



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

TAMIRES MARIEL MUNIZ MILHAZES

**COMPLEXOS DE BASE SCHIFF DE RUTÊNIO (III): PREPARAÇÃO,
CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO COMO POTENCIAIS SISTEMAS
P450-BIOINSPIRADOS**

Salvador
2019

TAMIRES MARIEL MUNIZ MILHAZES

**COMPLEXOS DE BASE SCHIFF DE RUTÊNIO(III): PREPARAÇÃO,
CARACTERIZAÇÃO, E AVALIAÇÃO COMO POTENCIAIS SISTEMAS
P450-BIOINSPIRADOS**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Química e Pesquisa do Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia, como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Química Inorgânica.

Orientador: Prof. Dr Lucas Bomfim Bolzon

Salvador

2019

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA), com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Muniz Milhazes, Tamires Mariel

COMPLEXOS DE BASE SCHIFF DE RUTÊNIO(III):
PREPARAÇÃO, CARACTERIZAÇÃO, E AVALIAÇÃO COMO
POTENCIAIS SISTEMAS P450-BIOINSPIRADOS / Tamires

Mariel Muniz Milhazes. -- Salvador, 2019.

85 f. : il

Orientador: Lucas Bomfim Bolzon.

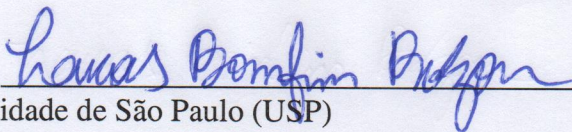
Dissertação (Mestrado - Química) -- Universidade
Federal da Bahia, Instituto de Química, 2019.

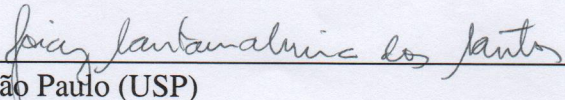
TERMO DE APROVAÇÃO

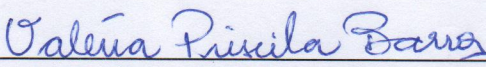
TAMIRES MARIEL MUNIZ MILHAZES

“COMPLEXOS DE BASE SCHIFF DE RUTÊNIO(II): PREPARAÇÃO,
CARACTERIZAÇÃO, E AVALIAÇÃO COMO POTENCIAIS SISTEMAS P450-
BIOINSPIRADOS”

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química,
Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Lucas Bomfim Bolzon 
Doutorado em Química, Universidade de São Paulo (USP)
Universidade Federal da Bahia

Prof^a. Dr^a. Joicy Santamalvina dos Santos 
Doutorado em Química, Universidade de São Paulo (USP)
Universidade Federal da Bahia

Prof^a. Dr^a. Valéria Priscila de Barros 
Doutorado em Química, Universidade de São Paulo (USP)
Universidade Federal de Sergipe

Salvador, 01 de agosto de 2019.

Não importa quanto a vida possa ser ruim, sempre existe algo que você pode fazer, e triunfar. Enquanto há vida, há esperança.

Stephen Hawking

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo amparo, e por me mostrar que as coisas sempre podem melhorar por mais difíceis que estejam.

A minha mãe, pelo apoio incondicional, pelas renúncias, por todos os puxões de orelhas, por me lembrar sempre porque eu escolhi meu curso sem me deixar desistir e todas coisas que fez por mim.

Aos meus sogros que se tornaram meus segundos pais, que me adotaram como filha, sempre me motivaram, me deram apoio quando eu precisei e quando não precisei também.

Ao meu namorado Caio, por estar sempre do meu lado, mesmo nem sempre concordando com as minhas decisões, por ter me ajudado todas as vezes que precisei, por me incentivar e principalmente por ter me aguentado durante mais um trabalho final.

Ao meu orientador Prof. Dr. Lucas Bomfim Bolzon, que me apresentou uma nova área bioinorgânica, além do que contribuiu de forma significativa para a minha formação. Sou muito grata por tudo.

Aos professores, que tiveram contribuição importante para a construção do meu conhecimento durante o mestrado, e um agradecimento especial para o Prof Dr. Kleber Queiroz e para a Profa Dra. Joicy Santamalvina que me auxiliaram no entendimento e no desenvolvimento deste trabalho, que sempre me deram suporte e me apoiaram durante este período.

Ao prof. Lafaiete Almeida Cardoso que desde a graduação é um pai acadêmico, que me auxilia no desenvolvimento de liderança, responsabilidade e me permite participar de um dos projetos mais lindos de química, a Olimpíada Baiana de Química.

A Ananda, Luis Alan e Camila que sempre ouviram meus desesperos e também aos amigos, que passaram ou ainda estão na minha vida durante esses anos, sou grata a cada um que tornaram meus dias melhores, que sempre me forçaram a estudar, que me deram forças e me aguentaram, coisa que não é fácil eu sei.

Aos meus colegas do grupo de pesquisa, que me auxiliaram e que me permitiram uma troca de conhecimento, e amizade. Tahyana e Karol que me auxiliaram sempre que possível, seja na pesquisa ou em outras coisas. A Fayla que me permitiu aprender a ensinar um pouco do que sei.

A Profa. Dra. Adriane Viana do Rosário e a Profa. Dra. Valéria Cristina Fernandes que cederam o espaço no laboratório e permitiram a utilização dos seus equipamentos. A Luiza Maria, que se tornou uma amiga e também fez parte desse trabalho me acompanhando aos finais de semana.

Aos porteiros e funcionários que dão todo o suporte para que o Instituto se mantenha em funcionamento.

Aos órgãos de fomento pelo suporte financeiro: CNPq, em relação ao custeio da minha bolsa, durante o período de 24 meses, bem como ao pagamento de verbas de custeio e capital que são de grande impacto financeiro do meu trabalho; à CAPES (código de Financiamento 001), sob a forma de custeio intitulada “Programa de Apoio à Pós-Graduação (PROAP)”, contribuiu para o pagamento de passagens, diárias, bem como na compra de reagentes e insumos, necessários à execução desse trabalho; à FAPESB, que na qualidade de financiadora estadual, ela foi responsável pelo financiamento, também de custeio e de capital, bem como na compra e manutenção de equipamentos, lotados nas dependências do Instituto de Química, e demais órgãos vinculados à UFBA.

RESUMO

O Brasil é um dos países com maior consumo de agrotóxicos, dentre os quais se destaca a simazina, um herbicida da classe triazina. Além de ser danoso aos seres humanos diretamente expostos, essa substância é também responsável por diversos danos ao meio ambiente, especificamente aos mananciais. Dessa forma, são necessárias pesquisas acerca da oxidação dessa molécula, para melhor alicerçar o seu perfil toxicológico já estudado, bem como também auxiliar na remediação dos sistemas afetados por esse agrotóxico. Nos sistemas vivos, a superfamília de enzimas que realizam o metabolismo de moléculas exógenas (pesticidas, corantes, fármacos) são os citocromos P450. Tais monoxigenases realizam a biotransformação de substratos de maneira rápida, versátil e bastante eficaz, que a utilização de sistemas-modelos sintéticos que imite a função catalítica do P450 tem sido estudada durante as três últimas décadas. Nesse contexto, o objetivo do presente trabalho consistiu em sintetizar, caracterizar e avaliar a atividade catalítica bioinspirada no P450 de complexos de rutênio-salen frente a oxidação da simazina. Para efeito comparativo também foram sintetizados complexos ferro-salen e manganês-salen, sendo obtidos, respectivamente os complexos $[\text{RuNOCl}(\text{Salen-N}(\text{Et})_2)]$, $[\text{MnCl}(\text{Salen-N}(\text{Et})_2)]$, $[\text{FeCl}(\text{Salen-N}(\text{Et})_2)]$, $[\text{RuNOCl}(\text{Salen-MeCl})]$ e $[\text{MnCl}(\text{Salen-MeCl})]$. Os compostos de coordenação foram caracterizados por técnicas espectrais (FTIR e UV-Vis) e eletroquímica (voltametria cíclica). Tais análises indicaram a eficiência da complexação, bem como a presença de elevados estados de transição dos metais centrais que possivelmente atuam no mecanismo de reação oxidativa bioinspirada. Os ensaios catalíticos destes complexos frente à oxidação da simazina foram realizados com os respectivos doadores de oxigênio: H_2O_2 , PhIO, NaClO e *m*-CPBA e os produtos de oxidação foram separados por HPLC. O catalisadores obtiveram resultados satisfatórios na conversão do substrato, em especial para o sistema $[\text{Ru}(\text{Salen-MeCl})]/\text{NaClO}$ que alcançou o valor 26,4 %. Em relação à distribuição de produtos o catalisador mais seletivo foi o $[\text{Ru}(\text{Salen-N}(\text{Et})_2)]$ pois na presença dos quatros oxidantes foram obtidos apenas dois produtos.

Palavras-chave: simazina, Ru(salen), complexos P450-bioinspirados.

ABSTRACT

Brazil is one of the countries with the highest agrochemical's consumption, highlighting the Simazina, an herbicide of the triazine class. Besides it being harmful to directly exposed humans also is responsible for several damages to the environment, specifically water sources. Therefore, it is necessary to research oxidation of this molecule, in order to provide a better base of toxicological profile as well as to assist in the remediation of systems that are affected by this pesticide. In living systems, the superfamily of enzymes performs the metabolism of exogenous molecules (pesticides, dyes and drugs) are the Cytochromes P450. These monooxygenases perform the biotransformation of substrates in a fast, versatile and high effective way, thus use of synthetic model-systems that mimics the catalytic function of P450 has been studied over the past three decades. In this context, the objective of this work was synthesize, characterize and evaluate the catalytic activity of P450 in ruthenium salen complexes at Simazine oxidation. Compounds of iron and manganese with salen were also synthesized to contrast with ruthenium complexes, [RuNOCl(Salen-N(Et)₂)], [MnCl(Salen-N(Et)₂)], [FeCl(Salen-N(Et)₂)], [RuNOCl(Salen-MeCl)] and [MnCl(Salen-MeCl)]. These coordination compounds were characterized by spectral techniques (FTIR and UV-Vis) and electrochemical (cyclic voltammetry). The efficiency of the complexation was indicated by the analyzes as well as the high-transition states of the metals that possibly act in bioinspired oxidative reaction mechanism. The catalytic assays of these complexes in the Simazine oxidation were performed with the respective oxygen donors: H₂O₂, PhIO, NaClO and *m*-CPBA and the products were separated by HPLC. The catalysts obtained satisfactory results of substrate conversion, particularly for [Ru(Salen-MeCl)]/NaClO system which achieved 26.4%. Regarding the product distribution, the most selective catalyst was the [Ru (Salen-N (Et) 2)] as result of it was presented only two products in the presence of all oxidants.

Keywords: simazine, Ru(salen), P450-bioinspired complexes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Estruturas gerais das triazinas que conduzem a formação de 14 tipos de herbicidas diferentes	17
Figura 2: Estrutura dos herbicidas da classe triazina que diferem no tipo de substituinte aminado(a) atrazina (b) simazina	18
Figura 3: Proposta de metabolitos da reação de oxidação da simazina catalisada por metaloporfirinas, na presença de diferentes oxidantes.....	20
Figura 4: Comparação de tamanho das enzimas que realizam a superóxido dismutase em sistemas <i>in natura</i> e em sistemas bioinspirados.	23
Figura 5: Demonstração da enzima com sítio catalítico constituído pelo complexo Fe ^{II} protoporfirina IX (Grupo Prostético Heme) encontrado no organismo	24
Figura 6: Representação esquemática do ciclo catalítico do citocromo P450 constituído de 7 etapas principais e três possíveis desvios.....	26
Figura 7: Correlação entre metodologias de utilização de compostos biomiméticos, sistemas modelo e sistemas <i>in vivo</i>	29
Figura 8: Estruturas compostos atuam como ligantes em sistemas modelo do citocromo P450, sendo divididos em dois tipos em compostos biomiméticos e bioinspirados.....	30
Figura 9: Representação da reação de formação de um tipo de base de Schiff tetradentada denominada Salen	31
Figura 10: Proposta transposição da enzima bioinspirada na Fe-Heme ilustrando que o tamanho da estrutura é coerente com o tamanho da cavidade proteica	32
Figura 11: Amostra contendo Rutênio, encontrado em depósitos aluviais nas Montanhas Ural na presença de outros metais do grupo da platina	33
Figura 12: Reação de formação do ligante Salen a partir da condensação em etanol	41
Figura 13: Estrutura dos ligantes do tipo base Schiff sintetizados neste trabalho.....	44
Figura 14: Espectros vibracionais de FTIR dos ligantes Salen-NEt ₂ (em preto) e Salen-MeCl (em vermelho) em pastilha de KBr.....	45
Figura 15: Espectro eletrônico dos ligantes em MeOH (a) Salen-Net ₂ (b) Salen-MeCl	47
Figura 16: Espectros vibracionais dos complexos sintetizados em pastilha de KBr (a) complexos com Salen-NEt ₂ e (b) complexos com Salen-MeCl.....	49

Figura 17: Espectros eletrônico dos complexos em ACN (a) complexos com ligante Salen-NEt ₂ e (b) complexos com ligantes Salen-MeCl.....	51
Figura 18: Voltamogramas cíclicos do complexo [RuNOCl(Salen-NEt ₂)].(a) varredura catódica (b) varredura anódica. 0,1 mol TFBTEA em ACN, v = 100 mV s ⁻¹	54
Figura 19: Voltamograma do complexo [RuCl(ACN) (Salen-N(Et) ₂)]. Varredura catódica. 0,1 mol TFBTEA em ACN, v = 100 mV s ⁻¹	57
Figura 20: Voltamogramas do complexo [MnCl(Salen-N(Et) ₂)] (a) varredura catódica (b) varredura anódica. 0,1 mol TFBTEA em ACN, v = 100 mV s ⁻¹	58
Figura 21: Voltamograma do complexo [FeCl(Salen-N(Et) ₂] (0,1 mol TFBTEA em ACN, v = 100 mV s ⁻¹	60
Figura 22: Voltamograma do complexo de [RuCl(ACN)(Salen-MeCl)] varredura anódica. 0,1 mol TFBTEA em ACN, v = 100 mV s ⁻¹	61
Figura 23: Espectro eletrônico da reação de oxidação da simazina em metanol com variação de tempo.	62
Figura 24:Curva analítica da Simazina em metanol. $y = 2 \times 10^{10}x + 172539$ ($R^2 = 0,9985$).....	64
Figura 25: Estrutura dos metabólitos identificados usados como padrões autênticos em CLAE (a) CAAT (b) CEAT.	68
Figura 26: Mecanismo de transferência de oxigênio catalisada por M(salen), usando H ₂ O ₂ como oxidante.....	70
Figura 27:Espécie-ativa formada durante o processo oxidativo, preferencialmente quando há a presença de solventes próticos de doadores de oxigênio peróxidos.	71
Figura 28:Oxidação da simazina catalisada pelos complexos M(salen) e os doadores de oxigênio H ₂ O ₂ , PhIO e NaClO	74
Figura 29: Oxidação da simazina catalisada pelos complexos M(salen) e os doadores de oxigênio H ₂ O ₂ , PhIO e NaClO.....	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Algumas propriedades químicas do Fe e do Ru	34
Tabela 2: Principais atribuições das bandas espectrais de FTIR dos ligantes Salen.	45
Tabela 3: Atribuição dos picos dos ligantes pela técnica de UV-Vis.....	46
Tabela 4: atribuições das principais bandas do espectro vibracional dos ligantes e do complexo	49
Tabela 5: Atribuições dos espectros eletrônicos dos complexos e dos ligantes	51
Tabela 6: Gradiente utilizado na reação de oxidação da simazina.	63
Tabela 7: Conversão total da simazina em reações de oxidação com diferentes oxidantes.	67
Tabela 8: Tempo de retenção dos produtos e da simazina obtidos através dos cromatogramas.	68
Tabela 9: Seletividade (%) dos catalisadores na reação de oxidação utilizando H ₂ O ₂ como oxidante.....	69
Tabela 10: Seletividade (%) dos catalisadores na reação de oxidação utilizando PhIO como oxidante.....	72
Tabela 11: Seletividade (%) dos catalisadores na reação de oxidação utilizando NaClO como oxidante.....	72

LISTA DE NOTAÇÕES E ABREVIações

	Significados
v	Velocidade de varredura
ϵ	Coefficiente de absorvidade molar
ACN	Acetonitrila
CLAE-UV	Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrofotômetro na região do ultravioleta e visível
DCM	Diclorometano
FTIR	Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier
IBAMA	Instituto Brasileiro De Meio Ambiente E Dos Recursos Naturais Renováveis
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida
ONU	Organização das Nações Unidas
PEATE	Potencial auditivo de tronco encefálico
PCET	Transferência acoplada próton-eletron
Salen	N,N-bis(salicilideno)Etilenodiamina
P450	Citocromo P450
SOD	Superóxido dismutase
PhIO	Iodosilbenzeno
TFA	Ácido trifluoroacético
UV-vis	Espectroscopia vibracional na região do ultravioleta visível

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO TEÓRICA	16
1.1	A INFLUÊNCIA DOS PESTICIDAS NO MEIO BIOLÓGICO.....	16
1.2	ATUAÇÃO DE ENZIMAS EM SISTEMAS BIOLÓGICOS.....	21
1.3	CITOCROMO P450.....	23
1.4	SISTEMAS MODELOS DO CITOCROMO P450.....	28
1.5	COMPLEXOS DE RUTÊNIO COMO POTENCIAIS APLICAÇÕES EM CATÁLISE BIOINSPIRADA 32	
2	OBJETIVOS	38
2.1	GERAIS.....	38
2.2	ESPECÍFICOS.....	38
3	PARTE EXPERIMENTAL	39
3.1	REAGENTES E EQUIPAMENTOS.....	39
3.1.1	<i>Reagentes</i>	39
3.1.2	<i>Equipamentos</i>	40
3.2	SÍNTESES.....	41
3.2.1	<i>Síntese dos Ligantes Salen</i>	41
3.2.2	<i>Obtenção dos complexos [RuNOCl(Salen-R)]</i>	41
3.2.3	<i>Obtenção dos complexos [MnCl(Salen-R)]</i>	42
3.2.4	<i>Obtenção dos complexos [FeCl₂(Salen-R)]</i>	42
3.3	AVALIAÇÃO ELETROQUÍMICA.....	42
3.4	REAÇÕES DE OXIDAÇÃO DA SIMAZINA.....	42
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
4.1	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES SALEN-NET ₂ E SALEN-MECL.....	44
4.2	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS.....	48
4.3	CARACTERIZAÇÃO ELETROQUÍMICA.....	52
4.3.1	<i>Voltamogramas dos Complexos [MCl(Salen-NEt₂)]</i>	53
4.3.2	<i>Voltamogramas dos Complexos [MRCI(Salen-MeCl)]</i>	60
4.4	AVALIAÇÃO CATALÍTICA DA OXIDAÇÃO DA SIMAZINA.....	62
4.4.1	<i>Aplicação por espectroscopia no ultravioleta e visível (UV-Vis)</i>	62

4.4.2	<i>Otimização e padronização por Cromatografia Líquida de alta eficiência (CLAE)</i>	63
4.4.3	<i>Estudo da reação de oxidação da simazina</i>	64
4.4.4	<i>Estudo da seletividade dos produtos</i>	68
5	CONCLUSÕES	76
6	REFERÊNCIAS	78
7	ANEXO	84
7.1	CROMATOGRAMAS COMPLEXOS DE RUTÊNIO	84

1 INTRODUÇÃO TEÓRICA

1.1 A INFLUÊNCIA DOS PESTICIDAS NO MEIO BIOLÓGICO

O Brasil é um país que se destaca por ser um dos maiores produtores agrícolas, como consequência é um dos países conhecido pelo maior consumo de agrotóxicos. Segundo a Organização das Nações Unidas (ONU) em um relatório anual da área de Alimentação e Agricultura em 2016, o Brasil terminou em 3º lugar do mercado global com 5,7%, ficando atrás somente dos Estados Unidos com 11% e da Europa com 41%, (FAO, 2018). Formalmente, os agrotóxicos são definidos conforme a lei 7.802/89 como sendo:

Os produtos e os agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou implantadas, e de outros ecossistemas e também de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos. (Art. 2; § 1, item a).(BRASIL, 1989)

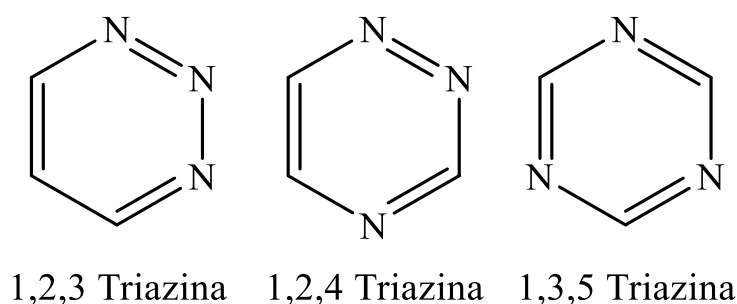
Apesar dos benefícios nas lavouras, esses agrotóxicos podem gerar prejuízos ao meio ambiente que está em contato, tal como aos mananciais, bem como a saúde de quem trabalha diretamente com essas substâncias ou de quem consome alimentos que foram expostos a esse composto. No relatório divulgado pela ONU em 2016, foi estimado que que cerca de 200 mil pessoas morrem anualmente no mundo vítimas de envenenamento agudo por pesticidas, sendo majoritariamente trabalhadores rurais e moradores de áreas rurais (VASCONCELOS, 2018). Ainda assim, segundo dados do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA), em 2017 foram vendidas mais de 400 mil toneladas de agrotóxicos.

Os agrotóxicos podem ser classificados conforme a atuação do componente ativo sobre organismos-alvo, como: inseticidas, fungicidas, herbicidas, acaricidas, reguladores e inibidores de crescimento, etc. Dessa forma, a síntese de agrotóxicos comerciais é realizada pela adição de espécies químicas que possuam propriedades que permitam que estes atuem como fixadores ou dispersadores à espécie ativa. O grau de pureza desses agrotóxicos está relacionado a espécie ativa e a metodologia aplicada na produção deste composto. Segundo dados do IBAMA em 2017, dentre as

classes que os agrotóxicos podem ser divididos, as três principais, que representaram cerca de 80% do consumo mundial de agrotóxicos, são os herbicidas (58,45%), fungicidas (12,08%) e inseticidas (10,0%). Ao comparar com dados dos últimos 10 anos, observa-se um aumento de 10% no consumo desta categoria de herbicidas no qual aproximadamente 25 mil toneladas de agrotóxicos vendidos são constituídas de herbicidas da classe triazina. Estas classes de herbicidas são utilizadas, principalmente, nas culturas de milho, maçãs e cana de açúcar para o controle de ervas daninhas e da proliferação de algas em aquários e em outros sistemas aquáticos (CHEN et al., 2019).

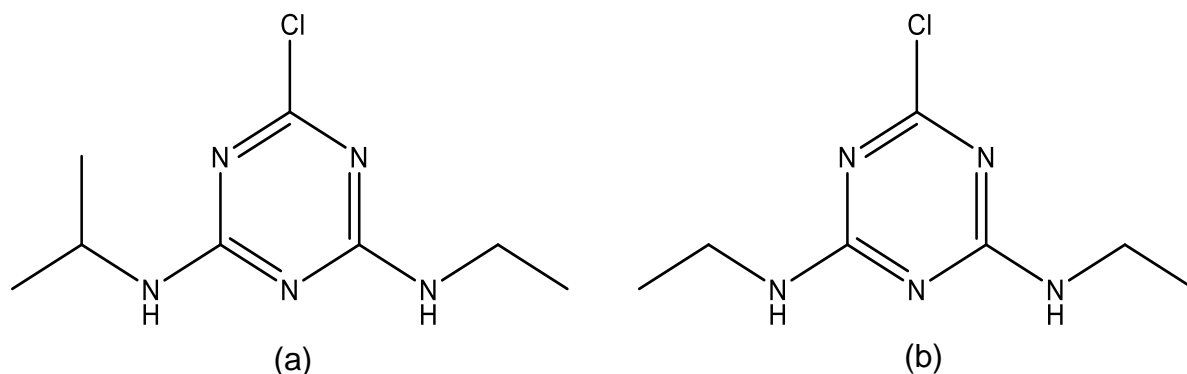
Os herbicidas da classe das triazina são constituídos por uma estrutura geral composta de composto cíclico com 6 membros, sendo deles 3 átomos de carbono e três átomos de nitrogênio que podem estar dispostos de 3 formas diferentes, conforme a Figura 1. Adicionando substituintes a estas estruturas é possível formar 14 tipos de herbicidas desta classe. As triazinas são compostos que apresentam uma toxicidade elevada aos seres humanos e ao meio ambiente, de tal forma que esse herbicida foi proibido na união europeia de acordo com a Lei N° 2455/2001/EC de 30/11/01.

Figura 1: Estruturas gerais das triazinas que conduzem a formação de 14 tipos de herbicidas



Na forma comercial, estes compostos podem ser encontrados como uma mistura de compostos como atrazina (2-cloro-4-etilamina-6-isopropilamina-s-triazina) e a simazina (2-cloro-4,6-etilamino s-triazina) ou estes compostos separados individualmente (Figura 2). As estruturas base são semelhantes apresentando diferenças nos substituintes aminados, por conta disso a degradação destes compostos pode conduzir a formação de produtos semelhantes.

