40)	8180(50)	90(20)	1
H(8)	2297(15)	4070(40)	7270(40)	48(14)	1
H(2)	1670(13)	1070(30)	2280(40)	29(12)	1
H(9)	2338(19)	3030(40)	8510(50)	70(20)	1
H(4)	1890(20)	3030(40)	3890(50)	80(20)	1
H(2W)	3350(20)	-1160(50)	3980(50)	90(30)	1
H(1W)	2990(40)	-680(140)	3500(100)	370(160)	1

- ocupação, se diferente de 1.

Tabela 5. Ângulos de torção, em graus. E.s.ds está entre parêntesis.

N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	0.7(11)	C(4)-C(5)-N(1)-V(1)	-175.1(5)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-1.5(11)	C(6)-C(5)-N(1)-V(1)	4.8(6)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.8(10)	C(9)-C(10)-N(2)-C(6)	1.6(10)
C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	0.6(10)	C(9)-C(10)-N(2)-V(1)	-177.8(6)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-179.2(6)	C(19)-C(18)-N(3)-C(22)	-0.1(11)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-0.9(11)	C(19)-C(18)-N(3)-V(2)	175.0(6)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	1.3(12)	C(23B)-C(22)-N(3)-C(18)	168.0(15)
C(8)-C(9)-C(10)-N(2)	-1.7(12)	C(21)-C(22)-N(3)-C(18)	-0.5(11)
O(2)-C(12B)-C(13)-C(14)	1(2)	C(23A)-C(22)-N(3)-C(18)	-175.8(8)
C(11B)-C(12B)-C(13)-C(14)	-174.4(10)	C(23B)-C(22)-N(3)-V(2)	-7.5(17)
O(2)-C(12A)-C(13)-C(14)	8.1(12)	C(21)-C(22)-N(3)-V(2)	-176.0(6)
C(11A)-C(12A)-C(13)-C(14)	-172.8(11)	C(23A)-C(22)-N(3)-V(2)	8.7(10)
C(12B)-C(13)-C(14)-O(1)	-3.0(15)	C(24A)-C(23A)-N(4)-C(27A)	-11(2)
C(12A)-C(13)-C(14)-O(1)	-6.3(11)	C(22)-C(23A)-N(4)-C(27A)	176.8(12)
C(12B)-C(13)-C(14)-C(15)	175.6(11)	C(24A)-C(23A)-N(4)-V(2)	-168.9(12)
C(12A)-C(13)-C(14)-C(15)	172.3(7)	C(22)-C(23A)-N(4)-V(2)	18.9(19)
O(9)-C(16)-C(17)-O(8A)	4.3(9)	C(26B)-C(27B)-N(4)-C(23B)	-20(3)
O(6)-C(16)-C(17)-O(8A)	-176.8(6)	C(26B)-C(27B)-N(4)-V(2)	174.3(17)
O(9)-C(16)-C(17)-O(8B)	-3.2(13)	C(26A)-C(27A)-N(4)-C(23A)	14(3)
O(6)-C(16)-C(17)-O(8B)	175.7(8)	C(26A)-C(27A)-N(4)-V(2)	173.1(14)
O(9)-C(16)-C(17)-O(7)	179.3(6)	C(22)-C(23B)-N(4)-C(27B)	179.1(13)
O(6)-C(16)-C(17)-O(7)	-1.8(8)	C(24B)-C(23B)-N(4)-C(27B)	17(2)
N(3)-C(18)-C(19)-C(20)	-0.1(13)	C(22)-C(23B)-N(4)-V(2)	-13.3(19)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	1.0(15)	C(24B)-C(23B)-N(4)-V(2)	-175.3(14)

C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	-1.7(15)	C(13)-C(14)-O(1)-V(2)	-9.9(10)
C(20)-C(21)-C(22)-C(23B)	-167.8(14)	C(15)-C(14)-O(1)-V(2)	171.4(5)
C(20)-C(21)-C(22)-N(3)	1.4(13)	C(11A)-C(12A)-O(2)-V(2)	-172.0(10)
C(20)-C(21)-C(22)-C(23A)	175.5(11)	C(13)-C(12A)-O(2)-V(2)	7.2(15)
N(3)-C(22)-C(23A)-N(4)	-17.7(17)	C(13)-C(12B)-O(2)-V(2)	12.1(18)
C(21)-C(22)-C(23A)-N(4)	67.7(11)	C(11B)-C(12B)-O(2)-V(2)	-172.1(7)
N(3)-C(22)-C(23A)-C(24A)	170.0(13)	O(5)-V(1)-O(4)-V(2)	131.5(11)
C(21)-C(22)-C(23A)-C(24A)	-5(2)	O(7)-V(1)-O(4)-V(2)	-121.9(11)
N(4)-C(23A)-C(24A)-C(25A)	0(3)	O(6)-V(1)-O(4)-V(2)	-45.0(15)
C(22)-C(23A)-C(24A)-C(25A)	172.5(15)	N(2)-V(1)-O(4)-V(2)	37.9(11)
C(23A)-C(24A)-C(25A)-C(26A)	8(3)	N(1)-V(1)-O(4)-V(2)	-34.7(11)
C(24A)-C(25A)-C(26A)-C(27A)	-5(3)	O(9)-C(16)-O(6)-V(1)	-178.4(6)
C(25A)-C(26A)-C(27A)-N(4)	-5(3)	C(17)-C(16)-O(6)-V(1)	2.7(7)
N(3)-C(22)-C(23B)-C(24B)	172(2)	O(8A)-C(17)-O(7)-V(1)	172.7(8)
C(21)-C(22)-C(23B)-C(24B)	-19(3)	O(8B)-C(17)-O(7)-V(1)	-178.4(5)
N(3)-C(22)-C(23B)-N(4)	13(2)	C(16)-C(17)-O(7)-V(1)	-0.2(6)
C(21)-C(22)-C(23B)-N(4)	-178.2(10)	C(8)-C(7)-C(6)-N(2)	0.8(10)
C(22)-C(23B)-C(24B)-C(25B)	-165(2)	C(8)-C(7)-C(6)-C(5)	179.7(6)
N(4)-C(23B)-C(24B)-C(25B)	-8(3)	C(10)-N(2)-C(6)-C(7)	-1.1(8)
C(23B)-C(24B)-C(25B)-C(26B)	-2(4)	V(1)-N(2)-C(6)-C(7)	178.2(5)
C(24B)-C(25B)-C(26B)-C(27B)	2(4)	C(10)-N(2)-C(6)-C(5)	179.9(5)
C(25B)-C(26B)-C(27B)-N(4)	11(4)	V(1)-N(2)-C(6)-C(5)	-0.7(6)
C(2)-C(1)-N(1)-C(5)	0.7(10)	N(1)-C(5)-C(6)-C(7)	178.2(6)
C(2)-C(1)-N(1)-V(1)	173.6(5)	C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-1.9(10)
C(4)-C(5)-N(1)-C(1)	-1.4(9)	N(1)-C(5)-C(6)-N(2)	-2.9(7)
C(6)-C(5)-N(1)-C(1)	178.5(5)	C(4)-C(5)-C(6)-N(2)	177.0(6)