Figura 2: Estrutura dos herbicidas da classe triazina que diferem no tipo de substituinte aminado(a) atrazina (b) simazina



A simazina quando em contato com as plantas é prontamente absorvida pelas raízes e atua interferindo nos sistemas enzimáticos responsáveis pela fotólise da água, impedindo a transferência de elétrons do complexo II dos cloroplastos, além de dificultar a fixação de CO_2 causando a inibição da fotossíntese (BARCHANSKA; BARANOWSKA, 2009). Em sistemas aquáticos, essa molécula, pode ocasionar a mutação em peixes e também é prejudicial ao desenvolvimento reprodutivo especialmente nos anfíbios (LI et al., 2018). Além disso, considerando um uso extensivo, sua persistência no solo é moderada tendo um tempo de meia-vida que dura em média 60 dias. Em um estudo foi encontrado traços da simazina em rios, águas subterrâneas, solos e até chuvas, o que pode ser justificado pela sua baixa solubilidade em água que é 5 g. L^{-1} , como consequência na maioria dos casos é necessário monitorar os resíduos nos solos, vegetação, biota e mananciais. (LIU et al., 2014).

A principal rota de exposição da simazina aos seres humanos é a água potável contaminada. Um estudo epidemiológico em gestantes relatou que a concentração média de simazina na urina de gestantes é de 1 g.L^{-1} . Além disso, foi observado que em mulheres não gestantes, ocorria uma desregulação do ciclo menstrual devido à contaminação (CHEVRIER et al., 2011). Desta maneira, foi descoberto que estes compostos apresentam a capacidade de perturbar o sistema endócrino e reprodutivo, atuando como um disruptor endócrino, sendo este definido como um agente exógeno que interfere na síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação de hormônios naturais, responsáveis pela manutenção da homeostase, reprodução,

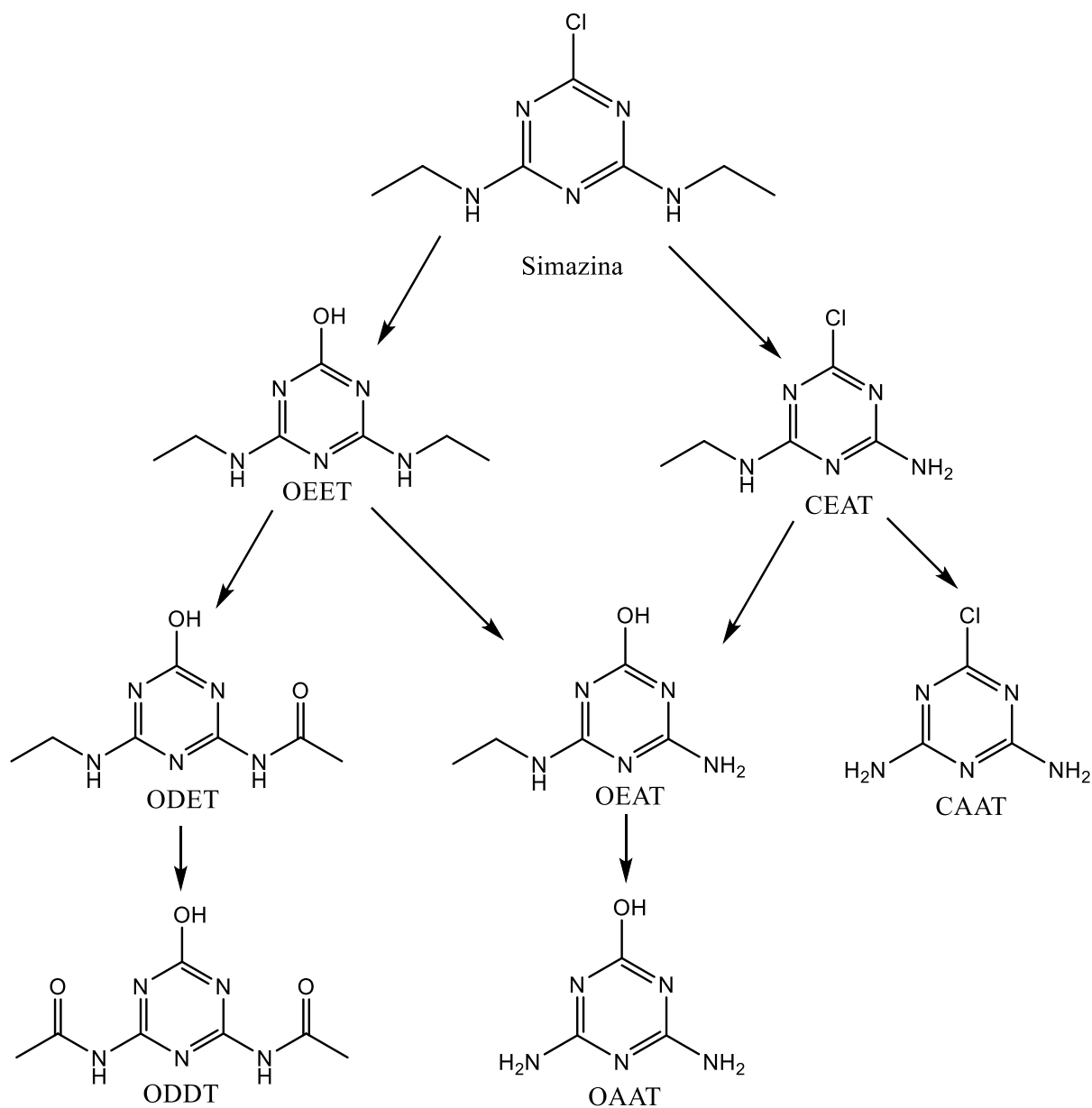
desenvolvimento e/ou comportamento (BREVINI; ZANETTO; CILLO, 2006). Estudos em ratos demonstraram que quando expostos a contaminação por simazina, os filhotes de ratas apresentaram um desenvolvimento de órgãos reprodutivos anormal e futuramente pode ocasionar em uma disfunção reprodutiva (PARK et al., 2014).

Atualmente, foi realizada uma pesquisa com o intuito de se avaliar se a presença de simazina, fungicidas e outros defensores agrícolas acumulados no sangue do cordão umbilical podem ocasionar danos ao feto, visto que este é a via de transferência de nutrientes da mãe para o bebê. De modo geral, o foco deste estudo foi avaliar como a concentração desses compostos afetam o potencial auditivo do tronco encefálico que mede a atividade elétrica dos neurônios ao longo da via auditiva após um estímulo auditivo. Apesar da simazina ser encontrada em 17% das amostras analisadas, este herbicida não foi significativamente associado com os resultados de PEATE em qualquer nível de exposição, ou seja, primariamente a simazina não causa danos ao feto. Os dados obtidos nessa pesquisa serão importantes para um posterior estudo sobre os efeitos da exposição precoce a essas classes de pesticidas na função visual e auditiva. (SILVER et al., 2019).

Diante dos efeitos da simazina no organismo e visto que sua biodegradação é lenta pode ocorrer uma acumulação deste composto em plantas e seres humanos. Portanto, é pertinente o estudo dos mecanismos de oxidação dessas moléculas e dos produtos gerados. Em um estudo da reação de oxidação da simazina utilizando metaloporfirinas como catalisadores, por uma rota biomimética foram propostos a formação de produtos similares aos obtidos no metabolismo desse herbicida em vivo (Figura 3). A desalquilação de cadeias laterais da simazina, assim como a desalogenação hidrolítica deste composto diminui a toxicidade dos herbicidas triazínicos, resultando em compostos menos danoso ao que está em contato (SANTOS, 2012).

Desta forma a biodegradação consiste na capacidade de diferentes espécies realizarem os processos de oxidação, redução e hidrólise envolvidos na transformação de um composto nocivo. Assim, em nosso organismo, a oxidação destes tipos de compostos pode ser realizada de forma eficiente por biocatalisadores tais como enzimas.

Figura 3: Proposta de metabólitos da reação de oxidação da simazina catalisada por metaloporfirinas, na presença de diferentes oxidantes.



Fonte: Santos (2012)

1.2 ATUAÇÃO DE ENZIMAS EM SISTEMAS BIOLÓGICOS

É conhecida a existência de duas condições fundamentais para a vida: primeiro, a entidade viva deve ser capaz de se auto reproduzir e em segundo, o organismo deve ser capaz de catalisar reações químicas de forma eficiente e seletiva (DAVID; M. COX MICHALE, 2004). As enzimas têm um extraordinário poder catalítico, muitas vezes muito maior que o dos catalisadores sintéticos ou inorgânicos visto que elas têm um alto grau de especificidade para seus substratos, catalisam as reações químicas e funcionam em soluções aquosas sob condições muito brandas de temperatura e pH. Poucos catalisadores não biológicos possuem todas essas propriedades. Por conta disso, as enzimas são importantes em quase todo processo bioquímico, sendo interessantes pois apresentam uma ampla gama de aplicações, incluindo biocatálise, remediação ambiental, biomedicina, desenvolvimento de biossensores, agroquímicos e na indústria de alimentos (BILAL; IQBAL, 2019). Atuando em sequências organizadas, elas catalisam as centenas de reações graduais que degradam as moléculas de nutrientes, conservam e transformam a energia química e além disso, produzem macromoléculas biológicas a partir de precursores simples. É pertinente salientar que apenas algumas reações específicas estão ocorrendo não enzimaticamente dentro da célula conseqüentemente pode-se concluir que sem enzimas, a vida como a conhecemos seria certamente impossível. (KELLER; PIEDRAFITA; RALSER, 2015).

A catalase é um exemplo de enzima com uma grande diversidade de aplicações, pois é encontrada em uma vasta gama de organismos aeróbicos e anaeróbicos. Sabendo-se que o peróxido de hidrogênio é um potente oxidante e tóxico para as células, essa enzima atua catalisando a reação de decomposição do peróxido em água e oxigênio (Equação 1). Esta aplicação é importante pois quando se fabricam certos tipos de queijos, como o suíço, o peróxido é utilizado a fim de preservar as enzimas naturais do leite que são benéficas e o desenvolvimento do sabor do queijo processado. No entanto, se houver resíduos de peróxido de hidrogênio no leite, pode haver dificuldade para as culturas bacterianas que são necessárias para o processo de produção de queijo real, portanto, todos os vestígios de H_2O_2 devem ser removidos. As enzimas catalase utilizadas são obtidas a partir de fígados bovinos ou fontes microbianas. O uso dessa metaloenzima provou ser um método muito econômico e

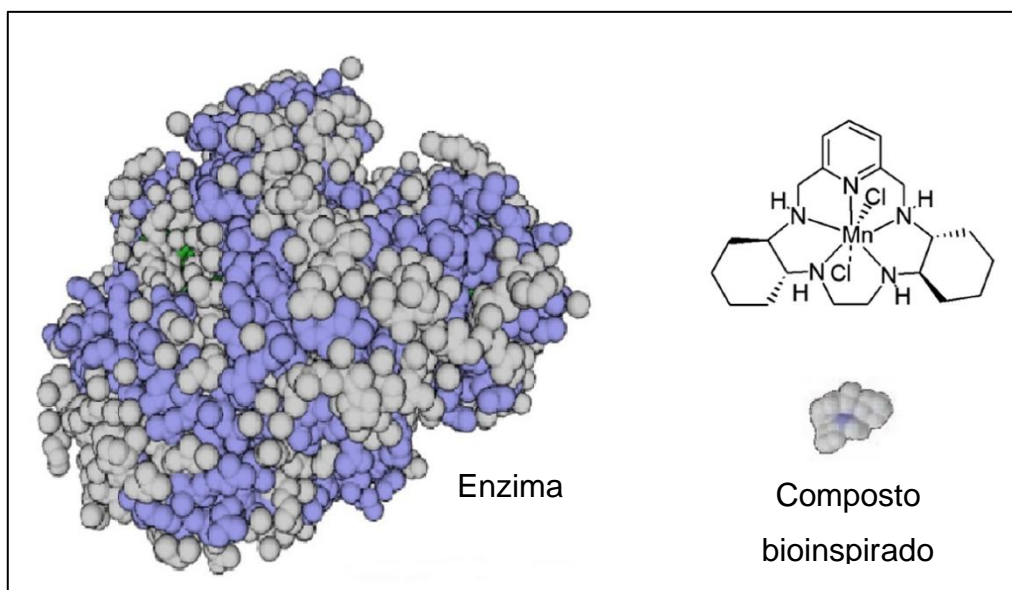
também um método ecológico de eliminar o excesso de peróxido de hidrogênio das amostras de leite para a produção de queijo (MEHANDIA et al., 2018).



Entretanto, apesar das aplicações diversas ainda há vários obstáculos na utilização de enzimas livres relacionado aos altos custos dos processos enzimáticos, a desativação da enzima por solventes, a instabilidade e a recuperação eficiente dos meios de reação, bem como o aumento de barreiras por conta das interações e que podem ser parcialmente superadas usando enzimas transportadoras imobilizadas ou elaborando uma nova metodologia de síntese dessas enzimas (BILAL; IQBAL, 2019).

Com o intuito de explorar os princípios biológicos da catálise enzimática, foram realizadas abordagens diferentes para transformações químicas, tais como transformações abióticas, em que há influência do ambiente nos seres vivos e a química biomimética, em que um composto sintético imita a função biológica de um composto presente no nosso organismo. Dessa forma, novos métodos foram desenvolvidos e permitiram a obtenção dos primeiros modelos de enzimas puramente sintéticas com atividade biológica completa. Uma dessas metodologias, resultou na produção de catalisadores com baixo peso molecular que exibem uma reatividade similar à enzima na ausência de uma matriz proteica. Esta abordagem alternativa amplia significativamente a gama de aplicações tecnológicas de catálise enzimática, eliminando certas desvantagens de sistemas baseados em proteínas, tais como problemas de estabilidade sob condições não-fisiológicas ou no âmbito do substrato como custos, e aspectos éticos e morais. Na Figura 4, é apresentado um exemplo de um composto sintético com função modelo e com reatividade semelhante à enzima *in vivo*. Este composto modelo apresentado é o complexo bioinspirado de Mn derivado de pentaaza-ciclopentadecana, ao comparar as estruturas foi observado que este catalisador de Mn tem um tamanho 100 vezes menor do que o complexo em uma proteína macromolecular de manganês *in vivo* que atua realizando a superóxido dismutase (SOD), uma enzima que catalisa a oxidação do superóxido proveniente de oxigênio molecular ou peróxido de hidrogênio (KNÖR, 2016).

Figura 4: Comparação de tamanho das enzimas que realizam a superóxido dismutase em sistemas *in natura* e em sistemas bioinspirados.



Fonte: KNOR, 2016

Apesar do crescente interesse nesses catalisadores biomiméticos e / ou bioinspirados, no entanto, apenas alguns exemplos de enzimas artificiais que apresentam eficiências e seletividades que pleiteia com aqueles advindos de sistemas naturais, foram relatados até agora. Há uma elevada quantidade de estudos utilizando catalisadores que são inspirados em enzimas do citocromo P450, visto que este atua na oxidação de compostos endógenos, tais como pesticidas, drogas entre outros. A enzima P450 tem uma estrutura que envolve um ferro coordenado a uma tetrafenilporfirina sendo denominadas de hemoproteínas. Dessa maneira, uma forma possível de imitar a estrutura citocromo do P450 é construir a estrutura ativa semelhante, utilizando ligantes como a ftalocianina e metaloporfirina. (YAN et al., 2018) Estudos revelam que estes catalisadores sintéticos seguem função biológica similar ao citocromo P450. (SANTOS et al., 2011)

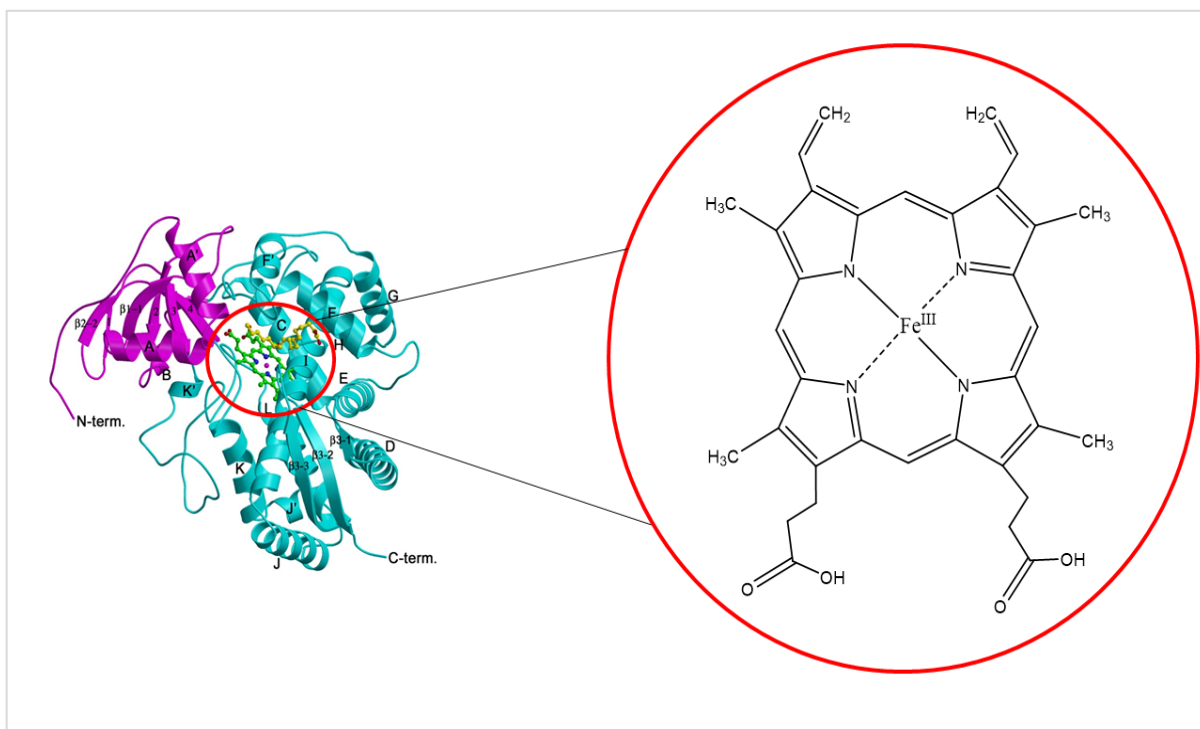
1.3 CITOCROMO P450

Os citocromos P450 são uma importante família de metaloenzimas ferro heme, que englobam uma ampla, importante e versátil classe de enzima, cruciais para a vida. Essas metaloenzimas atuam na biossíntese de várias moléculas importantes para os organismos vivos, tais como aminoácidos, colesterol, ácidos graxos saturados e insaturados, e esteroides. Além disso, esta superfamília de monooxigenases realiza

também biodegradação de muitos xenóbioticos, incluindo compostos carcinógenos, drogas, poluentes ambientais, suplementos alimentares, e medicamentos. (BOLZON et al., 2017; BULKO et al., 2018)

No nosso organismo, o citocromo P450 é encontrado tendo como sítio catalítico ferroprotoporfirina IX, conforme Figura 5, a qual esse complexo metálico está coordenado com a proteína através de um ligante proximal cisteínato. As enzimas diferem entre si na natureza da cavidade protéica em que está localizado o sítio-ativo o qual é capaz de ligar substratos seletivamente.

Figura 5: Demonstração da enzima com sítio catalítico constituído pelo complexo Fe^{III} protoporfirina IX (Grupo Prostético Heme) encontrado no organismo



Fonte: Bolzon, 2017 (Adaptado)

Os estudos da oxidação de substratos através de enzimas começaram a ser amplamente estudados quando os químicos observaram a dificuldade em adicionar um átomo de oxigênio a um alcano não ativado, além da necessidade de reações de transferência de elétrons com o envolvimento de prótons, que são processos conhecidos das proteínas heme arquetípicas, tais como mioglobina e hemoglobina, bem como atuação redutora do citocromo oxidases. Conseqüentemente, não foi surpresa que os pesquisadores desses campos de estudos estivessem entre os

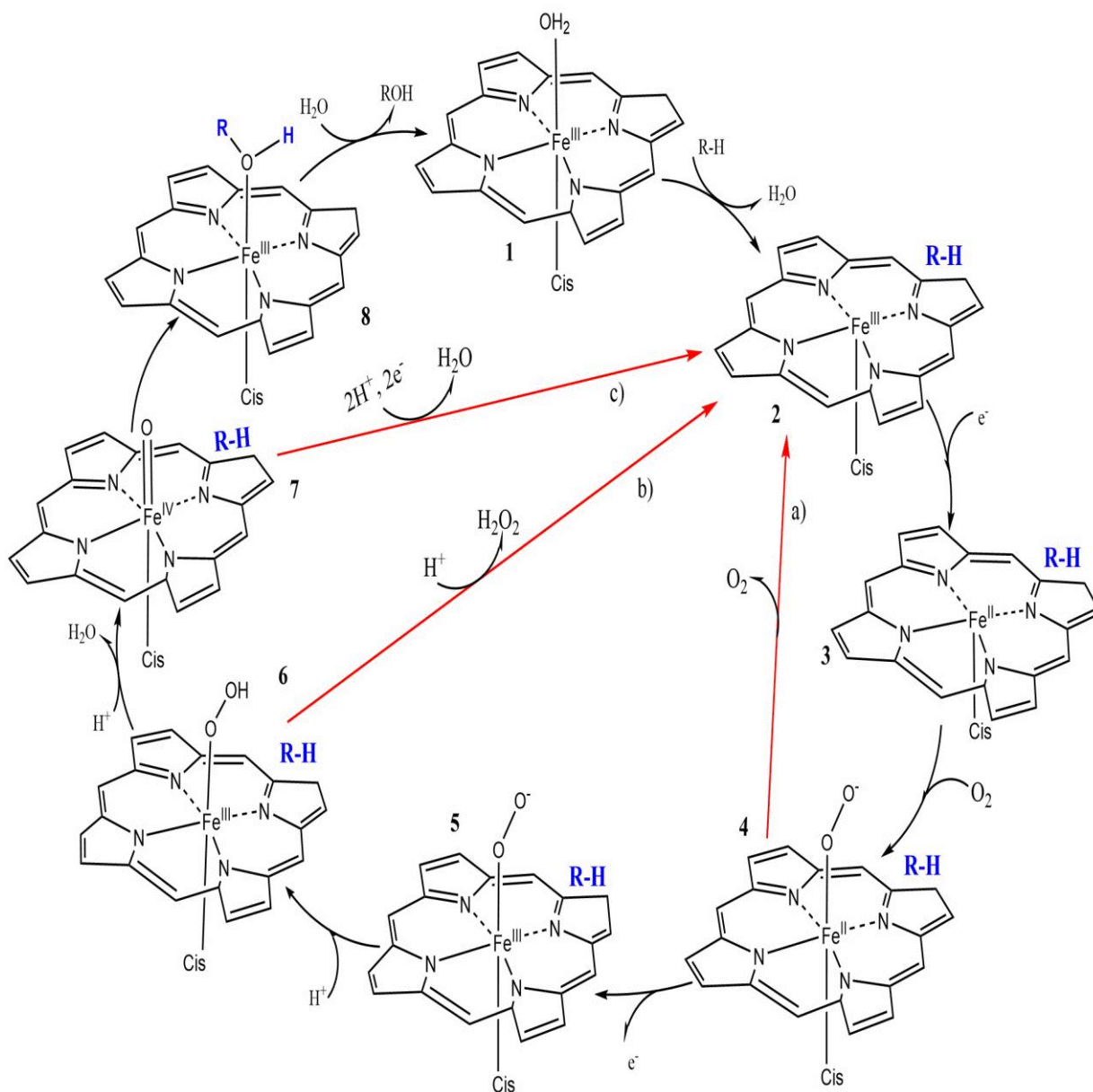
primeiros a focar sua atenção no citocromo P450 e seus processos redox. (MONTELLANO, 2015)

A reação geral do P450 envolve a quebra redutiva da ligação O-O do oxigênio molecular liberando uma molécula de água com a transferência de um único átomo de oxigênio para o substrato. Dessa forma esse citocromo pode ser definido como uma classe de enzimas oxigenases, visto que em seu mecanismo catalítico um ou mais átomos de oxigênio são incorporados à uma molécula substrato, vide Equação 2. A descoberta desta classe de enzimas foi realizada por Hayaishi e Mason em 1955, e a primeira prova experimental da hidroxilação de esteróide por uma oxigenase de mamíferos foi identificada usando oxigênio marcado $^{18}\text{O}_2$ durante a reação (HAYAISHI et al., 1955; MASON; FOWLKS; PETERSON, 1955). Entretanto, essa reação só foi elucidada quando em 1965 a enzima que catalisa essa reação foi identificada como CYP11B1, uma das enzimas P450 (COOPER et al., 1965; MONTELLANO, 2015).



Uma proposta de ciclo catalítico envolvendo a oxidação de substrato e ativação do oxigênio comum a todas enzimas P450, foi elaborada em 1968. Este ciclo catalítico representado pela Figura 6, é comum a diversos tipos de citocromo P450 sendo composto por 7 etapas (DENISOV et al., 2005; MONTELLANO, 2015):

Figura 6: Representação esquemática do ciclo catalítico do citocromo P450 constituído de 7 etapas principais e três possíveis desvios



Fonte: Montellano, 2015 (Adaptado)

- (1) O citocromo P450 está na forma de Fe^{III} hexacoordenado, em que há um resíduo cisteínato coordenado ao ferro na posição trans à uma molécula de água.
- (2) Em seguida, o substrato liga-se ao complexo ferro-heme, deslocando água coordenada, e convertendo o centro metálico para Fe^{II} de spin alto.
- (3) A oxidação do complexo de Fe^{III} para Fe^{II} pela nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato NADP ou NADPH ocorre através de uma reação de transferência de elétrons.
- (4) A enzima liga-se ao oxigênio (O_2) formando o dioxiênio ferroso sendo este o último intermediário relativamente estável deste ciclo.
- (5) Nesta etapa ocorre uma segunda transferência de elétrons em que o Fe^{II} reduz a Fe^{III} resultando em um equivalente do complexo de ferro com o peróxido de hidrogênio diânion. Esta transferência de elétron geralmente é a etapa limitante do ciclo catalítico
- (6) Há a protonação do oxigênio terminal formando um complexo hidroperóxido férrico
- (7) Em seguida, o oxigênio terminal é protonado pela segunda vez conduzindo clivagem da ligação O-O com liberação de água, gerando um cátion porfirínico.
- (8) Por fim, o substrato interage com o grupo oxo formando um metabólito hidroxilado, que é liberado simultaneamente a interação dessa enzima com a água promovendo a reestabilização da enzima ao seu estado inicial.