Tabela 6. Ligações de hidrogênio, em Ângstroms e graus.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(4)-H(4)...O(6)#3	0.78(7)	2.58(7)	3.283(8)	150(6)
C(9)-H(9)...O(8A ^a)#2	0.84(6)	2.43(7)	3.243(10)	161(6)
C(9)-H(9)...O(8B ^b)#2	0.84(6)	2.47(7)	3.276(11)	160(6)
C(10)-H(10)...O(8A ^a)#1	1.07(7)	2.33(7)	3.309(12)	150(5)
O(4W)-H(1W)...O(5)#4	0.83(2)	2.59(11)	3.285(15)	142(16)

Transformações de simetria usadas para gerar os átomos equivalentes:

#1 $x, -y, z+1/2$ #2 $-x+1/2, y+1/2, -z+3/2$

#3 $-x+1/2, -y+1/2, -z+1$ #4 $x, -y, z-1/2$

Crystal structure analysis of $[\text{VOV}(\text{C}_2\text{O}_4)(\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2)\text{O}_2(\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2)_2]\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{O}$

Crystal data: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_9\text{V}_2$, H_2O , O , $M = 684.40$. Monoclinic, space group $\text{C}2/c$ (no. 15), $a = 33.413(4)$ Å, $b = 16.350(2)$ Å, $c = 13.0847(15)$ Å, $\beta = 103.091(4)^\circ$, $V = 6962.2(15)$ Å³. $Z = 8$, $D_c = 1.306$ Mg m⁻³, $F(000) = 2800$, $T = 200(2)$ K, $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.593$ mm⁻¹, $\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073$ Å.

Crystals are green hexagons. From a sample under oil, one, *ca* 0.252 x 0.173 x 0.062 mm, was mounted on a Micro-mount and fixed in the cold nitrogen stream on a Bruker D8 Venture diffractometer, equipped with a Photon 100 CMOS detector, Mo-K α radiation and graphite monochromator. Intensity data were measured by thin-slice ω - and ϕ -scans. Total no. of reflections recorded, to $\theta_{\text{max}} = 22.5^\circ$, was 115152 of which 4537 were unique ($R_{\text{int}} = 0.151$); 3061 were 'observed' with $I > 2\sigma_I$.

Data were processed using the APEX3 (1) program. The structure was determined by the direct methods routines in the SHELXS program (2A) and refined by full-matrix least-squares methods, on F^2 's, in SHELXL (2B). The non-hydrogen atoms were refined with anisotropic thermal parameters. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters (Å² $\times 10^3$). The hydrogen atoms bound to the disordered acetylacetonate ligand were included in idealized positions with $U(\text{iso})$'s set at $1.2 \cdot U(\text{eq})$ and $1.5 \cdot U(\text{eq})$ of the methylene and methyl carbon atoms, respectively; the hydrogen atoms of the disordered 2,2'-bipyridyl also were included in idealized positions with $U(\text{iso})$'s set at $1.2 \cdot U(\text{eq})$ of the parent carbon atoms. All other hydrogen atoms were located in difference maps and were refined isotropically (DFIX and DANG distance restraints were applied to the H(1W) and H(2W) atoms bonded to O(4W). At the conclusion of the refinement, $wR_2 = 0.0240$ and $R_1 = 0.109$ (2B) for all 4537 reflections weighted $w = [\sigma^2(F_o^2) + (0.1726P)^2]^{-1}$ with $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$; for the 'observed' data only, $R_1 = 0.070$.

In the final difference map, the highest peak (*ca* 0.52 eÅ⁻³) was near O(4) atom.

Scattering factors for neutral atoms were taken from reference (3). Computer programs used in this analysis have been noted above, and were run through WinGX (4) at the Universidade Federal do Paraná.

References

- (1) Program APEX3, Bruker AXS Inc., Madison, WI (2015).
- (2) G. M. Sheldrick, SHELX – Programs for crystal structure determination (SHELXS-2013) and refinement (SHELXL-2017/1), *Acta Cryst.* (2008) **A64**, 112-122 and (2015) **C71**, 3-8.
- (3) '*International Tables for X-ray Crystallography*', Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (1992). Vol. C, pp. 500, 219 and 193.
- (4) L. J. Farrugia, (2012) *J. Appl. Cryst.* **45**, 849–854.