Durante a oxidação do substrato, podem ocorrer 3 desvios do ciclo catalíticos que podem competir com a formação do produto (MONTELLANO, 2015).

- a) Desvio da auto-oxidação (da etapa 4→2), é a rota em que ocorre a clivagem entre a molécula de oxigênio e o Fe, regenerando o complexo.
- b) Desvio do peróxido (da etapa 6→2), também denominado como ciclo catalítico curto, é a etapa em que o peróxido coordenado ao centro heme dissocia-se do ferro, formando peróxido de hidrogênio e voltando ao complexo inicial sem ocorrer formação de produtos.
- c) Desvio da oxidase (da etapa 7→2) corresponde a rota em que o oxigênio é protonado resultando na regeneração do catalisador liberando uma molécula de água.

Na natureza, as enzimas, como o citocromo P450, são descritas como os catalisadores mais abundantes, sensíveis, ativos e seletivos. Entretanto, o isolamento do citocromo P450 é uma tarefa muito delicada e cara, por conta da complexidade das enzimas devido a seleção e evolução natural, assim, é pertinente o uso de modelos sintéticos que mimetizem o comportamento da P450 (SANTOS et al., 2011). Dessa forma, diversos cientistas concentraram seus esforços no desenvolvimento de um sistema modelo de enzimas artificiais contendo funções, como nessa monoenzima (YAN et al., 2018). Durante o desenvolvimento de catalisadores bioinspirados a partir do P450, rapidamente chegou-se à conclusão que não era necessário a presença de um ligante de ferro tiolato axial para a oxigenação eficiente de substratos. Contudo, havia um problema nos sistemas bioinspirados: foi constatado que estava ocorrendo uma reação de competição entre a redução do intermediário oxo-ferrico pelo agente redutor simultâneo a catalise do substrato conduzindo a formação de diversos produtos desfavorecendo a seletividade. Por conta disso, os melhores resultados relatados foram obtidos para sistemas que mimetizam a oxigenação de substrato catalisada por P450 através de doadores de oxigênio único, como Iodosilbenzeno (PhIO), Ácido Metacloroperbenzóico (m-CPBA) (MANSUY, 2007).

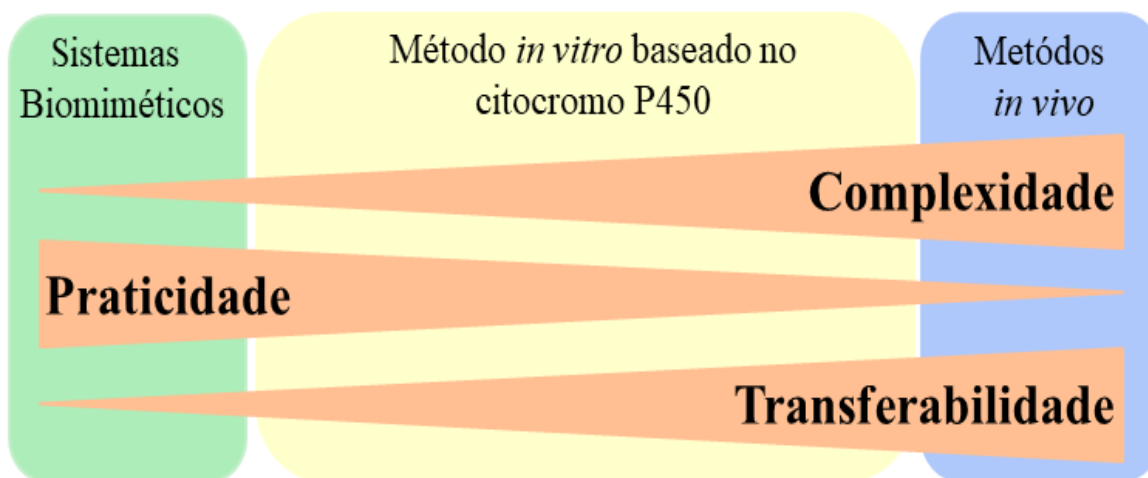
Foi então que surgiu em 1972, em estudos realizados pelo cientista Ronald Breslow, o primeiro conceito de química biomimética, que ficou definido como qualquer sistema (s) sintético (s) que simule ou imite mecanismos, processos e/ou a formação, estrutura ou função de qualquer substância produzida biologicamente, como é o caso das metaloporfirinas, ftalocianinas e metalosalens que mimetizam o comportamento do citocromo P450 (BRESLOW, 1972).

1.4 SISTEMAS MODELOS DO CITOCROMO P450

Os modelos biomiméticos podem ser definidos como a formação do centro ativo de uma enzima em uma matriz, que permite um domínio de temperatura operacional maior e um espectro mais amplo de solventes. Até agora, os exemplos mais proeminentes são os complexos formados com íons de metais de transição. Além disso, foi verificado que sua atividade catalítica pode ser aumentada em grande parte devido às interações eletrônicas entre o metal de transição e os grupos funcionais no ligante quelato (YAN et al., 2018).

Embora nenhum dos sistemas possa simular adequadamente toda a gama de reações catalisadas pelo citocromo P450, os modelos biomiméticos apresentam algumas vantagens em relação aos métodos *in vitro* padrão. Por exemplo, os catalisadores de metaloporfirinas propicia a síntese de certos metabólitos com quantidades e purezas suficientes para permitir a caracterização e outros testes farmacológicos e toxicológicos, em vários sistemas modelos. Desta forma foram desenvolvidos compostos que mimetizam processos metabólicos *in vitro*, a fim de realizar uma simulação satisfatória da situação *in vivo* (Figura 7) (LOHMANN; KARST, 2008).

Figura 7: Correlação entre metodologias de utilização de compostos biomiméticos, sistemas modelo e sistemas *in vivo*.

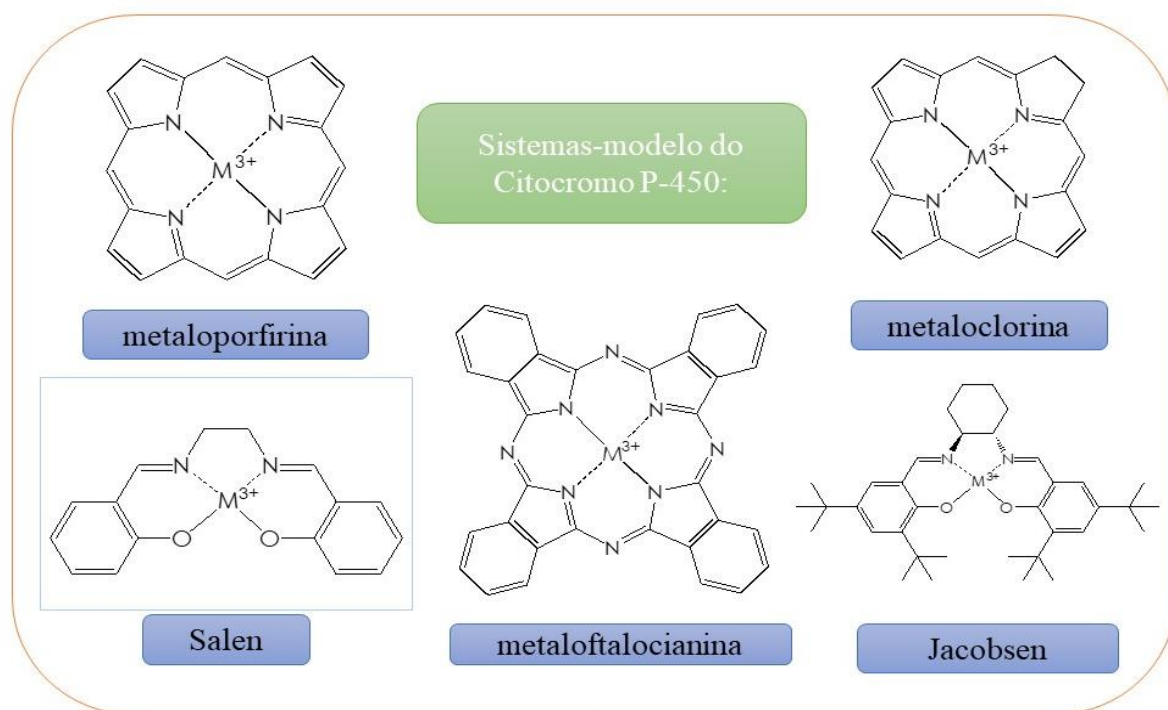


Fonte: Lohmann, 2008 (adaptado)

Os primeiros relatos publicados sobre o uso de modelos de ferro porfirinas na catálise biomimética foi durante o período de 1975, com o objetivo de imitar os complexos de ferro com intermediários estáveis que estavam envolvidos no ciclo catalítico do citocromo P450, e entender a natureza de vários complexos de Fe que formam os metabólitos do P450, e além disso a oxidação de substratos com dependência direta dessa metaloenzima. Atualmente, são relatados diversos sistemas modelo do citocromo P450, tais como metaloporfirina, jacobson, metalosalens entre outros (Figura 8) (MANSUY, 2007)

Neste presente trabalho, os complexos de Rutênio utilizando ligante Salen serão o foco de estudo, pois este tipo de complexo é um dos exemplos de sistemas bioinspirados no citocromo P450, devido à rigidez estrutural combinada com a facilidade de preparação e elevada capacidade de funcionalização estrutural. É pertinente salientar que os metalo(salen) também podem desenvolver mecanismos reacionais, especificamente na transferência de prótons/elétrons desencadeada pelo microambiente catalítico formado entre o intermediário de alta valência do complexo metálico e o substrato-alvo de interesse, que são bastante similares aos sistemas enzimáticos do P450, ou de outros mecanismos também biológicos, tais como: peroxidase e catalase, como rotas oxidativas alternativas. Na literatura consta estudos em que o complexo de manganês com ligante salen realiza um mecanismo similar ao da enzima catalase, esse complexo catalisa a decomposição do peróxido de hidrogênio com mecanismo análogo ao citocromo P450 (NELSON, 2005).

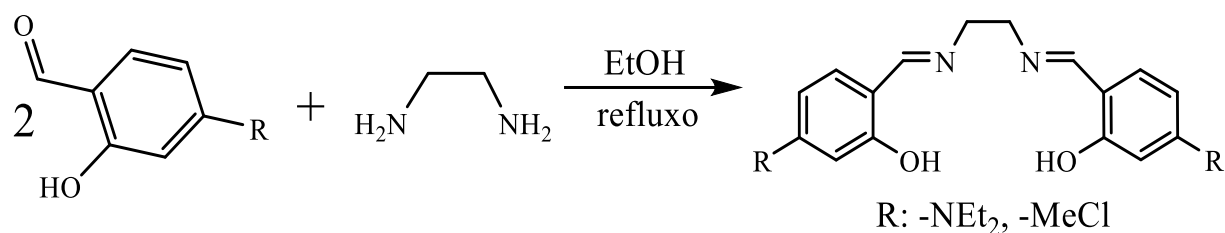
Figura 8: Estruturas compostas atuam como ligantes em sistemas modelo do citocromo P450, sendo divididos em dois tipos em compostos biomiméticos e bioinspirados.



Tradicionalmente, o termo salen refere-se a ligantes preparados especificamente via condensação entre um aldeído e uma amina levando a uma base de Schiff sendo que as primeiras moléculas desse tipo foram descritas em 1864 pelo cientista Hugo

Schiff (COZZI, 2004). A metodologia envolve a condensação entre um aldeído e uma amina levando a uma imina. Quando dois equivalentes de salicilaldeído ou um derivado de salicilaldeído são combinados com uma diamina, é produzido um tipo particular de base de Schiff, possuindo um sistema base bis-Schiff tetradentado de [O, N, O, O] (Figura 9). Estes compostos são conhecidos como salen, eles contêm dois átomos de N-imina e dois O-fenolato como potenciais doadores de densidade eletrônica para íons metálicos, o que normalmente corresponde a uma boa capacidade de atuar como ligante quelante (PESSOA; CORREIA, 2019). Os Salen que apresentam nas suas estruturas oxigênio dianiônico, formam complexos relativamente estáveis com muitos metais de transição e do grupo principal, além de compostos com diferentes estados de oxidação, números de coordenação e geometrias. O comportamento destes compostos de coordenação está associado a rigidez do ligante e do comprimento da ponte entre os dois nitrogênios imina. Tendo uma ponte rígida impõe-se uma ligação quadrada-planar, ao passo que uma cadeia de carbono mais longa pode levar a uma esfera de coordenação quase tetraédrica como é observado em alguns complexos de cobre. (ERXLEBEN, 2018).

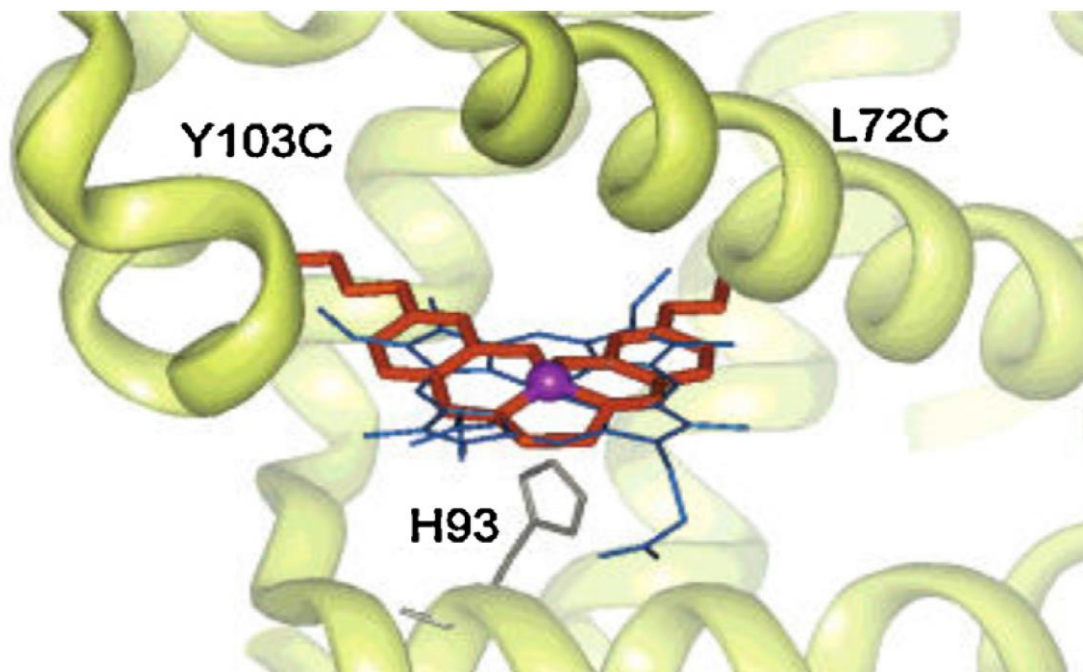
Figura 9: Representação da reação de formação de um tipo de base de Schiff tetradentada denominada Salen



A elaboração de complexos com salen que atuem como catalisadores biomiméticos ou bioinspirados pode ser realizada utilizando uma estratégia direta e relativamente fácil de ser desenvolvida, em que consiste em substituir o íon metálico de uma enzima por outro, como por exemplo, a inserção de um catalisador sintético em uma proteína que se encontra com a cavidade vazia, após a remoção da enzima Fe-heme. Estudos iniciais foram realizados por Carey et al, que constatou que em uma ancoragem de complexos funcionalizados com ligante Salen e centros metálicos de Mn (III) ou Cr (III) podem ocupar o lugar do Fe, na cavidade hidrofóbica de apomioglobina. Os estudos de modelagem mostraram que o complexo Salen foi posicionado no sítio ativo exatamente no mesmo lugar em que o grupo heme na

mioglobina. Na Figura 10, há uma transposição do ligante salen em uma enzima Fe-Heme no sítio ativo da proteína, chegando à conclusão que estruturalmente o catalisador baseado no ligante salen pode substituir a enzima Fe-Heme. (HOARAU et al., 2015)

Figura 10: Proposta transposição da enzima bioinspirada na Fe-Heme ilustrando que o tamanho da estrutura é coerente com o tamanho da cavidade proteica



Fonte: Hoarau, 2015 (Adaptado)

Os ligantes salen atraíram atenção especial devido à sua capacidade de gerar uma diversidade de compostos além do custo razoável comparado a porfirinas, e dessa forma apresentam potenciais aplicações em muitos campos tais como catálise, produtos farmacêuticos, luminescentes e óptica não linear. (PAWAL; LOLAGE; CHAVAN, 2018). Em virtude da semelhança entre o salen e as metaloporfirinas, uma das áreas mais relevantes de aplicação de complexos metálicos de ligantes salen tem sido a catálise, em que eles atuam como modelo bioinorgânicos e imitadores de enzimas funcionais (ERXLEBEN, 2018).

1.5 COMPLEXOS DE RUTÊNIO COMO POTENCIAIS APLICAÇÕES EM CATÁLISE BIOINSPIRADA

As reações de catálise bioinspiradas são avaliadas tanto pela eficiência catalítica quanto a seletividade, e estes parâmetros dependem do íon metálico e da estrutura do ligante. Os catalisadores são sintetizados utilizando diversos centros metálicos,

tais como rutênio, ferro, manganês, molibdênio, ósmio, vanádio e cromo. Por conta das diferentes propriedades eletrônicas desses metais, há mudanças na eficiência e seletividade (SHELDON, 1981). Um caso interessante de comparação é o da catálise da oxidação de um dado substrato baseada em complexos de ferro e rutênio. Embora os catalisadores baseados em ferro heme e não-heme tenham sido estudados detalhadamente na última década, em particular em estudos biomiméticos (SANTOS et al., 2011), os estudos relacionados com catálise à base de rutênio são menos abundantes e concentraram-se principalmente nas diferenças nas propriedades dos estados redox e spin (BENET-BUCHHOLZ et al., 2009).

O primeiro estudo que revelou a existência do elemento rutênio foi realizado pelo químico russo Karl Karlovich Klaus em 1844, ao analisar um resíduo de minério de platina dos Montes Urais, em que o rutênio era precipitado na presença de uma solução de cloreto de zinco (PITCHKOV, 1996). Sua ocorrência é rara compreendendo aproximadamente 10 a 7% da crosta terrestre, sendo normalmente encontrado em conjunto com os metais do grupo da platina. O rutênio é um elemento metálico duro de cor acinzentada que ocupa uma posição intermediária frente aos elementos do bloco d na tabela periódica. É o elemento com número atômico 44 e peso atômico 101,07 u (Figura 11) (MISHRA; MISHRA, 2018).

Figura 11: Amostra contendo Rutênio, encontrado em depósitos aluviais nas Montanhas Ural na presença de outros metais do grupo da platina



A Química dos complexos de rutênio, tem recebido constante atenção nas últimas décadas principalmente por conta das propriedades de transferência de elétrons o que lhe permitem exibir uma elevada quantidade de aplicações (MISHRA; MISHRA, 2018). A indústria eletrônica utiliza ligas constituídas de rutênio com intuito de produzir contatos elétricos resistentes à água, visto que estudos desde de 1983,

demonstram a habilidade de óxidos de rutênio em serem bons condutores elétricos (SHARMA; HINES, 1983). Além disso, esses compostos são capazes de atuar como potencial agentes anticâncer, agindo como inibidor de atividade tumoral em diversas células cancerígenas (VALENTE et al., 2013). Os compostos de Ru apresentam uma possibilidade de serem aplicados em terapia fotodinâmica, que é o tratamento tradicional do câncer por um método não invasivo, principalmente os complexos constituído por diversos macrociclos, tais como os derivados de rutênio porfirina, têm sido estudados como potenciais fotossensibilizadores para este tipo de tratamento (RANI-BEERAM et al., 2008).

Em sistemas biológicos, são encontrados diversos complexos contendo Fe como centro metálico por conta das suas propriedades químicas, que permitem a sua atuação em transporte e armazenamento de oxigênio, oxidação de xenobióticos, além disso no transporte de elétrons. As perspectivas de estudos de compostos de rutênio bioinspirados em complexos de ferro são definidas com base nas propriedades químicas dos elementos. O Fe e o Ru são metais de transição pertencentes ao mesmo grupo da tabela periódica, mas apresentam propriedades distintas que tornam a reatividade e a estabilidade diferentes.

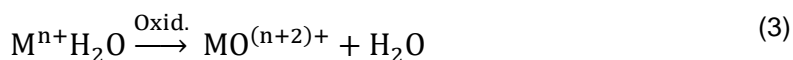
Tabela 1: Algumas propriedades químicas do Fe e do Ru

	<i>Ferro (Fe)</i>	<i>Rutênio (Ru)</i>
<i>Número atômico</i>	26	44
<i>Massa atômica</i>	55,845	101,05
<i>Configuração Eletrônica</i>	[Ar] 3d ⁶ 4s ²	[Kr] 4d ⁷ 5s ¹
<i>Eletronegatividade</i>	1.8	2.2
<i>Resistência elétrica</i>	9,71	6,71

O ferro é o metal mais reativo dentre eles, sendo pirofórico se finamente dividido e dissolvido em ácidos diluídos com o intuito de obter sais de Fe. No entanto, também pode conduzir a formação de óxido resultando na proteção deste metal, e como consequência o Fe se torna indiferente na presença de ácidos oxidantes, tais como nítrico e crômico. Enquanto que os compostos com rutênio, em geral não são afetados pelos ácidos oxidantes, nem mesmo pela água régia. Além disso, os compostos de rutênio apresentam uma maior estabilidade frente ao oxigênio quando comparado aos complexos de ferro, que apresentam corrosão como consequência do tempo de exposição ao oxigênio. (GREENWOOD; EARNSHAW, 1997).

A formação de complexos de rutênio apresenta uma ampla gama de estados de oxidação que varia na faixa de -2 a +8 enquanto que o Fe varia +1 a +6 sendo nos estados mais altos de oxidação são facilmente reduzidos. É evidente que à medida que o raio atômico aumenta nesse grupo, a tendência de formar compostos com altos números de coordenação também aumenta, portanto, o Ru tem uma maior propensão de formar espécies com altos estados de oxidação frente ao Fe, e conseqüentemente tende a adotar um número de coordenação de 6 nos estados de oxidação mais altos (GREENWOOD; EARNSHAW, 1997). Por conta da estabilidade cinética do rutênio em vários estados de oxidação diferentes, da natureza frequentemente reversível dos seus pares redox e da facilidade relativa de síntese dos complexos com diferentes ligantes os complexos de rutênio se tornaram alvos atrativos de estudo. (MISHRA; MISHRA, 2018)

O papel metabólico desempenhado pelo citocromo P450 é bem conhecido e seu mecanismo catalítico estabelecido (MONTELLANO, 2015). Assim, vem sendo desenvolvidos trabalhos com complexos bioinspirados no P450 utilizando metais de transição coordenados a ligantes orgânicos. Os primeiros estudos utilizando catalisadores de Ru foram aplicados na reação de oxidação da água, em que aqua complexos (Ru-OH₂) resultaram a formação complexos Ru-oxo de alto valência (Equação 3) conseqüentemente a versatilidade destes compostos permitiu explorar uma série de sistemas de oxidação de água baseados em rutênio (ISHIZUKA; KOTANI; KOJIMA, 2016).

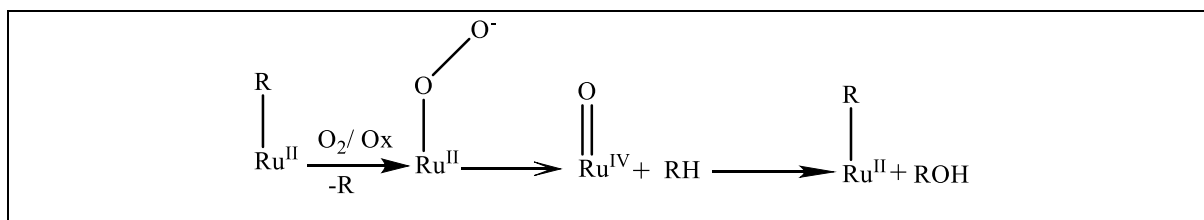


Os cientistas entendiam que para formar esse complexo de Ru-oxo de alta valência era necessário a presença de oxigênio na composição do complexo. Dessa forma um dos primeiros estudos realizados foi desenvolvido em 1978, e consistiu em estudar a formação de um complexo Ru^{IV}=O, [Ru^{IV}(O)(bpy)₂(py)]²⁺, sendo este o primeiro exemplo de um complexo de Ru-oxo formado pela oxidação de um aqua de Ru^{II} utilizando o mecanismo transferência acoplada próton-elétron (PCET) (MOYER; MEYER, 1978). Desde então, complexos de Ru-oxo de alta valência são sintetizados via oxidação de precursores de Ru-aqua por PCET e têm sido usados para obter elucidação de mecanismos, e da oxidação estequiométrica de compostos orgânicos

por complexos de Ru-oxo em meios orgânicos e aquosos (ISHIZUKA; KOTANI; KOJIMA, 2016).

Outros compostos foram sintetizados tais como espécies oxo-rutênio de media valência, com o intuito dessas espécies corresponderem às espécies de oxo-ferro, embora naquela época os complexos oxo-metal de alta valência, como RuO_4 , fossem considerados as espécies ativas nas reações de oxidação (MURAHASHI; ZHANG, 2008). Verificou-se que, utilizando o complexo de fosfina de rutênio (II) de baixa valência, a nova reação de oxidação catalítica seguiu mecanismo do citocromo P450 sem utilizar porfirinas como ligante. Uma proposta de mecanismo da reação de oxidação utilizando o catalisador de Ru foi examinado e descrito de forma geral pelo Esquema 1, nota-se que este mecanismo é similar ao esquema catalítico para oxidação de substratos proposto para o Fe-porfirina (Figura 6).

Esquema 1: Reação de oxidação de substratos utilizando catalisador de rutênio bioinspirado



Fonte: Sheldon (1981)

Dessa forma, os complexos de ferro-porfirina foram relacionados com os complexos de rutênio (II) de raeso-tetrafenilporfirina e octaetilporfirina, e concluiu-se que ambos se ligam reversivelmente ao oxigênio molecular à temperatura ambiente na presença de ligantes axiais lábeis tal como acetonitrila. Nos sistemas de ferro, a oxigenação aumenta em solventes apróticos polares, e esta condição foi racionalizada em termos de estabilização para o complexo de superoxorutênio (III). Em vista disso, o estudo das propriedades e reações desses complexos superoxometal, sem dúvida, continuará sendo uma área de intensa atividade no contexto de mecanismos de oxidação enzimática (SHELDON, 1981). Além disso, o desenvolvimento de sistemas modelo capazes de realizar oxidações de substratos orgânicos de forma seletiva, particularmente hidrocarbonetos, ainda continua sendo um objetivo importante.

Dessa forma, apesar de ter florescido desde o final dos anos 90, os estudos envolvendo a química de complexos Ru-Salen é menos extensa do que a de Ru-porfirinas. Os trabalhos atuais contendo compostos Ru-Salen visam outras áreas de

atuação como analítica em que são realizados estudos das propriedades photofisicas de complexos coloridos (CHENG et al., 2013), ou cálculos teóricos e modelagens para aplicações destes complexos(PHUNG; PIERLOOT, 2019). Os demais são revisões bibliográficas que trazem referencias de trabalhos de até 2014, com isso o presente trabalho traz uma abordagem inovadora de catalisadores de Ru-Salen bioinspirados nos citocromo P450.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAIS

Desenvolver compostos de coordenação de rutênio como catalisadores bioinspirados nos citocromos P450 frente à oxidação do herbicida simazina.

2.2 ESPECÍFICOS

- Sintetizar e caracterizar os ligantes salen e os complexos metálicos de rutênio, manganês e ferro;
- Avaliar a reatividade destes complexos através de estudos eletroquímicos.
- Realizar ensaios catalíticos envolvendo esses compostos de coordenação, frente à oxidação do herbicida simazina.
- Avaliar os aspectos de atividade catalítica, em função do intermediário de alta-valência dos metais envolvidos nas reações de oxidação do substrato, através de estudos eletroquímicos.

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 REAGENTES E EQUIPAMENTOS

3.1.1 Reagentes

Uma vez que a grande parte dos solventes e reagentes não estavam com grau analítico satisfatório, foram necessárias algumas etapas de purificação antes da utilização.

- **Etanol e metanol**

Os solventes EtOH e MeOH foram purificados utilizando Mg/I₂, sendo mantidos em sistema de refluxo por 1h até o desaparecimento da cor amarelada e, em seguida destilados com peneira molecular 4A (EABORN, 1981). Para as reações catalíticas foi utilizada metanol grau HPLC da Sigma Aldrich.

- **Acetonitrila**

Este solvente foi destilado após agitação com 20 mg hidreto de cálcio (CaH₂), em seguida, foi realizada uma destilação com pentóxido de fósforo (P₂O₅) (EABORN, 1981).

- **Aldeídos**

Os aldeídos 4-(dietilamino)-2-hidroxibenzaldeído e o 4-(dietilamino)-benzaldeído foram recristalizado na mistura EtOH/Água. Os cristais obtidos foram secados sob vácuo a 40 °C por 6h (EABORN, 1981).

- **Etilenodiamina**

A etilenodiamina foi destilada antes de cada uso e armazenada em temperatura de 5 °C.

- **KBr**

O KBr foi recristalizado na mistura EtOH / H₂O seguido de calcinação por 8 h.

- **Simazina**

O herbicida simazina (6-cloro-N-N'-dietil-2,4-diamino-1,3,5-triazina) (99%) adquirido da Supelco.

- **Eletrólito suporte**

O eletrólito suporte tetrafluorborato de tetra n-etilamonio da Merk, foi recristalizado em EtOH e secado por 6h sob vácuo com aquecimento de 60 °C (EABORN, 1981) .

3.1.2 Equipamentos

- **Espectrômetro de Infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)**

Os espectros vibracionais na região do infravermelho para os compostos sintetizados foram obtidos usando-se um espectrofotômetro no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) SHIMADZU modelo IRAffinity-1, com varredura na faixa de 400 a 4000 cm^{-1} . As amostras foram analisadas em pastilhas de KBr.

- **Espectrofotômetro de absorção no ultravioleta e visível (uv-vis)**

Os espectros de absorção na região do ultravioleta e visível (uv-vis) foram obtidos usando-se um espectrofotômetro Shimadzu modelo 1800. Foram empregadas celas de quartzo com caminho óptico de 1,0 cm com varredura na faixa de comprimento de onda de 200 a 800 nm. As soluções foram preparadas majoritariamente em ACN e em MeOH.

- **Medidas eletroquímicas**

As medidas eletroquímicas dos complexos foram realizadas por voltametria cíclica utilizando um potenciostato DropSens, modelo μ start200 acoplado a um notebook Dell D37P. A célula eletrolítica utilizada era composta de 3 eletrodos, sendo o eletrodo de trabalho de ouro, o eletrodo de referência de Ag/AgCl e eletrodo auxiliar composto de um fio de platina. Em cada registro de potencial, o fluxo de argônio foi interrompido.

- **Avaliação catalítica**

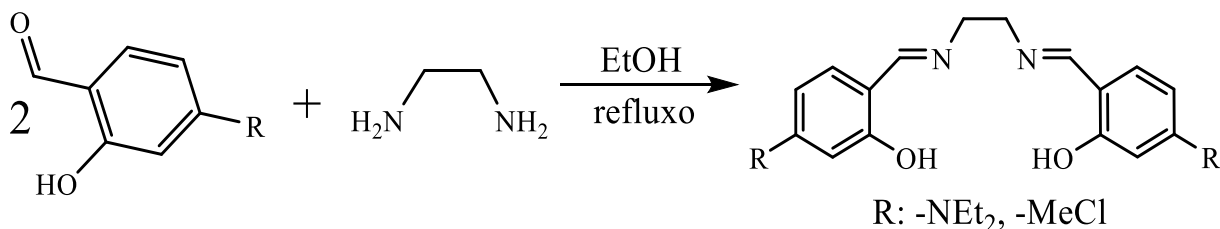
A eficiência catalítica dos complexos metálicos na reação de oxidação da simazina foi avaliada usando o equipamento de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) da marca Shimadzu, equipamento com bombas de solvente modelo LC-20AT, com detector espectrofotométrico modelo SPD-M20A, acoplado a um forno de coluna CTO-20A, e controlador de sistema CBM-20A. A coluna utilizada foi a C18 (Agilent) com tamanho de partícula 5 μm (4,6 x 250 mm) e as injeções foram realizadas em um loop de 20 μL , em comprimento de onda 230 nm e temperatura do forno de 30 $^{\circ}\text{C}$. A fase móvel selecionada foi metanol (MeOH) e solução aquosa 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA) com proporções definidas após otimização do processo.

3.2 SÍNTESES

3.2.1 Síntese dos Ligantes Salen

As sínteses dos ligantes Salen foram realizadas conforme método já conhecido na literatura (ARANHA et al., 2007), e a reação está ilustrada na Figura 12.

Figura 12: Reação de formação do ligante Salen a partir da condensação em etanol



Em dois balões de três bocas, adaptados a condensadores, foram adicionados 30 mL de EtOH anidro, previamente tratado. Foi borbulhado argônio no etanol (EtOH) durante um período de 30 min. Em seguida, adicionou-se em um dos balões 200 mg do 4-(dietilamino)-2-hidroxi-benzaldeído (1,03 mmol), e no outro balão 200 mg do S-CloroMetil hidroxybenzaldeído (1,2 mmol) após a dissolução total dos aldeídos, foi adicionado aproximadamente 40 μ L da etilenodiamina (0,6 mmol) em cada balão. As misturas foram mantidas a temperatura de refluxo do etanol (78 °C), sob atmosfera inerte e agitação magnética por um período de 6 h para o salen-NEt₂, e 4 h para Salen-MeCl. Em seguida, as reações foram resfriadas a temperatura ambiente. O salen-NEt₂ formou cristais ao secar exposto ao ar com rendimento 80%. Enquanto que o Salen-MeCl foi rotaevaporado e recristalizado em etanol com rendimento de 86%.

3.2.2 Obtenção dos complexos [RuNOCl(Salen-R)]

Os ligantes salen-NEt₂ e salen-MeCl foram metalados com nitrosilpentacloro rutênio (II) [RuNOCl₅], em uma reação com proporção molar 1:1, usando MeOH como solvente. A reação teve duração de 30 h sob atmosfera inerte de argônio, agitação magnética constante e temperatura de refluxo do metanol (68 °C). Em seguida, a síntese do complexo Ru (salen-NEt₂) foi separada por coluna cromatográfica clássica, em sílica gel, usando como eluentes os seguintes solventes: diclorometano: acetonitrila 50/50 (v/v), EtOH, e MeOH. O complexo de interesse é eluído na 3 e 4 frações. Após evaporação do solvente, é obtido um sólido de coloração marrom

escura. Para avaliação sem NO, o complexo foi dissolvido em metanol e mantido por 4 h em luz UV.

3.2.3 Obtenção dos complexos [MnCl(Salen-R)]

O ligante salen-NEt₂ e Salen-MeCl foram metalados com dicloreto de Manganês (III) tetrahidratado [MnCl₂].4H₂O, em uma reação com proporção molar 1:1, usando MeOH como solvente. A reação teve duração de 30 h, agitação magnética constante sob temperatura de refluxo (68 °C). Após evaporação do solvente, foram obtidos cristais de coloração vinho com rendimento de 50%.

3.2.4 Obtenção dos complexos [FeCl₂(Salen-R)]

Os ligantes salens foram metalados com dicloreto de Ferro (II) hexahidratado [FeCl₂].6H₂O, em uma reação com proporção molar 1:1, usando EtOH como solvente. A reação se processou em 5 h, agitação magnética e temperatura de refluxo do etanol. Após evaporação do solvente, foi obtido um sólido de coloração purpura escuro que foram recristalizados em MeOH.

3.3 AVALIAÇÃO ELETROQUÍMICA

À célula eletroquímica, foram adicionados 10 mL da solução de eletrólito suporte 0,1 mol L⁻¹ tetrafluorborato de tetra n-etilânionio (TFBTA) em acetonitrila grau HPLC, com fluxo contínuo de argônio durante 10 min. Após o registro da solução controle, adicionou-se o complexo formando uma solução concentração de aproximadamente 10⁻³ mol L⁻¹ na análise dos complexos. O complexo foi exposto a luz UV por 2 h em seguida foram realizadas as medidas.

3.4 REAÇÕES DE OXIDAÇÃO DA SIMAZINA

As reações de oxidação da simazina foram realizadas em frascos de 3 mL, sob temperatura ambiente e agitação magnética por um período de 24 h. A separação dos produtos e posterior avaliação catalítica foi realizado utilizando a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).

As condições propostas para as reações consistem em 1 : 60 : 60 de catalisador: substrato: oxidante em que foi adicionado 5 x 10⁻⁹ mol de catalisador, 3 x 10⁻⁷ mol de substrato e 3 x 10⁻⁷ mol de oxidante. O volume da mistura foi completado com metanol

até o volume total de 2 mL. Nestas reações foram utilizados os oxidantes: o iodosilbenzeno (PhIO), o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), e o hipoclorito de sódio (NaClO) e o ácido metacloroperbenzóico (*m*-CPBA). As reações com *m*-CPBA foram purificadas utilizando extração com sistema hexano / água. Os catalisadores utilizados foram complexos de bases de Schiff [RuNOCl(Salen-N(Et)₂)], [MnCl(Salen-N(Et)₂)], [FeCl(Salen-N(Et)₂)], [RuNOCl(Salen-MeCl)] e [MnCl(Salen-MeCl)].

Foram realizados testes variando a quantidade de mols de oxidante utilizando a proporção 1 : 60 : 120, 5 x 10⁻⁹ mol de catalisador, 3 x 10⁻⁷ mol de substrato e 6 x 10⁻⁷ mol de oxidante com o objetivo de avaliar a influência do doador de oxigênio na reação.

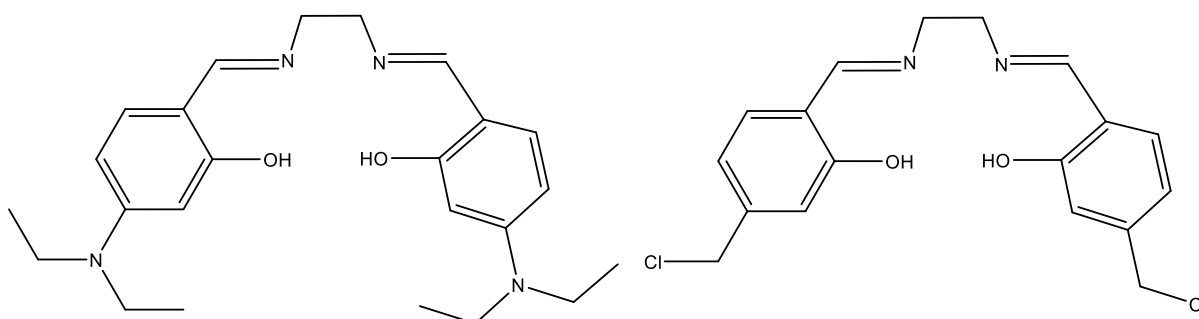
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os complexos $[\text{RuNOCl}(\text{Salen-N}(\text{Et})_2)]$, $[\text{MnCl}(\text{Salen-N}(\text{Et})_2)]$, $[\text{FeCl}(\text{Salen-N}(\text{Et})_2)]$, $[\text{RuNOCl}(\text{Salen-MeCl})]$, e $[\text{MnCl}(\text{Salen-MeCl})]$ foram sintetizados e caracterizados através das técnicas de Espectroscopia de absorção no ultravioleta e visível (UV-vis) e Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho (FTIR). Além disso foram realizados estudos de reatividade eletroquímica, através da técnica voltametria cíclica, que permitiu realizar uma análise dos processos redox associados aos centros metálicos. A avaliação catalítica foi realizada por uma curva analítica em CLAE com detector de arranjo de diodo.

4.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES

Os ligantes Salen foram sintetizados através de uma condensação dos seguintes aldeídos 4-dietilamino-2-hidroxibenzaldeído e o *s*-cloro(metil)hidroxibenzaldeído com a etilenodiamina, na proporção de 2:1 para resultar em um ligante tetradentado (Figura 13). Após essa condensação foram obtidos cristais amarelos. Foi observado que os ligantes com grupo $-\text{N}(\text{Et})_2$ são instáveis pois ao serem expostos ao ar mudaram a coloração dos cristais de amarelo para marrom já o ligante salen-MeCl é estável permanecendo inalterado por semanas. A inserção dos metais foi realizada no mesmo dia que os ligantes foram obtidos.

Figura 13: Estrutura dos ligantes do tipo base Schiff sintetizados neste trabalho.



Os ligantes Salen obtidos foram caracterizados pela técnica de espectrometria na região do infravermelho com transformada de Fourier (FT)IR em que foram registrados os espectros vibracionais dos ligantes em pastilhas de KBr. Estes espectros estão ilustrados na Figura 14, cuja atribuição das principais bandas características estão descritas na Tabela 2. O salen apresenta padrões vibracionais

característicos que independem dos tipos de substituintes, o que permite inferir sua estrutura.

Figura 14: Espectros vibracionais de FTIR dos ligantes Salen-NEt₂ (em preto) e Salen-MeCl (em vermelho) em pastilha de KBr.

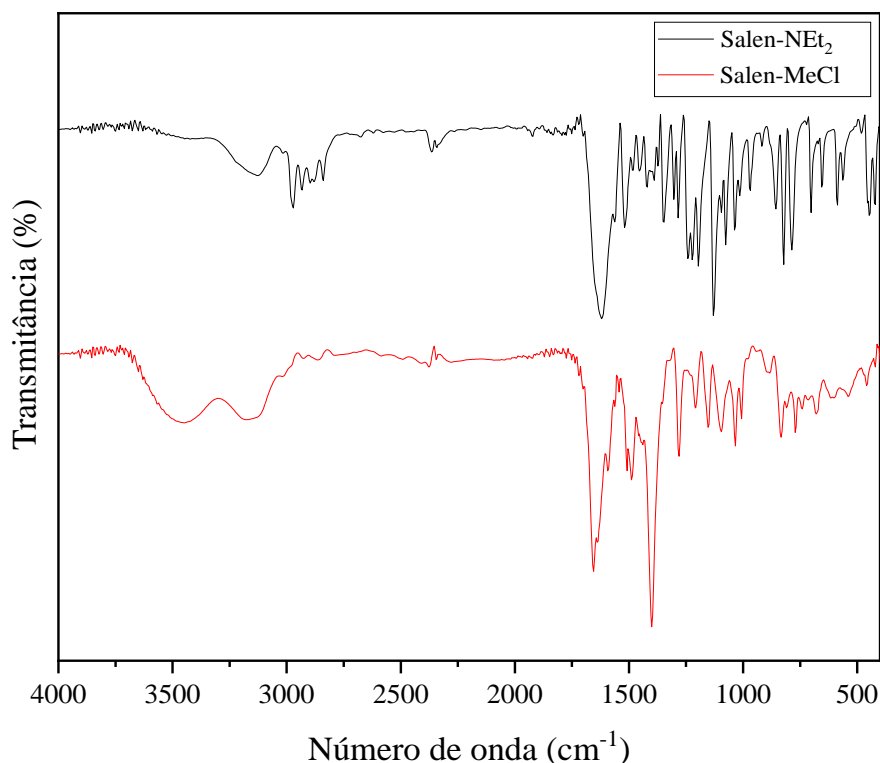


Tabela 2: Principais atribuições das bandas espectrais de FTIR dos ligantes Salen.

	-OH	-N-Et	-C=N	-C=C-	-C-O-	-C-N-
<i>Salen-N(Et)₂</i>	3132	2981	1620	1342	1134	1033
<i>Salen-MeCl</i>	3147	-----	1658	1408	1149	1037

As vibrações referentes aos estiramentos das ligações C=N, C=C, C-O e C-N estão apresentadas na Tabela 2 e são característicos da estrutura geral do ligante. Conforme o espectro da Figura 14, observa-se o aparecimento de uma banda em 2981 cm⁻¹ apenas para o Salen-NEt₂, isso é devido esta banda ser referente ao estiramento da ligação -N-Et₂. Como resultado, é possível diferenciar os dois ligantes pela presença ou não deste estiramento. Nos espectros vibracionais também foi observado a presença das bandas em 3132 e 3147 cm⁻¹, relativas ao estiramento da ligação -OH que estão presentes na estrutura do ligante sendo um dos pontos de coordenação.

A caracterização dos ligantes pela técnica de espectrofotometria de absorção na região de ultravioleta e visível (UV-vis), que consiste na absorção da radiação eletromagnética por uma espécie em uma determinada frequência que corresponde a energia de transição entre níveis de energia eletrônicas (SHRIVER; ATKINS, 2009). Os espectros eletrônicos foram registrados utilizando como solvente MeOH por conta da baixa solubilidade dos ligantes em outros solventes.

Os ligantes do tipo bases de Schiff, possuem grupos cromóforos, que são definidos como grupos funcionais que absorvem radiação eletromagnética características na região do ultra-violeta e visível. A presença destes grupos ocasiona na diminuição da energia necessária para a excitação eletrônica. Assim, as transições internas do ligante (IL; $\pi \rightarrow \pi^*$), referentes aos grupos cromóforos C=N, C=C, são descritas na literatura na região entre 195–315 nm, indicando transições permitidas pelas regras de seleção. (SHRIVER; ATKINS, 2009).

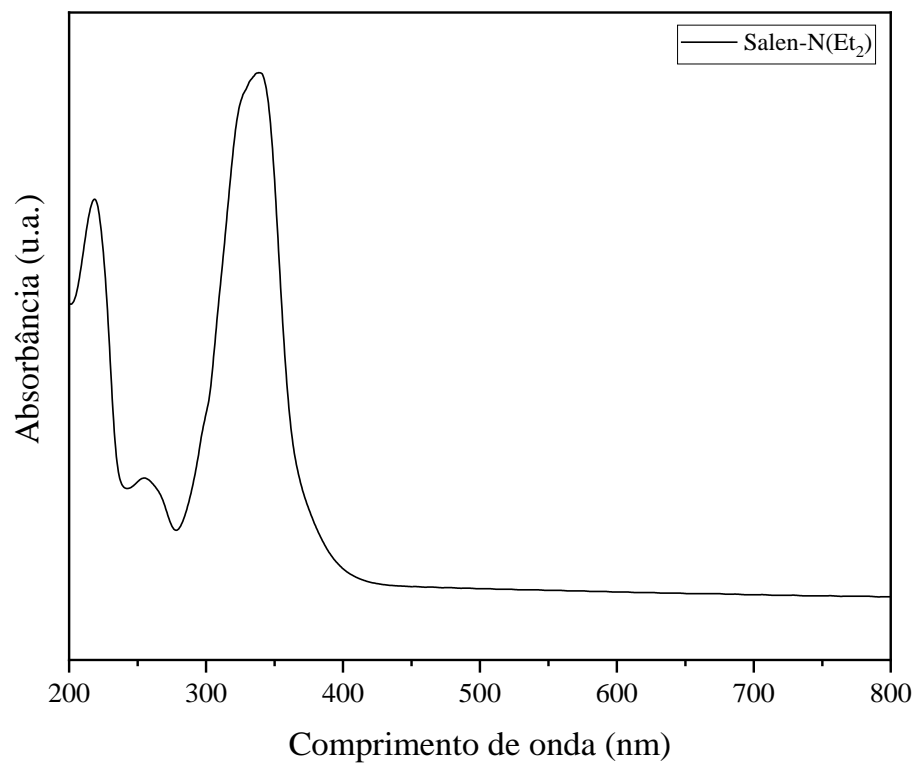
A Figura 15 apresenta os espectros eletrônicos dos ligantes, no qual as bandas de transição interna do ligante ($\pi \rightarrow \pi^*$), referentes aos grupos C=C estão na faixa de 200 a 260 nm. A outra banda de transição interna do ligante ($n \rightarrow \pi^*$) referente a ligação C=N, se dispõe acima de 330 nm. Essa última transição ocorre devido a promoção de um dos elétrons do par livre do átomo de nitrogênio ao orbital antiligante n associado ao grupo C=N (BOSNICH, 1968). As atribuições das transições eletrônicas estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3: Atribuição dos picos dos ligantes pela técnica de UV-Vis.

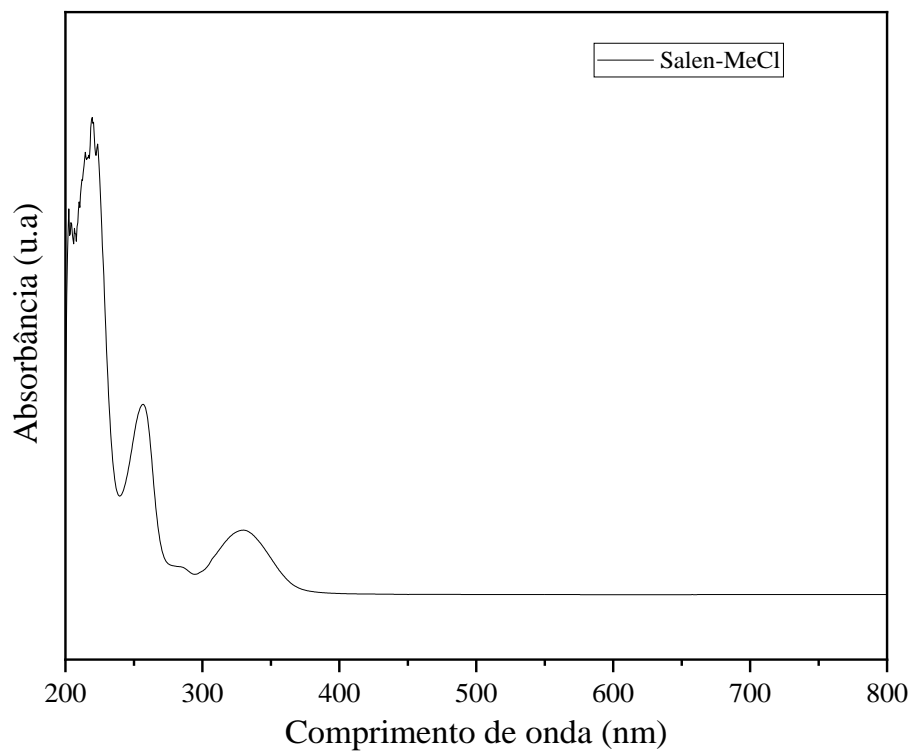
	$\pi \rightarrow \pi^*$	$\pi \rightarrow \pi^*$	$n \rightarrow \pi^*$
<i>Salen-N(Et)₂</i>	218	255	338,5
<i>Salen-MeCl</i>	219	256,5	330,5

Foram realizadas curvas de calibração destes compostos, nas quais observou-se que por conta da presença de grupos cromóforos nas estruturas de cada ligante salen é possível verificar elevados valores de coeficientes de absorvidade molares (ϵ) para esses ligantes. Dessa forma, os valores registrados de ϵ_{MeOH} para o esses ligantes foram $8,6 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (338,5 nm) para o ligante salen-NEt₂ e $7,6 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (330,5 nm) para o salen-MeCl.

Figura 15: Espectro eletrônico dos ligantes em MeOH (a) Salen-Net₂ (b) Salen-MeCl



(a)



(b)

4.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS

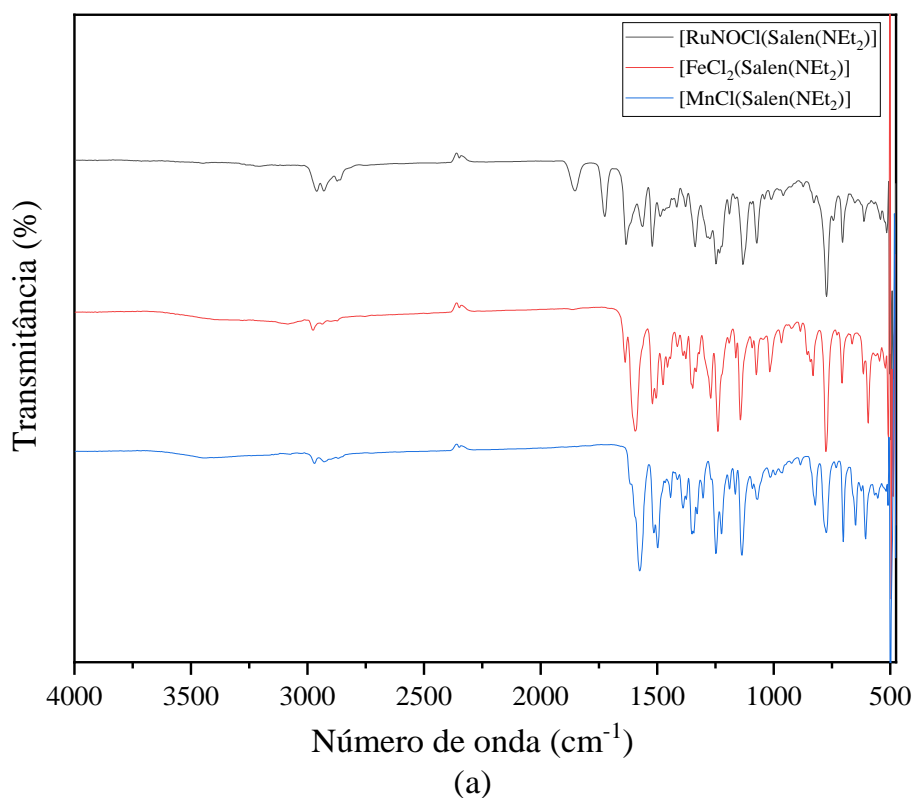
A inserção dos metais aos ligantes foi realizada utilizando como precursor um sal contendo o centro metálico de interesse [RuNOCl₅], MnCl₂.4H₂O ou FeCl₃. 6H₂O. Os complexos foram purificados por recristalização no solvente utilizado na síntese MeOH ou EtOH. Foi observado que os complexos de Ru-Salen apresentaram alteração da coloração em solução, passando de marrom para verde em alguns minutos (MURRAY; VAN DEN BERGEN; WEST, 1978). Isso é um indicativo de oxidação do metal, em que o centro metálico no complexo é obtido na forma de rutênio (II) ao ser dissolvido em qualquer solvente orgânico que atue como ligante na presença de oxigênio ou outro agente oxidante promove a oxidação para rutênio (III). Os complexos de Mn formam cristais vermelhos com ligante Salen-N(Et)₂, enquanto que com ligante Salen-MeCl formam um sólido marrom ambos estáveis na forma sólida ou em solução. Já os complexos de Fe-Salen são higroscópicos sendo necessário manter vedado, além de realizar uma secagem antes da utilização.

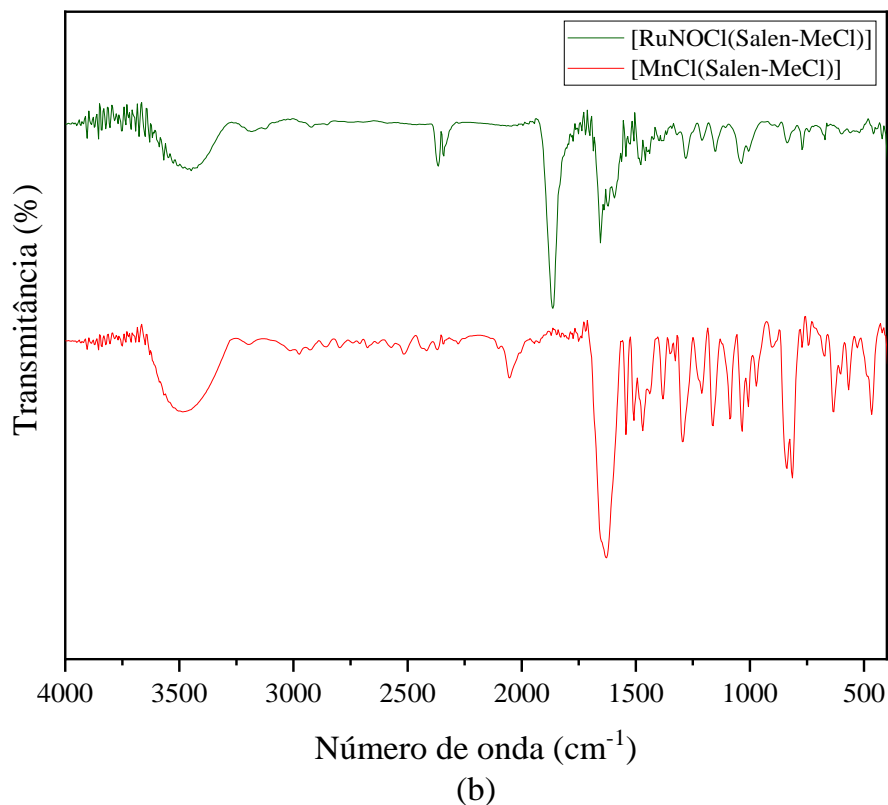
Os complexos sintetizados [RuNOCl(Salen-N(Et)₂)], [MnCl(Salen-N(Et)₂)], [FeCl(Salen-N(Et)₂)], [RuNOCl(Salen-MeCl)], e [MnCl(Salen-MeCl)], foram caracterizados por espectrometria de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR). Foram registrados os espectros vibracionais dos complexos em pastilhas de KBr, estes espectros estão ilustrados na Figura 16, cuja as atribuições das principais bandas características estão descritas na Tabela 4. Tais absorções são referentes aos modos vibracionais dos grupos funcionais que compõem a estrutura destes compostos. Nos complexos contendo rutênio como centro metálico foi observado o aparecimento de uma banda em 1844 cm⁻¹ e 1863 cm⁻¹ que corresponde ao estiramento do nitrosilo na forma de NO⁺. Isso pode ser explicado, uma vez que tal ligante está presente neste metal desde a etapa precursora. Para os demais complexos foi verificado também o desaparecimento da banda de OH presente no espectro vibracional dos ligantes (Figura 14), tal fenômeno é um indicativo de coordenação dos centros metálicos pelo oxigênio do ligante.

Tabela 4: atribuições das principais bandas do espectro vibracional dos ligantes e do complexo

	- N-Et	-NO	-C=N	-C=C-	-C-O-	-C-N-
<i>Salen-NEt₂</i>	2981	-----	1620	1350	1130	1076
<i>RuSalen-NEt₂</i>	-----	1844	1629	1336	1135	1074
<i>MnSalen-NEt₂</i>	-----	-----	1581	1348	1134	1078
<i>FeSalen-NEt₂</i>	-----	-----	1587	1355	1141	1018
<i>Salen-MeCl</i>	-----	-----	1658	1400	1157	1037
<i>RuSalen- MeCl</i>	-----	1863	1654	1276	1153	1049
<i>MnSalen- MeCl</i>	-----	-----	1624	1292	1165	1037

Figura 16: Espectros vibracionais dos complexos sintetizados em pastilha de KBr (a) complexos com Salen-NEt₂ e (b) complexos com Salen-MeCl.





Na análise por espectrofotometria UV-vis (Figura 17), é possível observar que complexos metálicos apresentam bandas de absorção que são atribuídas a três tipos de transições eletrônicas: as transições internas do ligante (IL) ($n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$), que são absorções de alta energia na região do ultravioleta (200-400 nm). Estas bandas podem passar por deslocamentos devido à presença do íon metálico. O segundo tipo são as transições referentes as transferências de carga do metal para o ligante TCML ($\pi \rightarrow d\pi^*$) ou do ligante para o metal TCLM ($d\pi \rightarrow \pi^*$); e o último tipo é a transição d-d de menor intensidade que é característica de metais com camada d incompletas (SHRIVER; ATKINS, 2009).

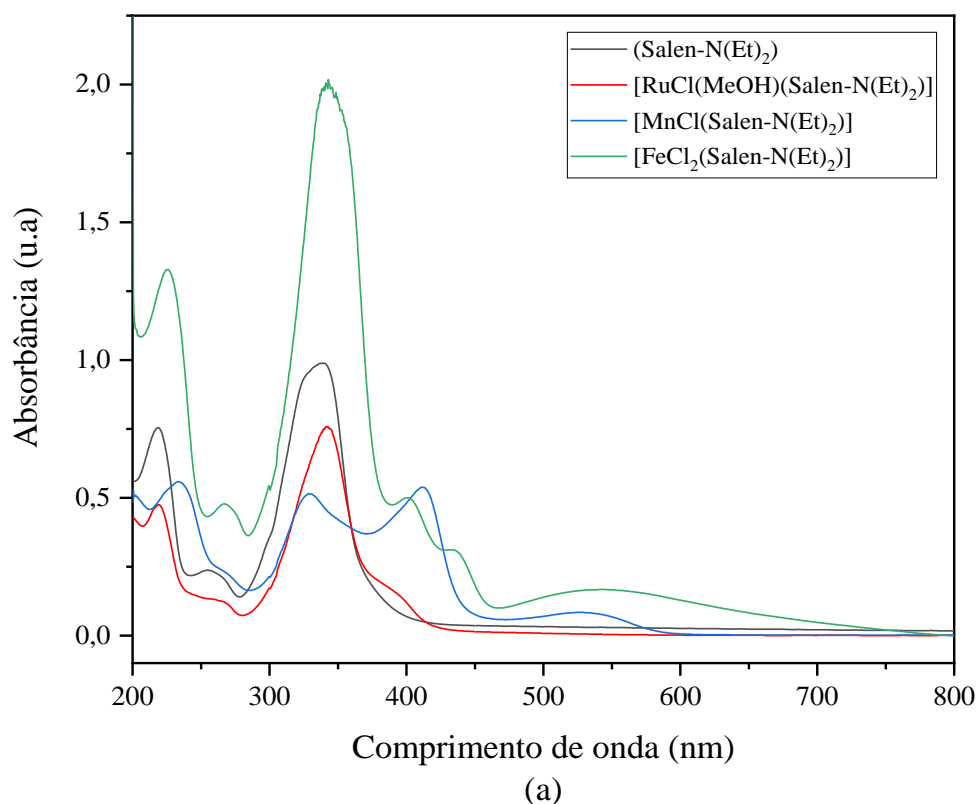
De acordo com a Tabela 5, é possível verificar que os ligantes salen, apresentam as transições internas do ligante ($\pi \rightarrow \pi^*$), na região de 195-315 nm referentes aos grupos cromóforos C=N, C=C. Houve um deslocamento das bandas de transição interna do ligante ($n \rightarrow \pi^*$) sendo um indicativo da coordenação dos metais no nitrogênio do grupo imina. O aparecimento de uma banda entre 389 a 420 nm é atribuída a bandas de transferência de carga de ligante-metal (TCLM), em que estas transições ocorrem dos orbitais π das bases de Schiff aos orbitais d dos metais

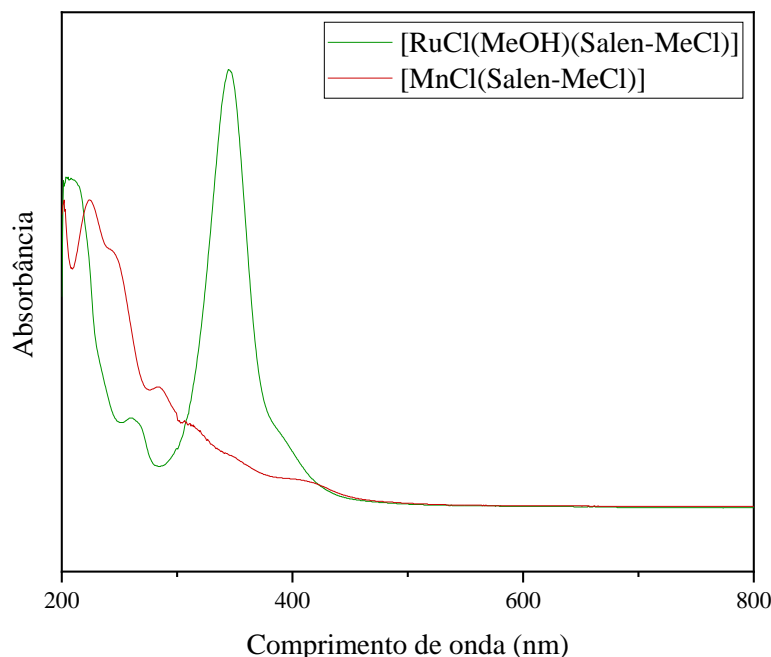
(ARANHA et al., 2007). Nos espectros dos complexos de ferro e manganês com ligante Salen-N(Et)₂ é possível verificar o aparecimento de uma banda a partir de 524 nm correspondente a transição d → d.

Tabela 5: Atribuições dos espectros eletrônicos dos complexos e dos ligantes

	$\pi \rightarrow \pi^*$	$\pi \rightarrow \pi^*$	$n \rightarrow \pi^*$	$\pi \rightarrow d \pi^*$	$d \rightarrow d$
<i>Salen-N(Et)₂</i>	218	255	338,5	----	----
<i>Ru-Salen-N(Et)₂</i>	218,5	267	342	389	----
<i>Mn-Salen-N(Et)₂</i>	234	269	330	414	524
<i>Fe-Salen-N(Et)₂</i>	225	264	344	401	548
<i>Salen-MeCl</i>	219	256,5	330,5	----	----
<i>Ru-Salen-MeCl</i>	210	262	345	396	----
<i>Mn-Salen-MeCl</i>	224	248	317	417	----

Figura 17: Espectros eletrônico dos complexos em ACN (a) complexos com ligante Salen-NEt₂ e (b) complexos com ligantes Salen-MeCl





Diante das caracterizações realizadas foi possível constatar a formação dos ligantes e posterior coordenação dos centros metálicos aos ligantes previamente sintetizados, vide tópico 3.2.

4.3 CARACTERIZAÇÃO ELETROQUÍMICA

Os experimentos eletroquímicos são importantes na avaliação da reatividade de compostos inorgânicos visto que é uma técnica que estuda os processos de transferência de elétrons, medindo-se a corrente gerada nas reações redox ao ser aplicado determinado potencial. No presente trabalho, a voltametria cíclica foi utilizada para caracterização dos complexos pois esta técnica fornece informações sobre a termodinâmica de processos redox, a cinética das reações e mecanismo de reações de transferência de elétrons (GOSSER, 1993).

A aplicabilidade desta técnica no estudo da reatividade de complexos metálicos é por conta de dos metais de transição coordenados apresentarem variabilidade no estado de oxidação, bem como alguns ligantes tais como o grupo nitrosilo, já que o óxido nítrico também pode ser encontrado em diversos estados de oxidação no complexo. Além disso, foram realizados experimentos de deposição, em que foi aplicado um dado potencial com variação de tempo em (s) com o intuito de favorecer a formação de novas espécies após os processos redox.

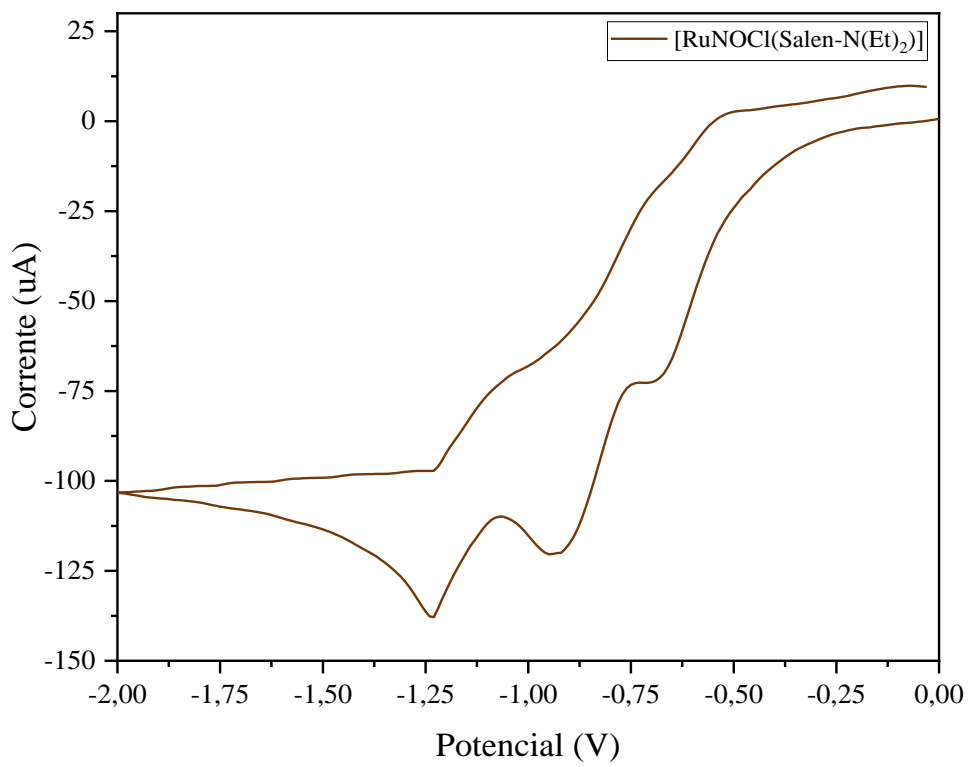
Com intuito de avaliar a influência do ligante frente aos experimentos de voltametria cíclica, foram realizadas medidas eletroquímicas destes ligantes com as mesmas condições aplicadas aos complexos e foi observado que os complexos Salen não demonstraram processos redox dos ligantes na faixa de potencial analisada que foi de -2 a 2 V.

4.3.1 Voltamogramas dos Complexos [MCl(Salen-NEt₂)]

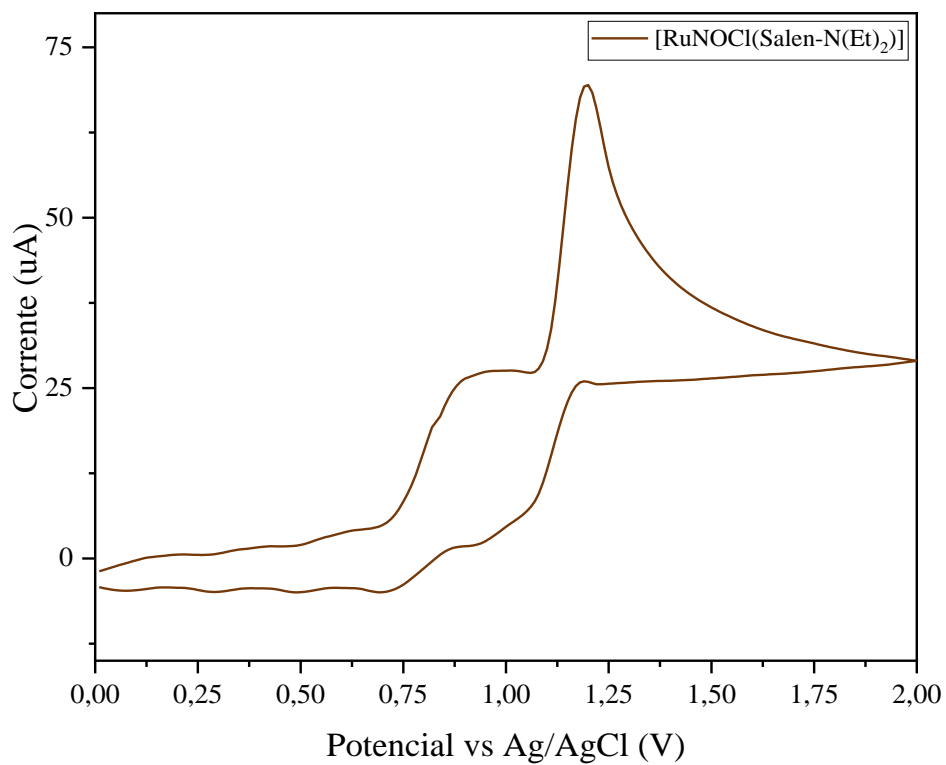
A reatividade dos complexos de rutênio, no que concerne nos possíveis processos redox do metal central, bem como o ambiente de coordenação Metal-ligante, e nas possíveis labilizações entre o grupo nitrosilo com os solventes orgânicos, através de um processo fotoquímico, foi avaliada a partir de ensaios eletroquímicos.

Assim, este primeiro estudo eletroquímico dos complexos foi realizado com o objetivo de avaliar os potenciais associados ao complexo de rutênio. Os potenciais associados a complexos de rutênio apresentaram valores de potenciais positivos e foram obtidos na varredura anódica, por outro lado os valores de potenciais negativos obtidos na varredura catódica foram relacionados aos processos redox ao ligante nitrosilo (BIRKMANN et al., 2009). O voltamograma obtido (Figura 18) demonstrou que os processos redox deste complexo estão associados ao grupo nitrosilo coordenado ao Ru com potenciais negativos enquanto que os processos redox referentes ao centro metálico apresentaram potenciais positivos, corroborando com os dados da literatura. Foram realizados dois experimentos, o primeiro com o intuito de avaliar a reatividade dos complexos em uma determinada faixa de potencial e o segundo experimento denominado de experimento de deposição em que se aplicou um potencial durante um certo tempo com o intuito de elucidar o mecanismo dessa reação redox. A velocidade de varredura dessas análises foi 100 mV s⁻¹ e este parâmetro não foi alterado em nenhum dos experimentos.

Figura 18: Voltamogramas cíclicos do complexo [RuNOCl(Salen-NEt₂)].(a) varredura catódica (b) varredura anódica. 0,1 mol TFBTEA em ACN, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$



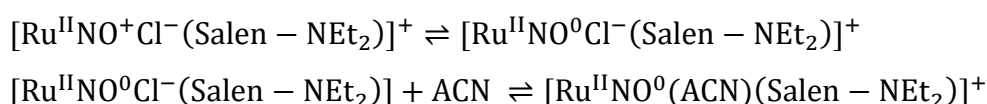
(a)



(b)

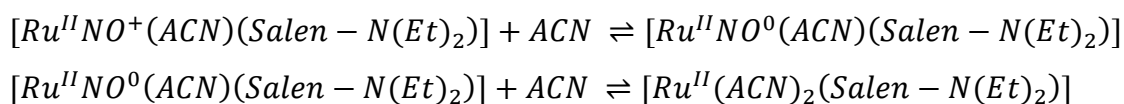
Dessa maneira, foi realizada a proposta de mecanismo (Esquema 2) considerando que o primeiro pico catódico relacionado a redução de NO⁺ a NO⁰ que foi detectada com o potencial de -0,65 V, com o correspondente anódico - 0,62 V com baixa intensidade. Foi realizado um experimento de deposição, em que se aplicou um potencial de -0,2 V durante 60, 160, 210 e 320 s, em que foi observado o aparecimento de um novo pico, sendo possível inferir que frente a uma reação paralela a redução do NO⁺ ocorre uma reação acoplada de substituição do ligante, na qual o cloreto é deslocado pela molécula do solvente ACN.

Esquema 2: Reações redox e reação acoplada de substituição de ligante



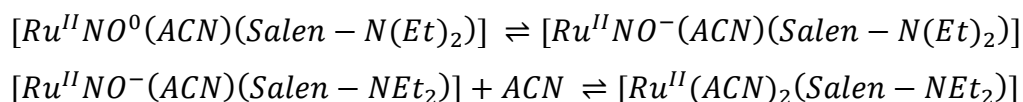
O segundo pico catódico está associado a redução do NO⁺ a NO⁰ na espécie [Ru^{II}(NO⁺)(ACN)(Salen-NEt₂)], formada após labilização do cloreto coordenado, com o potencial de -1,0 V. O cloreto é um ligante que acceptor de densidade eletrônica do centro metálico enquanto que a ACN é um solvente doador de densidade que ao entrar na esfera de coordenação estabiliza mais o rutênio de forma que a redução do NO⁺ fica menos favorecida termodinamicamente, sendo deslocada 0,35 V para potenciais mais negativos. Aplicando um potencial de -0,7 V durante 60, 160, 210 e 320 s, foi observado que há uma reação acoplada associada a labilização do nitrosilo coordenado de forma simultânea a redução do NO⁺ resultando em uma nova espécie coordenada por duas molécula do solvente (Esquema 3).

Esquema 3: Reações redox e reação acoplada do complexo de rutênio



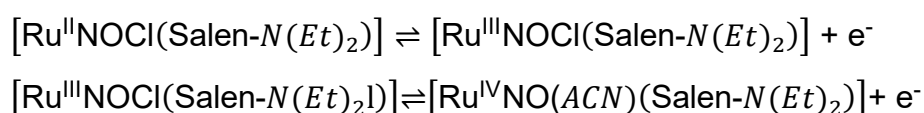
Ainda considerando a varredura catódica, foi observado um terceiro pico catódico irreversível referente a redução do NO⁰ a NO⁻ considerando a espécie com a molécula do solvente, sendo detectada com o potencial de -1,23 V. Neste caso foi aplicado um potencial -1,0 V durante 60, 160, 210 e 320 s, e também foi observado uma reação acoplada de substituição de ligantes do grupo nitrosilo na forma de NO⁻ por uma molécula do solvente. (Esquema 4).

Esquema 4: Reações redox e reações acopladas do complexo de rutênio



Considerando a varredura anódica, foram observados dois picos referentes aos processos redox centrados no rutênio. Dessa forma, o primeiro pico anódico está associado a oxidação do par Ru^{II} / Ru^{III} apresenta potencial de 0,87 V enquanto que a oxidação referente ao par Ru^{III} / Ru^{IV} apresenta potencial em 1,2 V (Esquema 5).

Esquema 5: reações redox varredura anódica do complexo de rutênio



O estudo da reatividade foi repetido após 3 h após, nesse período a solução foi submetida a atmosfera de argônio e exposição a luz UV com o intuito de promover a labilização completa do -NO. Neste tempo, foi observado que a solução mudou a coloração de marrom para verde, um indicativo da oxidação do Ru^{II} para Ru^{III} simultâneo a labilização do NO. Após nova análise os picos referentes ao nitrosilo na varredura catódica desapareceram e o estudo prosseguiu levando em consideração os processos relativos ao centro metálico (Figura 19). Com a substituição do ligante, o pico anódico referente a oxidação associada ao par Ru^{II} / Ru^{III} foi deslocada para o potencial 1,123 V enquanto o pico referente ao par Ru^{III} / Ru^{IV} foi deslocado para um potencial 1,67 V.

Esquema 6: reações redox varredura anódica do complexo de rutênio após 3 h

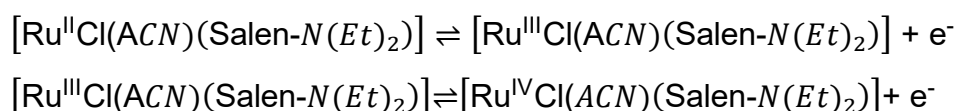
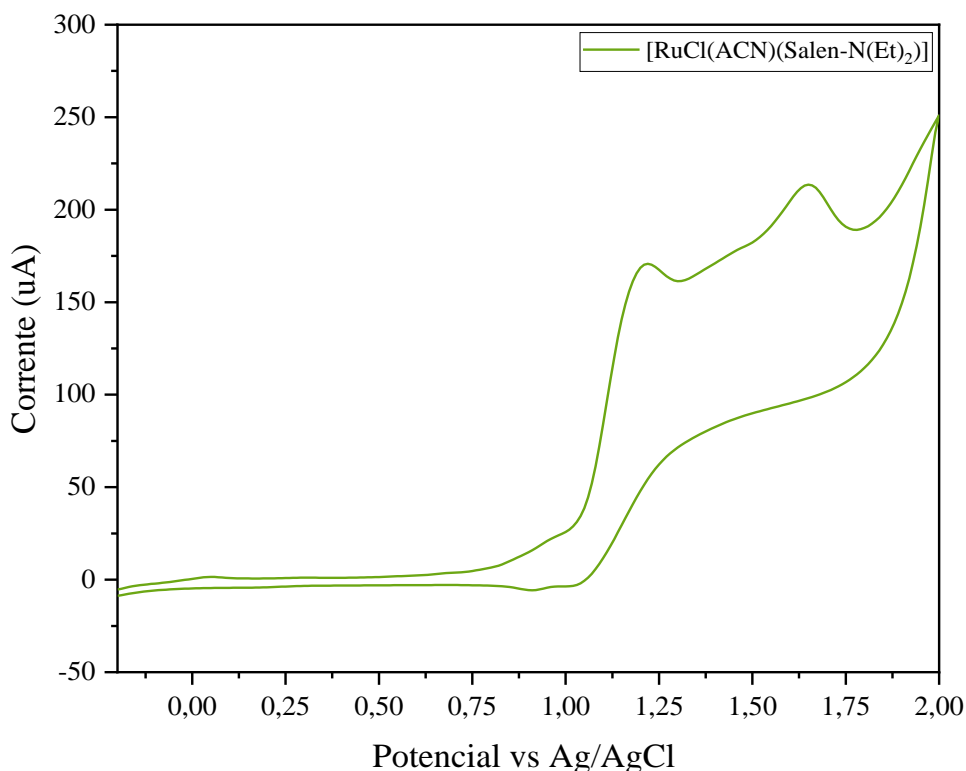


Figura 19: Voltamograma do complexo [RuCl(ACN)(Salen-N(Et)₂)]. Varredura catódica. 0,1 mol TFBTEA em ACN, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$



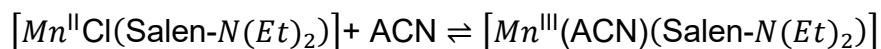
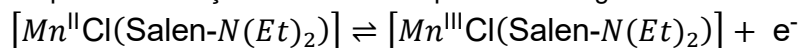
Com intuito de avaliar a reatividade dos outros complexos metálicos que foram sintetizados neste trabalho, realizou-se os mesmos experimentos com os complexos Mn e com o Fe. Os voltamogramas do complexo de Mn (Figura 20) demonstram que este composto apresentou dois comportamentos independentes, indicando que há duas espécies distintas realizando o processo redox. Na varredura catódica, há o aparecimento de um pico associado a redução do par $\text{Mn}^{\text{III}}/\text{Mn}^{\text{II}}$ considerando o complexo penta coordenado com o cloreto, apresentando um potencial de $-0,55 \text{ V}$ (Equação 4). Aplicando potencial por um determinado tempo não foi observado o aparecimento de nenhum pico novo, o que indica que não há reação acoplada a esta redução



Na varredura anódica (Figura 20 (b)) há a presença de dois picos. O primeiro que está relacionado a oxidação $\text{Mn}^{\text{II}}/\text{Mn}^{\text{III}}$ com potencial de $1,11 \text{ V}$ (Esquema 7). O experimento de deposição realizado consistiu em aplicar um potencial de $0,9 \text{ V}$ com duração de 60 a 320 s, neste tempo houve um aparecimento de um novo pico

indicando a ocorrência de uma reação acoplada de substituição de ligantes, em que o cloreto é substituído por uma molécula do solvente resultando em uma nova espécie.

Esquema 7: Reações redox do complexo de manganês



O segundo pico da varredura anódica (Figura 20 (b)) foi associado a oxidação do par Mn^{III}/Mn^{IV} com potencial 1,26 V, em que também foi observado uma reação acoplada de substituição de ligante formando uma nova espécie (Esquema 8).

Esquema 8: reação de oxidação do complexo de manganês

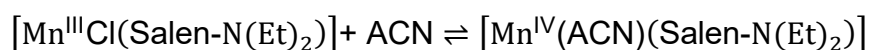
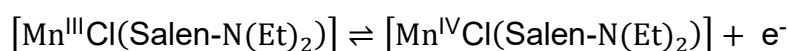
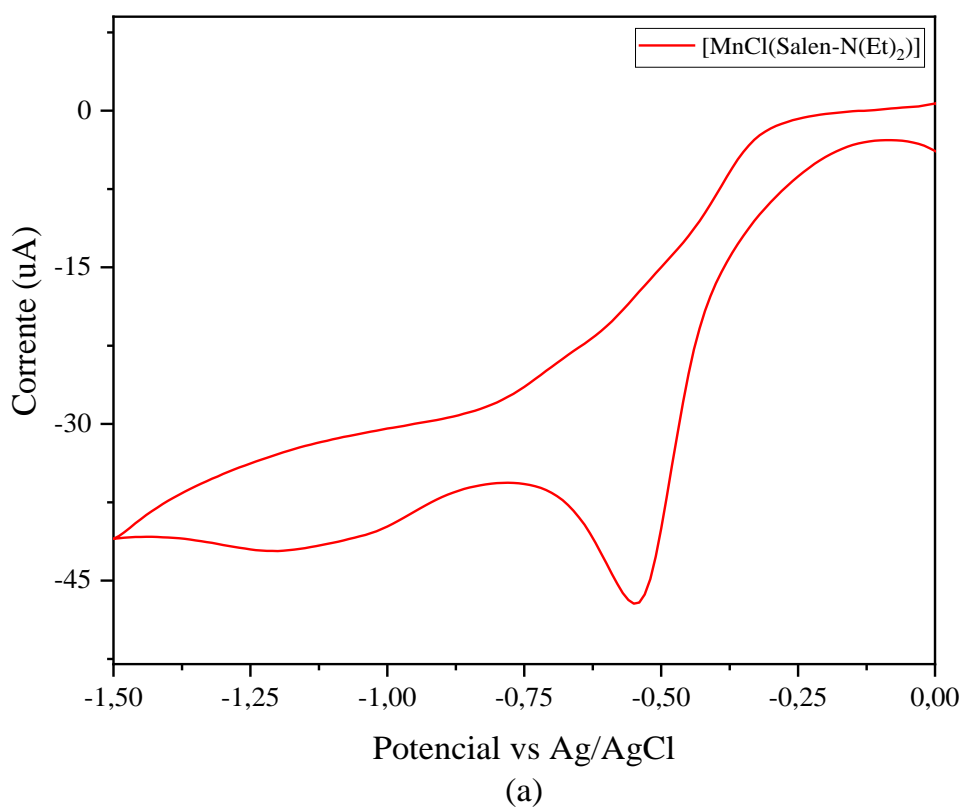
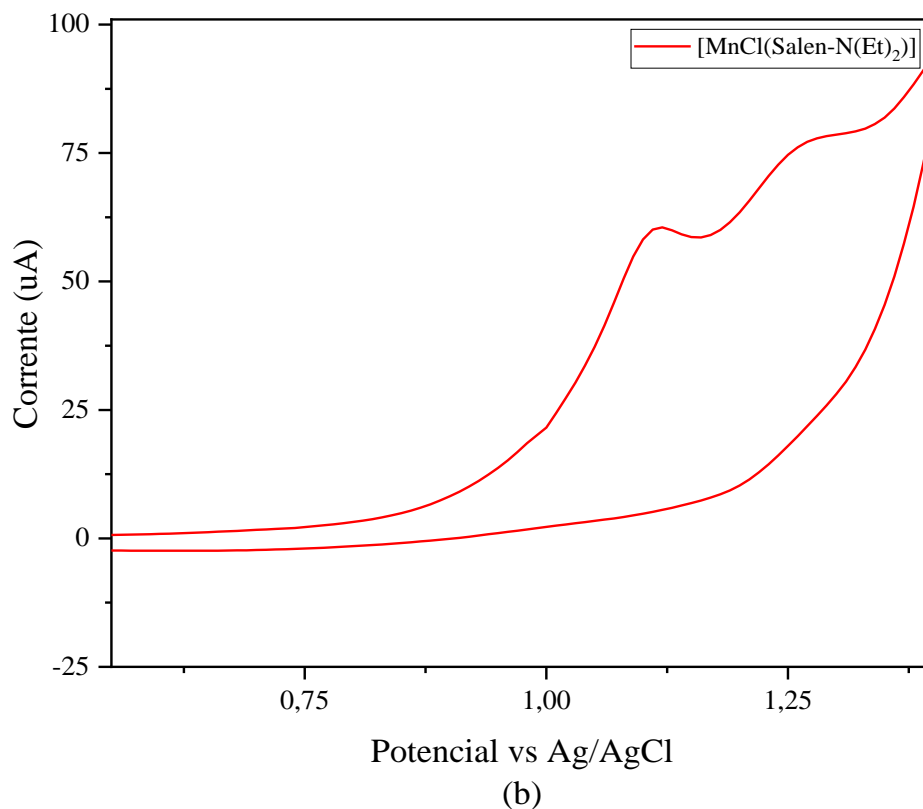


Figura 20: Voltamogramas do complexo $[MnCl(Salen-N(Et)_2)]$ (a) varredura catódica (b) varredura anódica. 0,1 mol TFBTEA em ACN, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$

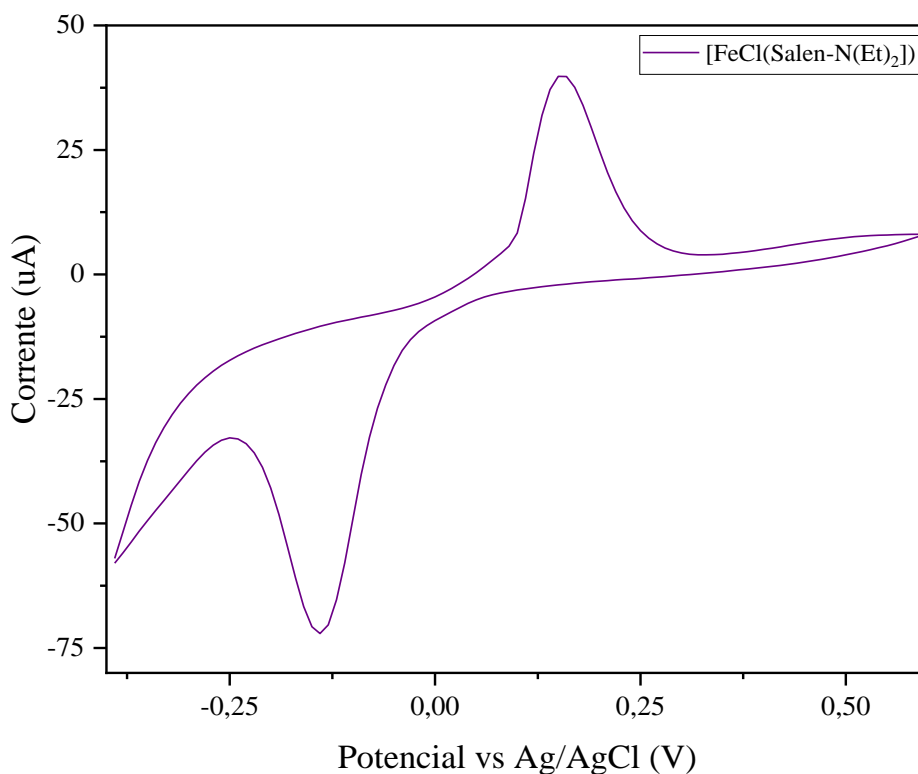




O complexo de Fe foi analisado de forma análoga aos complexos anteriores e apresentou um comportamento diferente dos outros complexos. Foi realizada uma varredura anódica (Figura 21), e nota-se o aparecimento de um pico que está muito distante do pico da varredura catódica, isto é um indicativo de que eles não apresentam nenhuma relação entre si, o que atesta a presença de duas espécies distintas.

O pico anódico é associado a redução irreversível do Fe^{III}/Fe^{II} do complexo com a presença de cloreto e apresenta potencial de - 0,14 V. Enquanto o pico anódico, é referente a oxidação irreversível do par Fe^{II}/Fe^{III} na espécie sem o cloreto tem potencial 0,15 V (Figura 21). Portanto, é possível inferir que quando o complexo é dissolvido, há a presença de duas espécies distintas no meio reacional.

Figura 21: Voltamograma do complexo [FeCl(Salen-N(Et)₂)] (0,1 mol TFBTEA em ACN, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$)



4.3.2 Voltamogramas dos Complexos [MRCI(Salen-MeCl)]

Os complexos de Ru com ligante Salen-MeCl foram sintetizados partindo do mesmo precursor [RuNOCl₅] utilizado anteriormente, dessa forma, os experimentos eletroquímicos foram realizados de forma análoga aos experimentos com complexos Salen-N(Et)₂ com o intuito de avaliar a reatividade eletroquímica do grupo nitrosilo e do rutênio. Durante a análise da varredura catódica, não foi obtido qualquer pico, isso é um indicativo de que a labilização do ligante nitrosilo ocorreu de forma mais rápida que para o complexo anterior, visto que apresentam potenciais nessa faixa. Então as análises da varredura anódica foram realizadas centradas no centro metálico sem considerar a presença do grupo nitrosilo (Figura 20).

Na varredura anódica, foram detectados dois picos. O primeiro está associado a oxidação do par Ru^{II}/Ru^{III} com potencial igual 0,97 V, e o segunda pico é referente a oxidação associada ao par Ru^{III}/Ru^{IV} (Esquema 9). O experimento de deposição apresentou a presença de um pequeno pico que pode ser associado a saída do cloreto simultâneo a oxidação do par Ru^{II}/Ru^{III}. Não foi observado o surgimento de qualquer pico de reação acoplada associada a oxidação do par Ru^{III}/Ru^{IV}.

Esquema 9: Representação das reações oxidação do complexo de Ru

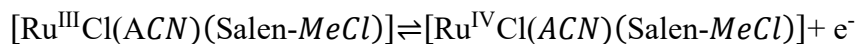
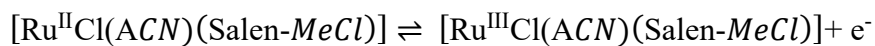
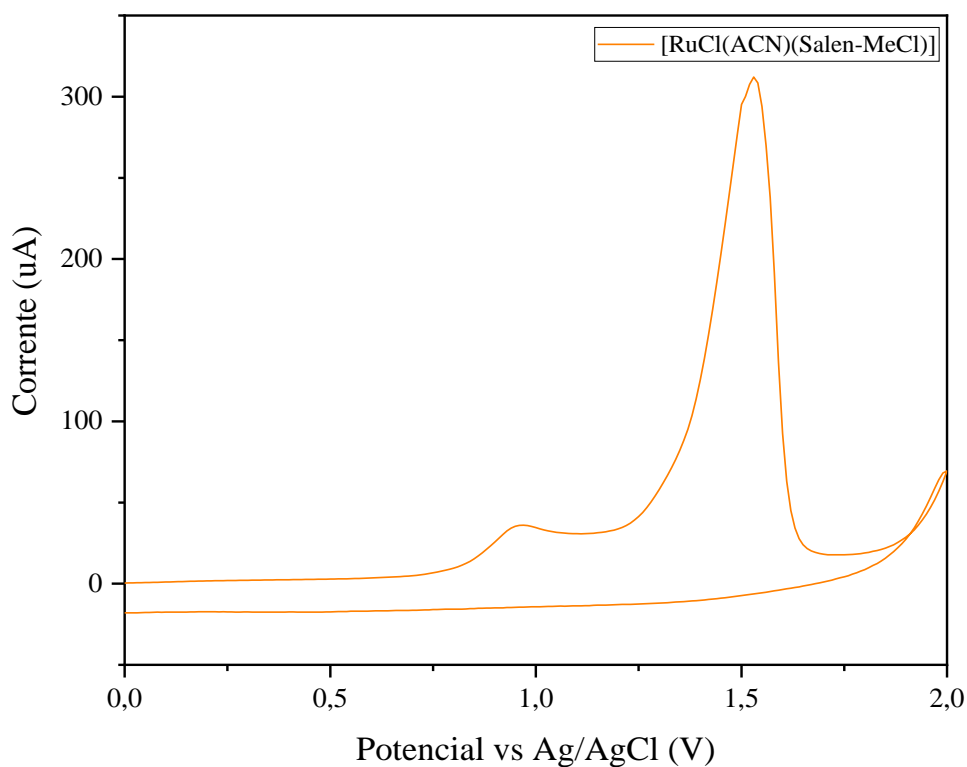


Figura 22: Voltamograma do complexo de $[\text{RuCl}(\text{ACN})(\text{Salen-MeCl})]$ varredura anódica. 0,1 mol TFBTEA em ACN, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$



O complexo $[\text{MnCl}(\text{Salen-MeCl})]$ não é solúvel em ACN e DCM. Outro possível solvente que poderia ser utilizado neste sistema seria a dimetilformamida (DMF), entretanto este solvente não apresentou pureza adequada mesmo após purificação. Portanto as análises eletroquímicas para esse complexo ficaram comprometidas.

Dessa forma, foi perceptível que o NO labilizava mais rápido no complexo com salen que continha o substituinte retirador (-MeCl), apesar da saída do nitrosilo ser um fenômeno fotoquímico, é possível inferir que o ligante com grupo doador de densidade eletrônica estabiliza mais o rutênio de forma que a ligação Ru-NO seja menos polarizada resultando em um tempo maior para saída do nitrosilo enquanto que no

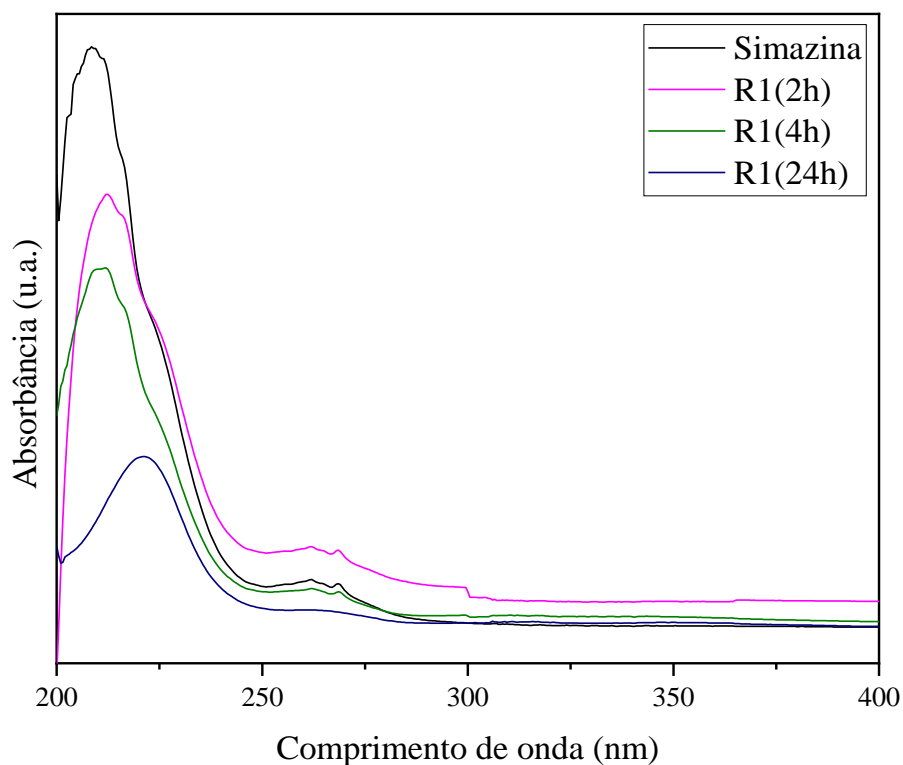
complexo com Salen-NEt₂, o efeito do grupo retirador resulte na maior polarização da ligação Ru-NO tendo como consequência uma labilização mais rápida do nitrosilo.

4.4 AVALIAÇÃO CATALÍTICA DA OXIDAÇÃO DA SIMAZINA

4.4.1 Aplicação por espectroscopia no ultravioleta e visível (UV-Vis)

Inicialmente a reação de oxidação foi acompanhada por espectroscopia UV-vis, em que foi preparada uma das reações catalíticas, consistindo no sistema catalisador:substrato:oxidante na proporção 1:60:60. Em que a oxidação da simazina foi realizada utilizando H₂O₂ como oxidante na presença do catalisador [RuNOCl(Salen-N(Et)₂)]. Essa reação foi previamente acompanhada por UV-vis, utilizando como parâmetro a banda da simazina em 212 nm (Figura 23). Após 24 h de reação observou-se qualitativamente uma diminuição do pico do substrato do substrato, podemos associar essa diminuição ao consumo do substrato durante a reação que dessa forma, para as análises por CLAE foi adotado esse período de tempo para a detecção dos produtos de reação.

Figura 23: Espectro eletrônico da reação de oxidação da simazina em metanol com variação de tempo.



4.4.2 Otimização e padronização por Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

O desenvolvimento do método de otimização da reação de oxidação da simazina foi realizado utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). O primeiro procedimento foi testar o método gradiente pré-estabelecido na literatura, utilizando como solventes MeOH e o ácido trifluoroacético (TFA) 0,1% (SANTOS, 2012). Aplicando o método primário nas reações não foi possível obter uma boa separação, dessa forma, modificou-se apenas a proporção da fase móvel e manteve-se constante os outros parâmetros, tais como temperatura e fluxo, inalterados.

O método gradiente otimizado para reação de oxidação do substrato está apresentado na

Tabela 6. A separação foi realizada utilizando uma coluna de fase reversa C18 5 μm (4,6 x 250 mm), em eluição gradiente, fluxo a 1 mL / min e detecção em 230 nm, na temperatura de 30 °C, com tempo total de análise de 26 min.

Tabela 6: Gradiente utilizado na reação de oxidação da simazina.

<i>Tempo (min)</i>	<i>MeOH</i>	<i>TFA (0,1%)</i>
0-2	10	90
2-6	40	60
6-12	70	30
12-18	90	10
18-22	70	30
22-24	40	60
24-26	10	90

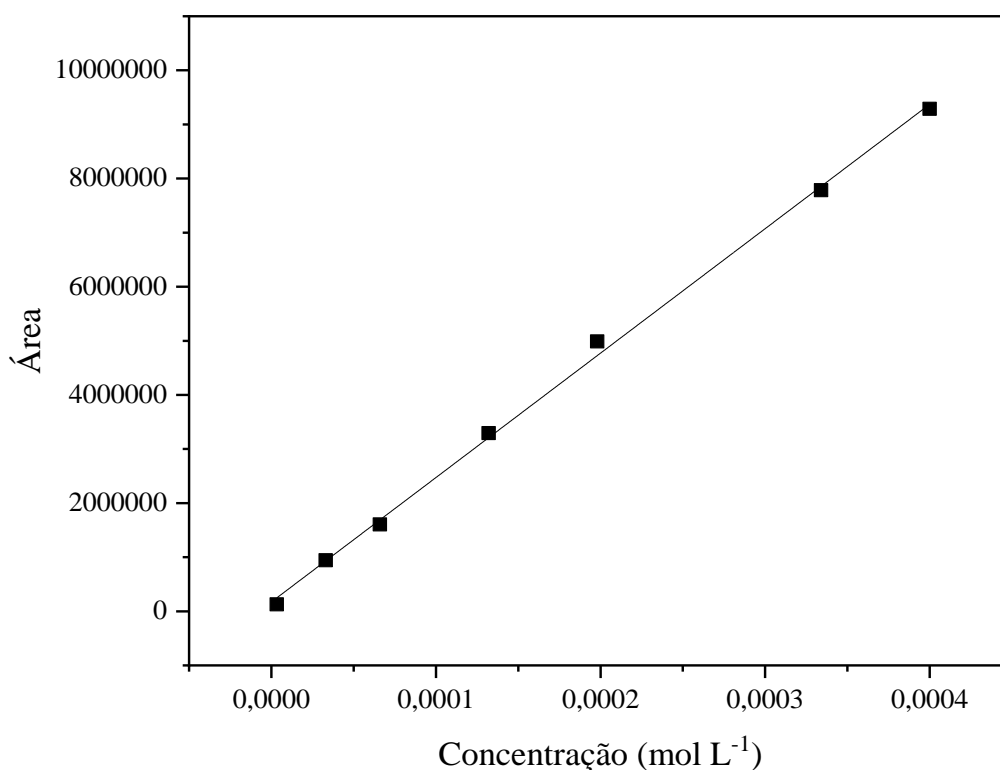
Após desenvolvimento do método de separação foi realizado uma curva de calibração (Figura 24), em que foram preparadas oito soluções de concentrações diferentes a partir da solução estoque da simazina, utilizando balões volumétricos de 5,0 mL, em MeOH. Foi retirada uma alíquota de 20 μL de cada solução e injetada no CLAE, obtendo as áreas dos picos para cada concentração. Com a concentração obtida pela curva de calibração, foi possível quantificar a conversão das reações de oxidação da simazina na presença do catalisador. Para todas as reações investigadas, foram realizadas reações controles tais como:

- Na ausência de catalisador,
- Na ausência de oxidante,

c) Na ausência do catalisador.

Cabe destacar aqui que em nenhuma dessas reações foi observada a formação de produto.

Figura 24: Curva analítica da Simazina em metanol. $y = 2 \times 10^{10}x + 172539$ ($R^2 = 0,9985$).



4.4.3 Estudo da reação de oxidação da simazina

As reações de oxidação da simazina foram realizadas na presença dos catalisadores sintetizados neste trabalho, utilizando as condições otimizadas, assim como as reações controles. Os produtos foram identificados por método comparativo, utilizando os tempos de retenção dos metabolitos injetados, os demais produtos foram chamados de produtos desconhecidos (Pn), sendo enumerados conforme a ordem de eluição cromatográfica.

No estudo da reação de oxidação da simazina, foram utilizados como oxidantes o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o iodossilbenzeno (PhIO), o ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) e o hipoclorito de sódio (NaClO). O H_2O_2 foi escolhido por ser um oxidante verde pois libera água como subproduto da oxidação, além de ser barato, fácil obtenção e não tóxico (QI et al., 2010). O *m*-CPBA possui transferência

de oxigênio bastaste similar ao H_2O_2 , pois é um peróxido ácido estável, que possui a vantagem de ser solúvel em diversos solventes orgânicos. Já o PhIO e o NaClO foram usados por serem considerados oxidantes-padrão, uma vez que possuem um átomo de oxigênio e, desta forma, promovem geralmente a formação direta dos intermediários metálicos de alta valência como as espécies catalíticas responsáveis pelas reações (MONTELLANO, 2015). Cabe registrar aqui que a síntese do complexo $[\text{Fe}(\text{Salen-MeCl})]$ não foi obtida com sucesso e dessa forma os resultados catalíticos comparativos reportados neste trabalho foram apenas do $[\text{Fe}(\text{Salen-N}(\text{Et})_2)]$.

A conversão total da reação catalítica da simazina foi calculada utilizando os dados da curva analítica de calibração (Tabela 7). Assim, a conversão percentual foi quantificada tomando como referencial a área do pico da simazina pura comparada com a área do pico da simazina na reação. As análises foram feitas conforme dados da Tabela 7, nas condições molares de 1:60:60, em função da razão catalisador/substrato/oxidante, salientando que o uso de MeOH foi em virtude desse solvente solubilizar com eficiência todos os componentes presentes nas reações catalíticas testadas

De uma forma geral, levando em conta o primeiro conjunto de catalisadores constituído pelos complexos $\text{RuNOCl}(\text{Salen-N}(\text{Et})_2)$, $[\text{MnCl}(\text{Salen-N}(\text{Et})_2)]$, $[\text{FeCl}(\text{Salen-N}(\text{Et})_2)]$, é possível observar que as maiores conversões, na razão de 1:60:60, foram obtidas com os complexos de Fe (15,4 %, Reação 13, Tabela 7) e Ru (8,8 %, Reação 1, Tabela 7) utilizando H_2O_2 como oxidante, enquanto que no segundo grupo de ligante ($\text{M}(\text{Salen-MeCl})$), apenas o complexo de Ru (26,4 %, Reação 23, Tabela 7) utilizando NaClO como oxidante apresentou alto padrão oxidativo.

Neste trabalho, foram selecionados dois tipos de ligantes diferentes, o Salen- $\text{N}(\text{Et})_2$ e o Salen-MeCl. Nos estudos eletroquímicos, foi observado que ao comparar os complexos de Ru com os diferentes ligantes, o NO labilizava mais rápido no complexo com ligante que continha o substituinte retirador de densidade eletrônica (-MeCl) do que com substituinte doador ($-\text{N}(\text{Et})_2$). Na catálise, na condição de 1:60:60 de catalisador/substrato/oxidante, comparando o mesmo metal coordenado a ligantes diferentes, foi possível verificar que o $\text{Ru}(\text{Salen-MeCl})$ apresenta conversões maiores (9,6 e 26,4%; Reações 19 e 23, Tabela 7) que o $\text{Ru}(\text{Salen-N}(\text{Et})_2)$ (8,8 e 8,4 %; Reações 1 e 5, Tabela 7), exceto para PhIO (8,5 % e 1,4 %; Reações 3 e 21, Tabela

7). A mesma tendência não é observada para os complexos de Mn, visto que o Mn(Salen-N(Et)₂) apresenta conversões maiores que o Mn-(Salen-MeCl) (Reações 7-12 e 25-30; Tabela 7). Curiosamente, com a razão molar de catalisador/substrato/oxidante na ordem de 1:60:120, o efeito dos substituintes retiradores de elétrons foi oposto em termos catalíticos, no qual os catalisadores M(Salen-N(Et)₂) obtiveram conversões totais na faixa de 7,6 – 25 % (Reações 1-18, Tabela 7), ao passo que os M(Salen-MeCl) alcançaram a faixa de 2,8 – 18,3% (Reações 19-30, Tabela 7). Dessa forma, cabe ressaltar que os resultados obtidos neste trabalho podem ser considerados bastante satisfatórios. Ao se comparar com estudos da literatura, em que a reação de oxidação da simazina foi catalisada por distintas metaloporfirinas de Fe e Mn, e catalisadores Jacobsen, os catalisadores macrocíclicos de SANTOS e colaboradores apresentaram conversões que variam de <1 % a 24 % nos oxidantes H₂O₂, PhIO e *m*-CPBA, enquanto que os complexos com ligante salen apresentaram conversões que variam de 1,4% a 26,1%, considerando a mesma condição reacional (1:60:60) (SANTOS, 2012).

As reações realizadas com *m*-CPBA foram omitidas da tabela 7 por conta das suas conversões apresentarem valores negativos acima de - 8%. A área dos picos registrados da simazina nas reações está sendo maior que a da simazina pura. Tal fenômeno sugere a presença de alguma impureza no oxidante ou formação de produto que neste método coincide o tempo de retenção com o da simazina. Novos estudos serão realizados, bem como uma nova aquisição desse oxidante será realizada para se ter uma melhor compreensão desse distinto comportamento.

Como os melhores resultados de conversão obtidos foram com a condição 1:60:120, após 24 h de reação (Tabela 7), eles foram empregados como os parâmetros acerca da seletividade na formação de produtos..

Tabela 7: Conversão total da simazina em reações de oxidação com diferentes oxidantes.

	<i>Catalisador</i>	<i>Oxidante</i>	<i>Conversão (%)</i>
1	RuCl(Salen-N(Et) ₂)	H ₂ O ₂	8,8 ^a
2			24,5 ^b
3		PhIO	8,5 ^a
4			14,3 ^b
5		NaClO	8,4 ^a
6			6,9 ^b
7	Mn(Salen-N(Et) ₂)	H ₂ O ₂	3,1 ^a
8			18,4 ^b
9		PhIO	7,1 ^a
10			19,4 ^b
11		NaClO	5,6 ^a
12			13,5 ^b
13	Fe(Salen-N(Et) ₂)	H ₂ O ₂	15,4 ^a
14			21,5 ^b
15		PhIO	2,2 ^a
16			7,6 ^b
17		NaClO	6,4 ^a
18			9,2 ^b
19	Ru(Salen-MeCl)	H ₂ O ₂	9,6 ^a
20			7,2 ^b
21		PhIO	1,4 ^a
22			13,5 ^b
23		NaClO	26,4 ^a
24			7,1 ^b
25	Mn(Salen-MeCl)	H ₂ O ₂	1,9 ^a
26			2,8 ^b
27		PhIO	3,3 ^a
28			5,8 ^b
29		NaClO	2,7 ^a
30			18,3 ^b

24 h de reação, Temperatura ambiente, em presença de ar e agitação magnética.

a. Condições 1:60:60 (catalisador : substrato : oxidante) ,

b. Condições 1:60:120 (catalisador : substrato : oxidante) ,

4.4.4 Estudo da seletividade dos produtos

A formação dos produtos durante a reação foram avaliados conforme o tempo de retenção no cromatograma, sendo dois conhecidos pois foram injetados dois metabolitos o 2-Cloro-4,6-diamino-1,3,5-triazina (CAAT) e o 2-Amino-4-cloro-6-etilamino-1,3,5-triazina (CEAT) (Figura 25). Os demais produtos não foram identificados e serão denominados de Pn (n = numeração) e serão descritos conforme tempo de retenção.

Figura 25: Estrutura dos metabólitos identificados usados como padrões autênticos em CLAE (a) CAAT (b) CEAT.

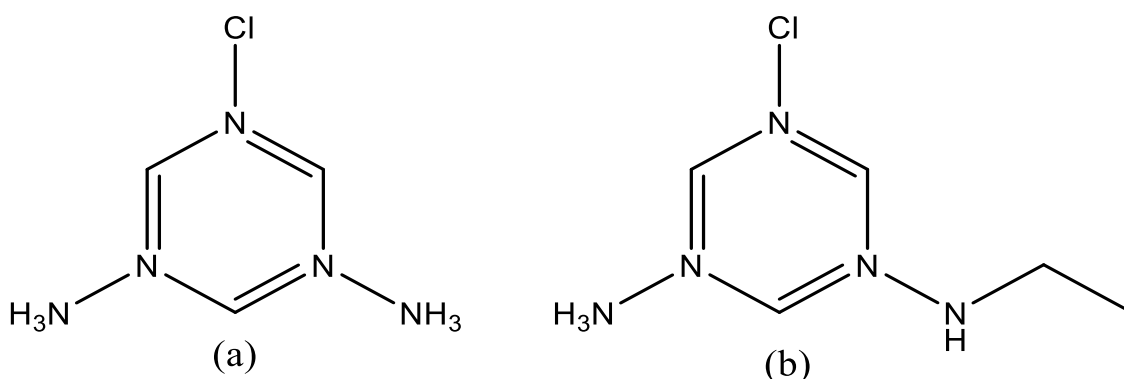


Tabela 8: Tempo de retenção dos produtos e da simazina obtidos através dos cromatogramas.

Composto	Tempo de retenção (min)
P1	2,3
CEAT	6,47
P2	8,1
P3	8,3
CAAT	9,6
P4	10,1
P5	10,5
SIM	12,1

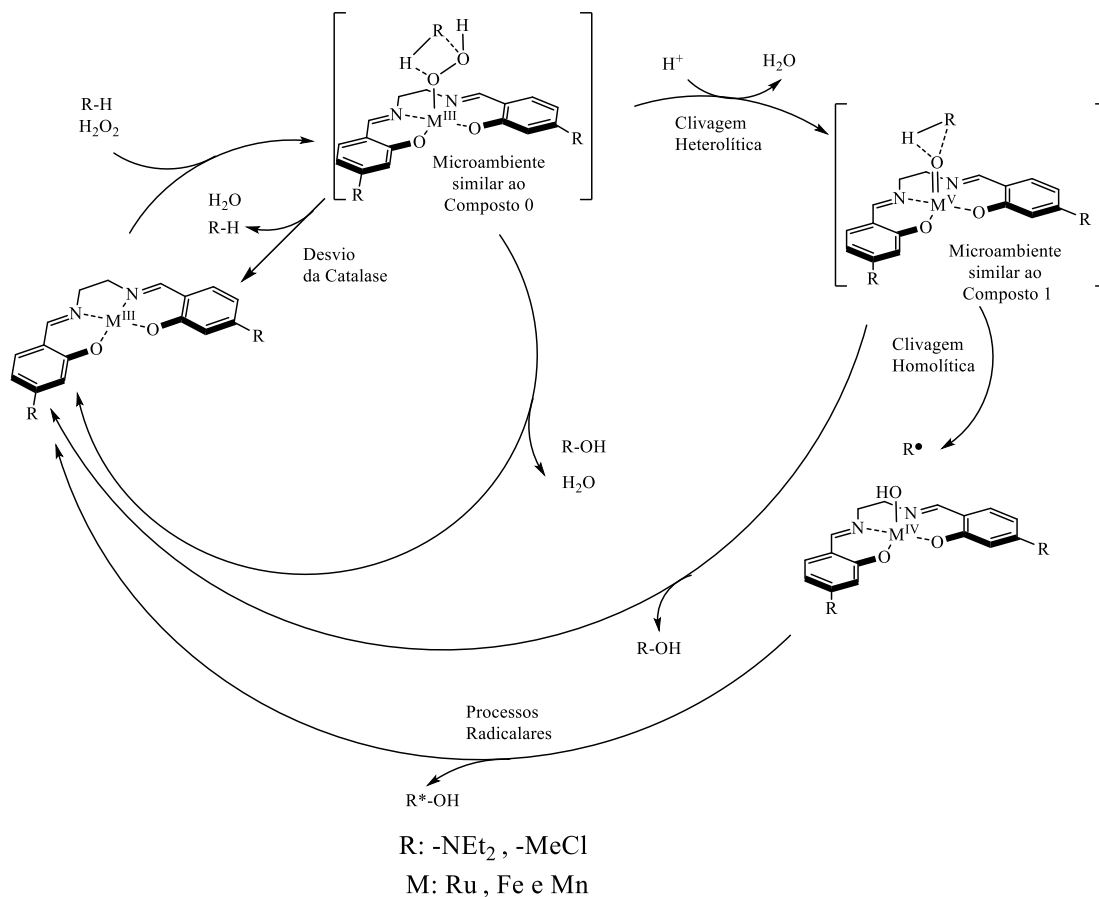
Com intuito de entender a influência dos diferentes complexos e dos oxidantes na oxidação da simazina, foi realizada a distribuição relativa de produtos para cada sistema. As Tabelas 9-11 apresentam a distribuição dos produtos desta reação com os oxidantes PhIO, NaClO e H₂O₂.

Tabela 9: Seletividade (%) dos catalisadores na reação de oxidação utilizando H₂O₂ como oxidante.

	<i>Catalisador</i>	<i>CAAT</i>	<i>CEAT</i>	<i>P1</i>	<i>P2</i>	<i>P3</i>	<i>P5</i>	<i>Conversão (%)</i>
1	Ru(Salen-N(Et) ₂)	0,4	99,6	----	----	----	---	24,5
2	Mn(Salen-N(Et) ₂)	----	67,4	22,8	----	----	9,7	18,4
3	Fe(Salen-N(Et) ₂)	3,3	42,8	1,0	34,8	15,4	2,7	21,5
4	Ru(Salen-MeCl)	0,5	72,79	----	17,6	9,1	----	7,2
5	Mn(Salen- MeCl)	----	87,5	----	3,0	9,5	---	2,8

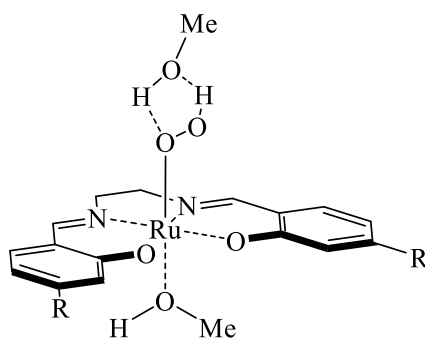
Considerando o H₂O₂ como oxidante, a Tabela 9 apresenta a distribuição de produtos para cada catalisador. Todos os complexos resultaram a formação majoritária do produto CEAT. De forma quantitativa o complexo de Fe apresenta maior quantidade de produtos formados em relação aos outros, ao contrário do complexo de Ru com o primeiro ligante, que forma apenas o produto CEAT. Cabe ressaltar que o valores de conversões totais do substrato abaixo de 50 % usando esse oxidante muitas vezes pode ser decorrente da dismutação do H₂O₂, pelo complexo metálico, algo bastante similar ao processo reacional das enzimas catalase (Figura 26). Já a formação de diversos produtos pode estar associada diretamente à espécie M^{III}(OOH), que é análoga ao Composto 0 presente no mecanismo catalítico do citocromo P450 (Figura 5, passo 6 e Figura 26), bem como à clivagem heterolítica da ligação O-O, que promove a formação intermediários de alta valência M^{IV}(O) ou M^V(O), que são análogas ao Composto 1 do P450 (Figura 5, passo 7 e Figura 26). Uma vez formado o Composto 1, a reação catalítica pode ser desencadeada por duas etapas: a recombinação do hidrogênio para posterior oxidação do substrato (processo biomimético ao P450); ou a clivagem homolítica que favorece a formação de intermediários M^{IV}(OH) menos reativos em decorrência de escape de radical R•, que oxida o substrato por uma rota não-biomomimética (BOLZON et al., 2017, apud. SHELDON,1981; MONTELLANO, 2015).

Figura 26: Mecanismo de transferência de oxigênio catalisada por M(salen), usando H₂O₂ como oxidante.



A elevada seletividade observada especificamente na reação mediada pelo complexo Ru(Salen-N(Et)₂) neste meio sugere a predominância da oxidação direta da espécie rutenio^{III}(hidroperóxido). Tal fenômeno pode ser explicado, uma vez que as reações foram realizadas usando MeOH como solvente e por se tratar de fortes grupos retiradores de elétrons (-NEt₂) presentes no ligante Salen é esperado que haja uma atuação protetora do solvente na espécie ativa Ru^{IV}(OOH), conforme esquematizado na **Erro! Fonte de referência não encontrada**. Tal observação corrobora com os resultados reportados anteriormente na literatura, quando se utiliza solventes próticos (BOLZON et al., 2017; REBELO et al., 2005)

Figura 27: Espécie-ativa formada durante o processo oxidativo, preferencialmente quando há a presença de solventes próticos de doadores de oxigênio peróxidos.



R: -NEt₂, -MeCl

Fonte: Rebelo (2005) adaptado

Comparativamente ao Ru, verificou-se que na reação mediada com o Fe(Salen-N(Et)₂) com H₂O₂ também apresentou uma considerável conversão total (21,5 %), porém com a maior distribuição de produtos, sendo seis ao todo, o CAAT (3,3 %), CEAT (42,8 %), P1 (1,0 %), P2 (34,8 %), P3 (15,4 %) e P5 (2,7 %) (Reação 3, Tabela 9). Nesse caso, além da espécie ferro^{III}(hidroperóxi) é possível supor a ação conjunta da espécie ferro^{IV}(oxo), sugerindo um perfil oxidativo bastante próximo ao do biológico, onde as heme-monoxigenases desencadeiam o metabolismo de forma não seletiva (MONTELLANO, 2015). Por fim, o catalisador Mn(Salen-N(Et)₂) apresentou a conversão total de 18,4 % (Reação 2, Tabela 9), porém, com um comportamento catalítico bastante distinto. O escape radicalar decorrente da clivagem homolítica da ligação O-O para geração da espécie manganês^{IV}(hidroxo), em reações desencadeadas por complexos de manganês é bastante investigado pela literatura (GUNTER; TUNER, 1991). Mas tal efeito homolítico pareceu ser minoritário, uma vez que a produção de 67,8 % do metabólito CEAT, a expressiva quantidade dos compostos P1 (22,8 %) e além da formação do P5 (9,7 %) nessa mesma reação sugere também a participação da espécie manganês^V(oxo).

Tabela 10: Seletividade (%) dos catalisadores na reação de oxidação utilizando PhIO como oxidante.

	<i>Catalisador</i>	<i>CAAT</i>	<i>CEAT</i>	<i>P1</i>	<i>P2</i>	<i>P3</i>	<i>P5</i>	<i>P6</i>	<i>Conversão (%)</i>
1	Ru(Salen-N(Et) ₂)	----	99,1	----	----	----	0,9	----	14,3
2	Mn(Salen-N(Et) ₂)	0,9	73,8	20,3	----	2,5	----	2,4	19,4
3	Fe(Salen-N(Et) ₂)	3,2	80,1	----	----	16,7	----	----	7,6
4	Ru(Salen-MeCl)	0,9	85,6	7,8	1,9	1,7	----	----	13,2
5	Mn(Salen-MeCl)	4,7	90,9	0,7	----	2,4	----	----	5,8

É pertinente observar que nas reações de oxidação do substrato utilizando o PhIO como oxidante, todos os sistemas catalíticos conduziram a formação majoritária do CEAT (80,1 – 99,1 % , Tabela 10). Além disso, cabe também destacar que o catalisador de Ru(Salen- N(Et)₂) foi o mais seletivo, pois apresenta apenas dois produtos de oxidação (Reação 1, Tabela 10). Já o complexo de Mn(Salen-N(Et)₂) apresentou a maior distribuição de produtos, sendo cinco ao total: CAAT (0,9 %), CEAT (73,8 %), P1 (20,3 %), P3 (2,5 %) e P5 (2,4 %) (Reação 2, Tabela 10). Embora o catalisador [Fe(Salen-NEt₂)] sido bastante eficiente na reação mediada com o oxidante peróxido, o teve um rendimento inferior aos demais análogos (7,6 %), mas esse sistema obteve três produtos: CAAT (3,2 %), CEAT (80,1 %) e P3 (16,7 %) (Reação 3, Tabela 10). Além disso, outro aspecto interessante a se pontuar reside no fato de que o produto CAAT não foi obtido apenas na reação do substrato com Ru(salen-N(Et)₂). Aspectos mecanísticos envolvendo esse doador de oxigênio e os distintos metais centrais serão discutidos após a apresentação dos dados das reações com NaOCl.

A oxidação da simazina pelo NaClO foi a mais seletiva dentre os três oxidantes estudados, pois resultou na formação de os produtos CEAT em maior quantidade e um produto desconhecido denominado como P2 (Tabela 11).

Tabela 11: Seletividade (%) dos catalisadores na reação de oxidação utilizando NaClO como oxidante

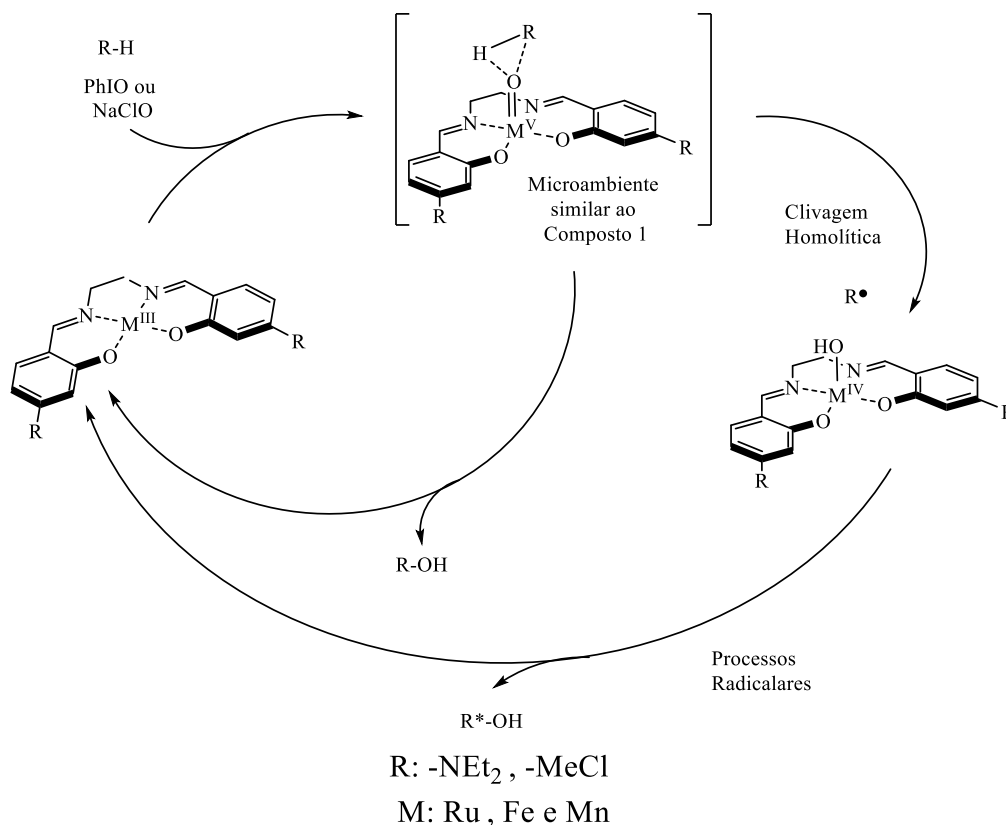
	<i>Catalisador</i>	<i>CAAT</i>	<i>CEAT</i>	<i>P2</i>	<i>P3</i>	<i>P4</i>	<i>Conversão (%)</i>
1	Ru(Salen-N(Et) ₂)	----	99,2	----	----	0,76	6,9
2	Mn(Salen-N(Et) ₂)	----	79,2	20,8	----	----	13,5
3	Fe(Salen-N(Et) ₂)	----	98,7	----	----	1,26	9,2
4	Ru(Salen-MeCl)	0,29	98,8	----	0,4	0,49	7,1
5	Mn(Salen-MeCl)	----	99,9	----	----	0,1	18,3

De uma visão geral é possível verificar que as reações mediadas com o NaClO como oxidante (Tabela 11) apresentaram um comportamento catalítico bastante

similar às reações com PhIO (Tabela 10), uma vez que todos os sistemas bioinspirados conduziram a uma elevada formação do metabólito CEAT (79,2 – 99,9 %, Tabela 11) e à exceção do Mn(Salen-N(Et)₂), os demais obtiveram o P4 como produtos da reação de oxidação. Além disso, curiosamente os catalisadores Mn(Salen-MeCl) e Mn(Salen-N(Et)₂) apresentaram as maiores conversões totais (18,3 e 13,5 %; Reações 5 e 3, Tabela 11). Nesse grupo, o sistema que apresentou a maior distribuição de produtos de oxidação (quatro) foi o Ru(Salen-MeCl) (Reação 4, Tabela 11), que além do CEAT (98,8 % e P4 (0,49 %), obteve também o metabólito CAAT (0,29 %) e P3 (0,4 %).

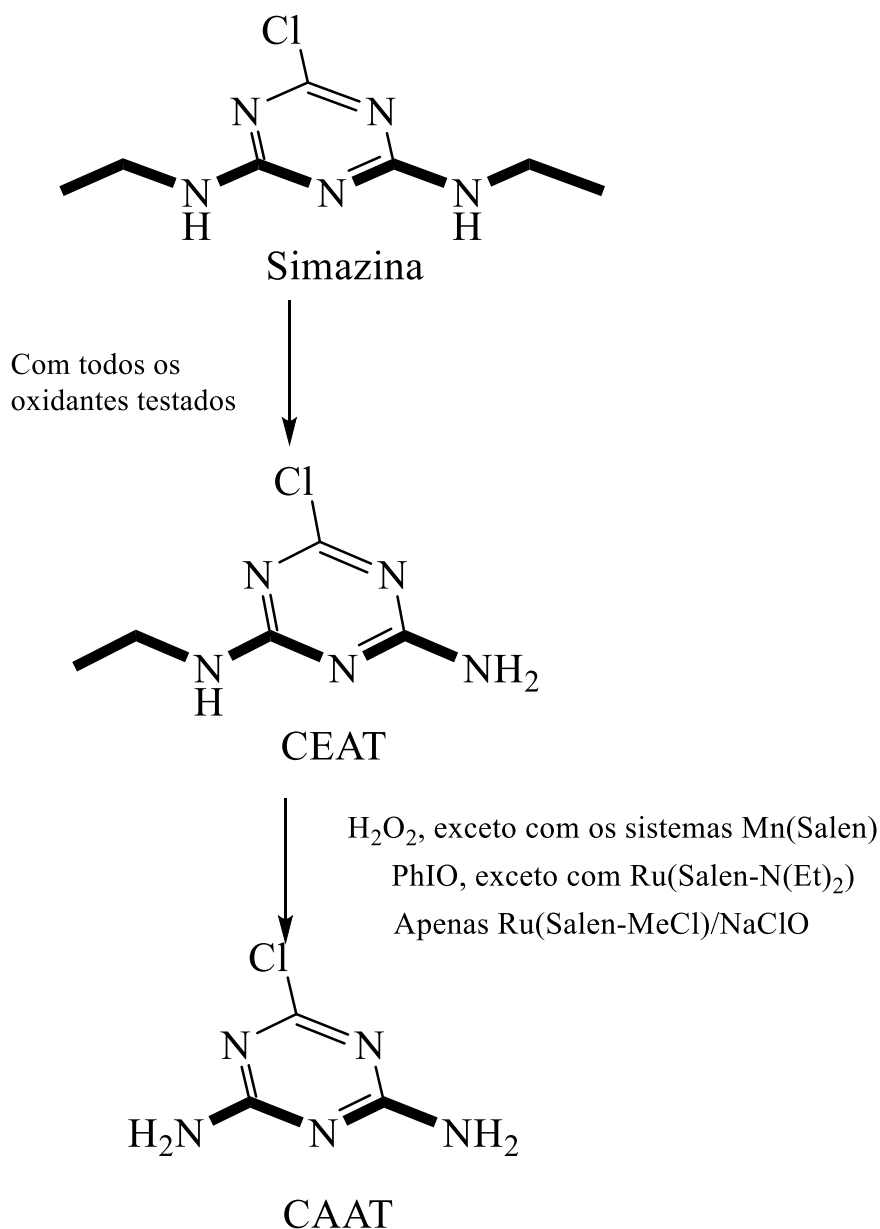
O perfil oxidativo mediado pelos doadores de oxigênio PhIO e NaClO e os distintos catalisadores pode ser explicado pela Figura Z. A formação dos produtos pode estar associada diretamente à espécie M^V(O), que é análoga ao Composto 1 presente no mecanismo catalítico do citocromo P450 (Figura 5, passo 7 e Figura Z), Da mesma forma que para oxidantes peróxidos, conforme explicado anteriormente, uma vez formado o Composto 1, a reação catalítica pode ser desencadeada pela recombinação do hidrogênio e a clivagem homolítica que favorece a formação de intermediários M^{IV}(OH) menos reativos e escape de radical R•, que oxida o substrato por uma rota não-biomomimética.

Figura 28: Oxidação da simazina catalisada pelos complexos M(salen) e os doadores de oxigênio H₂O₂, PhIO e NaClO



Diante da apresentação dos resultados catalíticos, mesmo sem uma maior elucidação dos produtos de oxidação por técnicas mais sofisticadas (espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear), mas amparados pela literatura, já é possível esboçar um mecanismo de oxidação desencadeado pelos catalisadores bioinspirados metal(salen) (Figura 26). De acordo com o trabalho de SANTOS e colaboradores (SANTOS, et al., 2011), é possível supor que uma das rotas oxidativas da simazina consistiu na desalquilação do substrato para a formação do produto CEAT. Posteriormente, conduzindo a desalquilação do grupo amino secundário para a obtenção do produto CAAT (Figura 29).

Figura 29: Oxidação da simazina catalisada pelos complexos M(salen) e os doadores de oxigênio H₂O₂, PhIO e NaClO.



O trabalho demonstrou que em um ambiente de transferência eletrônica e de recombinação de oxigênio/abstração de hidrogênio o complexo de Ru-(Salen-N(Et)₂) e Mn-(Salen-N(Et)₂) proposto é um catalisador eficaz a ser aplicado na reação de oxidação da simazina. Embora os complexos contendo Fe como centro metálico esteja presente nos sistemas-vivos, em estruturas não-heme como o nos ligantes salen, o comportamento oxidativo frente ao substrato testado foi totalmente distinto àquele apresentado em grupos heme, testados na literatura (SANTOS et al., 2011).

5 CONCLUSÕES

A partir dos resultados experimentais realizados neste trabalho pode-se inferir que os complexos de rutênio (II), ferro (III) e manganês (II) com ligantes Salen foram sintetizados com sucesso.

Os espectros na região do infravermelho dos referidos compostos indicam a formação do ligante devido a presença de picos característicos aos grupos funcionais presentes no ligante, fato relatado na literatura. A coordenação dos centros metálicos foi inferida a partir do desaparecimento do pico -OH que é um dos pontos de coordenação do ligante. O espectro na região do ultravioleta visível indicou a formação dos ligantes devido as absorvidades molares obtidas experimentalmente serem de ordem elevada conforme descrito na literatura para ligantes desse tipo. Os complexos foram descritos pelo aparecimento de uma banda 400 nm que pode ser atribuída à TCML ($d\pi_M \rightarrow \pi^*_L$) e o para alguns complexos aparecimento de uma banda acima de 500 nm que pode ser atribuída a transição de carga do tipo $d \rightarrow d^*$. Com base na literatura comparativamente com os dados experimentais obtidos podemos propor a formação deste complexo e as suas estruturas.

Os experimentos eletroquímicos permitiram confirmar a presença do centro metálico nestes complexos. Foi verificado que estes compostos em condições normais podem alcançar estados de oxidação IV, além de identificar a saída do grupo nitrosil na presença de luz e oxidações com formação de novas espécies.

Os complexos metal(Salen) desenvolvidos neste estudo mostraram-se eficientes catalisadores na reação oxidação da simazina, os valores estão coerentes ao encontrado na literatura para complexos com porfirina.

Na condição de 1:60:60 de catalisador/substrato/oxidante, a maioria dos catalisadores $M(\text{Salen-MeCl})$ apresentaram conversões maiores que os $M(\text{Salen-N}(\text{Et})_2)$, ao passo que na condição 1:60:120, o efeito dos substituintes retiradores de elétrons foi oposto em termos catalíticos, no qual os catalisadores $M(\text{Salen-N}(\text{Et})_2)$ obtiveram conversões totais na faixa de 7,6 – 25 %, a medida que que os $M(\text{Salen-MeCl})$ alcançaram a faixa de 2,8 – 18,3%.

A maioria dos produtos de oxidação obtidos não puderam ser identificados, devido à ausência de outros padrões para comparação, exceto o CEAT e o CAAT, no qual o primeiro foi produzido majoritariamente em todos os sistemas bioinspirados

com os diferentes oxidantes testados. Dentre os metalo(salen) estudados, foi observado que o catalisador mais seletivo é o $[\text{Ru}(\text{Salen-N}(\text{Et})_2)]$ que apresentou 2 produtos na presença dos oxidantes utilizados. Já o catalisador que apresentou a maior distribuição de produtos foi o $\text{Fe}(\text{Salen-N}(\text{Et})_2)$, uma vez que que na presença do H_2O_2 , ele apresentou seis produtos diferentes, possivelmente em virtude da ação conjunta das espécies $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{OOH})$ e $\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})$: o comportamento mais fiel do P450.

Por fim, os ensaios oxidativos da simazina promovidos pelos catalisadores metalo(salen), bioinspirados no citocromo P450 demonstraram que os complexos metálicos testados, em especial o $\text{Ru}(\text{Salen-N}(\text{Et})_2)$ e $\text{Ru}(\text{Salen-MeCl})$ possuem um grande potencial em catálise desse herbicida. Tais resultados podem ser bastante valiosos em diversas áreas do conhecimento, dentre as quais é possível destacar a pesquisa e o desenvolvimento numerosos processos da Química Ambiental, bem como em auxiliar aspectos metabólicos de ensaios biológicos, ou qualquer outro ramo toxicológico de enorme interesse para a indústria farmacêutica.

6 REFERÊNCIAS

- ARANHA, P. E. et al. Synthesis, characterization, and spectroscopic studies of tetradentate Schiff base chromium(III) complexes. **Polyhedron**, [s. l.], v. 26, n. 7, p. 1373–1382, 2007.
- BARCHANSKA, H.; BARANOWSKA, I. Procedures for Analysis of Atrazine and Simazine in Environmental Matrices. **Reviews of Environmental Contamination and Toxicology**, [s. l.], v. 200, n. 10, p. 53–83, 2009.
- BENET-BUCHHOLZ, J. et al. Iron vs. ruthenium—a comparison of the stereoselectivity in catalytic olefin epoxidation. **Dalton Transactions**, [s. l.], p. 5910–5923, 2009.
- BILAL, M.; IQBAL, H. M. N. Chemical, physical, and biological coordination: An interplay between materials and enzymes as potential platforms for immobilization. **Coordination Chemistry Reviews**, [s. l.], v. 388, p. 1–23, 2019. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010854518305940>>
- BIRKMANN, B. et al. Synthesis of a nitro complex of Ru(II)(salen): Unexpected aromatic ring nitration by a nitrite salt. **Journal of Inorganic Biochemistry**, [s. l.], v. 103, n. 2, p. 237–242, 2009.
- BOLZON, L. B. et al. Apigenin-7-O-glucoside oxidation catalyzed by P450-bioinspired systems. **Journal of Inorganic Biochemistry**, [s. l.], v. 170, p. 117–124, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.02.016>>
- BOSNICH, B. An Interpretation of the Circular Dichroism and Electronic Spectra of Salicylaldimine Complexes of. **American Chemical Society**, [s. l.], v. 15, n. li, p. 627–632, 1968.
- BRASIL. Lei 7.802, de 11 de julho de 1989. Brasil, p. 1–7, 1989.
- BRESLOW, R. CENTENARYLECTURE Biomimetic Chemistry. **Chemical Society Reviews**, [s. l.], v. 1, p. 553–580, 1972.
- BREVINI, T. .; ZANETTO, S.; CILLO, F. Effects of Endocrine Disruptors on Developmental and Reproductive Functions. **Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 1–10, 2006.
- BULKO, T. V. et al. From electrochemistry to enzyme kinetics of cytochrome P450.

Biosensors and Bioelectronics, [s. l.], v. 121, p. 192–204, 2018.

CHEN, Y. et al. Development of a novel bio-organic fertilizer for the removal of atrazine in soil. **Journal of Environmental Management**, [s. l.], v. 233, n. August 2018, p. 553–560, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2018.12.086>>

CHENG, J. et al. Synthesis and photophysical properties of colorful salen-type schiff bases. **Journal of Physical Chemistry C**, [s. l.], v. 117, n. 32, p. 16552–16563, 2013.

CHEVRIER, C. et al. Urinary biomarkers of prenatal atrazine exposure and adverse birth outcomes in the pelagie birth cohort. **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], v. 119, n. 7, p. 1034–1041, 2011.

COOPER, D. Y. et al. Hemoprotein content and activity of solubilized steroid 11 β -hydroxylase preparations from adrenocortical mitochondria. **Life Sciences**, [s. l.], v. 4, n. 21, p. 2109–2114, 1965.

COZZI, P. G. Metal – Salen Schiff base complexes in catalysis : practical aspects. **Chemical Society Reviews**, [s. l.], v. 33, p. 410–421, 2004.

DAVID, L. N.; M. COX MICHAEL. **Lehninger Principal of Biochemistry**. 4^a ed. [s.l: s.n.].

DENISOV, I. G. et al. Structure and Chemistry of Cytochrome P450. **American Chemical Society**, [s. l.], v. 105, n. 6, p. 2253–2277, 2005.

EABORN, C. **Purification of Laboratory Chemicals**. 8^a ed. Australia: 2016, 1981. v. 213

ERXLEBEN, A. Transition metal salen complexes in bioinorganic and medicinal chemistry. **Inorganica Chimica Acta**, [s. l.], v. 472, p. 40–57, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.06.060>>

FAO. **The State of Agricultural Commodity Markets: Agricultural Trade, Climate Change and Food Security**. Rome.

GOSSER, D. **Cyclic Voltammetry, simulation and analysis of reaction mechanisms**. 1^a ed. [s.l.] : Wiley-VCH, 1993.

GREENWOOD, N. N.; EARNSHAW, A. **Chemistry of elements**. 2^a ed. [s.l.] : Butterworth-Heinemann, 1997.

GUNTER, M.; TUNER, P. Metalloporphyrins as models for the cytochromes P-450. **Coordination Chemistry Reviews**, [s. l.], v. 108, p. 115–161, 1991.

HAYAISHI, O. et al. Mechanism of the pyrocatechase reaction. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 77, n. 19, p. 5126–5127, 1955.

HOARAU, M. et al. Coordination complexes and biomolecules: A wise wedding for catalysis upgrade. **Coordination Chemistry Reviews**, [s. l.], v. 308, p. 445–459, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2015.05.011>>

ISHIZUKA, T.; KOTANI, H.; KOJIMA, T. Characteristics and reactivity of ruthenium–oxo complexes. **Dalton Transactions**, [s. l.], v. 45, p. 16727–16750, 2016.

KELLER, M. A.; PIEDRAFITA, G.; RALSER, M. The widespread role of non-enzymatic reactions in cellular metabolism. **Current Opinion in Biotechnology**, [s. l.], v. 34, p. 153–161, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2014.12.020>>

KNÖR, G. The concept of photochemical enzyme models – State of the art. **Coordination Chemistry Reviews**, [s. l.], v. 325, p. 102–115, 2016.

LI, L. et al. Occurrence, distribution and ecological risk assessment of the herbicide simazine: A case study. **Chemosphere**, [s. l.], v. 204, p. 442–449, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.04.009>>

LIU, W. et al. Ferrous ions promoted aerobic simazine degradation with Fe@Fe₂O₃ core-shell nanowires. **Applied Catalysis B: Environmental**, [s. l.], v. 150–151, p. 1–11, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.apcatb.2013.11.034>>

LOHMANN, W.; KARST, U. Biomimetic modeling of oxidative drug metabolism. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, [s. l.], v. 391, n. 1, p. 79–96, 2008.

MANSUY, D. A brief history of the contribution of metalloporphyrin models to cytochrome P450 chemistry and oxidation catalysis. [s. l.], v. 10, p. 392–413, 2007.

MASON, H. .; FOWLKS, W. .; PETERSON, E. Oxygen transfer and electron transport by the phenolase complex. **American Chemical Society**, [s. l.], v. 77, n. 3, p. 2914–2915, 1955.

MEHANDIA, S. et al. Catalase enzyme: Application in bioremediation and food industry. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, [s. l.], v. 16, p. 192–199,

2018.

MISHRA, A. K.; MISHRA, L. **Ruthenium Chemistry**. 1^a ed. Singapore: Pan Stanford, 2018.

MONTELLANO, P. **Cytochrome P450**. 4^a ed. San Francisco: Springer, 2015.

MOYER, B.; MEYER, T. Oxobis(2,2'-bipyridine)pyridineruthenium(IV) ion, [(bpy)₂(py)Ru:O]₂⁺. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 100, p. 3601–3603, 1978.

MURAHASHI, S. I.; ZHANG, D. Ruthenium catalyzed biomimetic oxidation in organic synthesis inspired by cytochrome P-450. **Chemical Society Reviews**, [s. l.], v. 37, n. 8, p. 1490–1501, 2008.

MURRAY, K. S.; VAN DEN BERGEN, M. A. A.; WEST, B. O. Ruthenium complexes with a tetradentate salicylaldehyde schiff base. **Australian Journal of Chemistry**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 203–207, 1978.

NELSON, D. Cytochrome P450: Structure, mechanism and biochemistry (2nd edn). **American Chemical Society**, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 174, 2005.

PARK, S. et al. Impaired development of female mouse offspring maternally exposed to simazine. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 845–851, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2014.10.008>>

PAWAL, S. B.; LOLAGE, S. R.; CHAVAN, S. S. Coordination-organometallic hybrid materials based on the trinuclear M(II)-Ru(II) (M=Ni and Zn) complexes: Synthesis, structural characterization, luminescence and electrochemical properties. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], v. 1154, p. 131–139, 2018.

PESSOA, J. C.; CORREIA, I. Salen vs . salen metal complexes in catalysis and medicinal applications : Virtues and pitfalls. **Coordination Chemistry Reviews**, [s. l.], v. 388, p. 227–247, 2019.

PHUNG, Q. M.; PIERLOOT, K. Low-Lying Electromeric States in Chloro-Ligated Iron(IV)-Oxo Porphyrin as a Model for Compound I, Studied with Second-Order Perturbation Theory Based on Density Matrix Renormalization Group. **Journal of Chemical Theory and Computation**, [s. l.], v. 15, n. Iv, p. 3033–3043, 2019.

PITCHKOV, V. N. The Discovery of Ruthenium, “I Named the New Body, In Honour of my Motherland”. **Platinum Metals Review**, [s. l.], v. 40, n. 4, p. 181–188, 1996.

QI, B. et al. Catalytic epoxidation of alkenes with 30% H₂O₂ over Mn²⁺-exchanged zeolites. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, [s. l.], v. 322, n. 1–2, p. 73–79, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.molcata.2010.02.019>>

RANI-BEERAM, S. et al. A fluorinated ruthenium porphyrin as a potential photodynamic therapy agent: Synthesis, characterization, DNA binding, and melanoma cell studies. **Inorganic Chemistry**, [s. l.], v. 47, n. 23, p. 11278–11283, 2008.

REBELO, S. L. H. et al. Mechanistic studies on metalloporphyrin epoxidation reactions with hydrogen peroxide: evidence for two active oxidative species. **Journal of Catalysis**, [s. l.], v. 234, p. 76–87, 2005.

SANTOS, J. S. Dos et al. Biomimetic simazine oxidation catalyzed by metalloporphyrins. **Applied Catalysis A: General**, [s. l.], v. 408, n. 1–2, p. 163–170, 2011.

SANTOS, J. S. **Metaloporfirinas como modelos biomiméticos do citocromo P450 na oxidação do herbicida simazina**. 2012. Universidade de São Paulo, [s. l.], 2012.

SHARMA, S. P.; HINES, L. L. Oxidation of Ruthenium. **IEEE Transactions on Components, Hybrids, and Manufacturing Technology**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 89–92, 1983.

SHELDON, R. A. **Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compound**. 1^a ed. new york: Academic Press, 1981.

SHRIVER, D.; ATKINS, P. **Inorganic Chemistry**. new york, v. 5, p. 900, 2009.

SILVER, M. K. et al. Prenatal exposure to the herbicide 2,4-D is associated with deficits in auditory processing during infancy. **Environmental Research**, [s. l.], v. 172, n. March, p. 486–494, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.02.046>>

VALENTE, A. et al. First polymer “ruthenium-cyclopentadienyl” complex as potential anticancer agent. **Journal of inorganic biochemistry**, [s. l.], v. 127, p. 79–81, 2013.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896008>>

VASCONCELOS, Y. Agrotóxicos na berlinda. **Revista FAPESP**, [s. l.], v. 271, p. 18–27, 2018. Disponível em: <http://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2018/09/018-027_CAPA-Agrotóxicos_271.pdf>

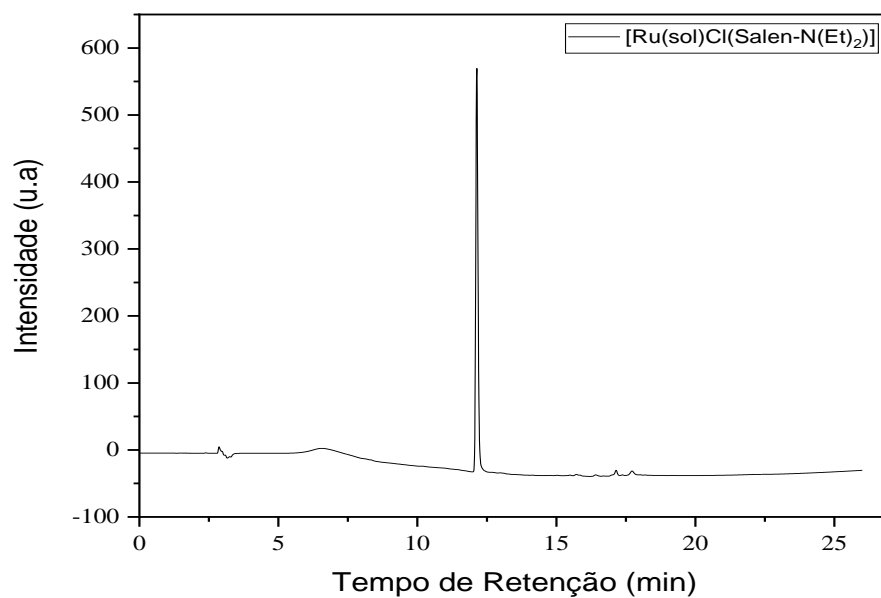
YAN, X. et al. Catalytic activity of biomimetic model of cytochrome P450 in oxidation of dopamine. **Talanta**, [s. l.], v. 179, n. November 2017, p. 401–408, 2018.

7 ANEXO

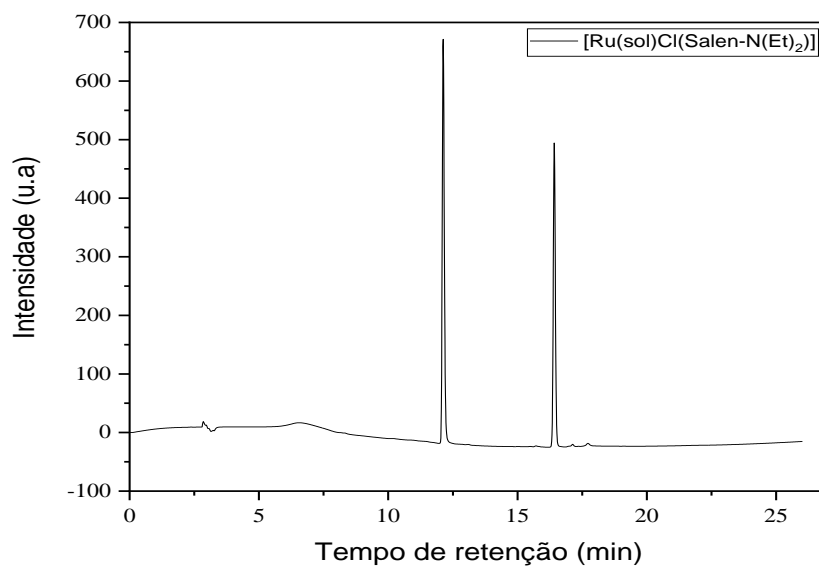
7.1 CROMATOGRAMAS COMPLEXOS DE RUTÊNIO

Os cromatogramas obtidos para as reações de oxidação da simazina utilizando como catalisador os complexos de $[\text{Ru}(\text{Salen-NEt}_2)]$ na presença H_2O_2 , PhIO e NaClO estão apresentados abaixo.

a) Na presença de peróxido



b) Na presença de PhIO



c) Na presença de NaClO

