



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

JULIANA GUERREIRO CEZAR

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE RUTÊNIO E COBALTO
COM AMINAS CÍCLICAS ALIFÁTICAS:**
ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM METIONINA E DNA

Salvador

2021

JULIANA GUERREIRO CEZAR

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE RUTÊNIO E COBALTO
COM AMINAS CÍCLICAS ALIFÁTICAS:
ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM METIONINA E DNA**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química,
Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, como
requisito para obtenção do doutorado em Química.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Malta dos Santos

Coorientador: Prof. Dr. Kleber Queiroz Ferreira

Salvador

2021



TERMO DE APROVAÇÃO

JULIANA GUERREIRO CEZAR

“SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE RUTÊNIO E COBALTO COM AMINAS CÍCLICAS ALIFÁTICAS: ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM BASES NITROGENADAS E DNA”

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor(a) em Química, Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Marcos Malta dos Santos Marcos Malta
Doutorado em Química, Universidade de São Paulo (USP)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Kleber Queiroz Ferreira Kleber Queiroz Ferreira
Doutorado em Química, Universidade de São Paulo (USP)
Universidade Federal da Bahia

Prof^a. Dr^a. Soraia Teixeira Brandão Soraia T. Brandão
Doutorado em Engenharia Química, Università degli Studi di Milano, Itália
Universidade Federal da Bahia

Prof^a. Dr^a. Luiza Amim Mercante Luiza Amim Mercante
Doutorado em Química, Universidade Federal Fluminense (UFF)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Carlos Daniel Silva da Silva Carlos Daniel Silva da Silva
Doutorado Química Inorgânica, Universidade Federal do Ceará (UFC)
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Bahia

Prof^a. Dr^a. Rosenira Serpa da Cruz Rosenira
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Universidade Estadual de Santa Cruz

Salvador, 06 de agosto de 2021.



Emitido em 06/08/2021

TERMO DE AVALIAÇÃO Nº 44/2021 - IQUI (12.01.15)

(Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO)

(Assinado eletronicamente em 30/09/2021 10:48)

LUCIANA SANTOS DA SILVA

ASSISTENTE EM
ADMINISTRACAO

2048239

Para verificar a autenticidade deste documento entre em <https://sipac.ufba.br/documentos/> informando seu número: **44**, ano: **2021**, tipo: **TERMO DE AVALIAÇÃO**, data de emissão: **30/09/2021** e o código de verificação: **043e29e61c**

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de Ciências e Tecnologias Prof. Omar Catunda, SIBI - UFBA.

C418 Cezar, Juliana Guerreiro

Síntese e caracterização de complexos de rutênio e cobalto com aminas cíclicas alifáticas: reatividade e estudos de interação com metionina e DNA/ Juliana Guerreiro Cezar. – Salvador, 2021.

226 f.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Malta dos Santos

Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia.
Instituto de Química, 2021.

1. DNA. 2. Química Inorgânica. 3. Metionina. 4. Rutênio. I. Santos, Marcos Malta dos. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 546

AGRADECIMENTOS

À CIÊNCIA

Em tempos em que a ciência e o conhecimento científico vêm sendo tão depreciados, eu, enquanto cientista, pesquisadora de conteúdos que servem de base para aplicação em novas tecnologias, e enquanto beneficiada pela mesma, ressalto minha gratidão. Graças ao desenvolvimento das ciências foi possível restaurar a minha saúde e, conseqüentemente, finalizar este trabalho de tese. Através da ciência, a vacinação contra a covid-19 traz esperança à humanidade. Por isso, concordo com Stephen Hawking quando disse que “A ciência não é somente um discípulo da razão, mas também do romance e da paixão”.

E assim, sigo com a certeza de que valorizar as Universidades e a pesquisa científica (básica e aplicada) é fundamental para o desenvolvimento da sociedade.

À minha amada mãe, Silede Guerreiro

Por todo amor e incessante cuidado. Por tirar força do sobrenome e, mesmo com um nó no peito, manter-se firme e com a certeza de dias melhores.

Ao meu querido orientador, professor Kleber Queiroz Ferreira, e à minha mãe acadêmica, professora Zênis Novais, pela contribuição para a minha formação, me proporcionando um conhecimento teórico-científico imensurável. Sou extremamente grata pelos ensinamentos, dedicação e pela oportunidade singular de trabalhar sob a orientação e supervisão de pessoas tão competentes e queridas.

Ao professor Marcos Malta, que me “adotou” como orientanda, viabilizando meu doutoramento na instituição.

Aos professores Adelaide Viveiros, Hélio Pimentel e José Petronílio, por todo conhecimento compartilhado. Agradeço também pela amizade, carinho e direcionamentos.

Ao querido professor e amigo Hélio Pimentel, agradeço também pelas importantes contribuições na formatação desta tese.

Ao professor José Roque pela amizade e por, gentilmente, compartilhar o laboratório onde foi desenvolvida parte da pesquisa.

Ao professor Manuel Martínez López, pela realização dos experimentos de RMN e pelos projetos em parceria.

À minha família (minha mãe, minha irmã, meu cunhado, meu pingo de gente e meu padrasto) e meus queridos amigos, que foram, são e sempre serão a minha sustentação.

À toda equipe (médica e funcionários) que cuidou da minha saúde com dedicação e competência.

A CAPES pelo auxílio financeiro.

E a todos que contribuíram, direta ou indiretamente, para que eu pudesse desenvolver este trabalho.

“Eu sou aquela mulher a quem o tempo muito ensinou. Ensinou a amar a vida e não desistir da luta, recomeçar na derrota, renunciar a palavras e pensamentos negativos. Acreditar nos valores humanos e ser otimista. ”

(Cora Coralina)

CEZAR, Juliana Guerreiro. Síntese e caracterização de complexos de rutênio e cobalto com aminas cíclicas alifáticas: estudos de interação com metionina e DNA. 226 fl. il. 2021. Tese (Doutorado) – Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2021.

RESUMO

Esta tese trata de uma investigação das interações de complexos de Ru e Co com biomoléculas, como bases nitrogenadas e DNA, visando o desenvolvimento de metalofármacos, empregando como co-ligantes macrociclos e óxido nítrico. Os complexos inéditos sintetizados foram: *cis*-[Ru(dms_o)₂(Et-cyclen)]Cl, [Co(Met)L(mac)]ⁿ⁺, *cis*-[Ru(Met)₂(mac)]⁺ e [Ru(NO)(Met)(mac)]²⁺ (em que Et=etil mac=macrocilo e Met=metionina). Análise dos espectros vibracionais mostraram a presença bandas características dos ligantes metionina e macrociclo (cyclam/cyclen/R-cyclen), assim como permitiu atribuir o modo de coordenação monodentado para a ligação entre o grupo carboxílico do aminoácido e o centro metálico. Para os nitrosilo complexos, destaca-se também a identificação de banda característica de NO na forma de NO⁺. Os espectros eletrônicos dos complexos de M(III) apresentaram bandas associadas a transições d-d e/ou TCML e, para os complexos de Ru(II) de TCML. Estudos eletroquímicos permitiram avaliar os processos redox centrados no centro metálico, com indício de reação acoplada com formação de aquacomplexo, além de investigar, qualitativamente, a liberação de metionina (ou DMSO, para o complexo com cyclen substituído), quando submetidos a estímulo eletroquímico. Dados cinéticos preliminares de reatividade ratificam a aquação com liberação de cloreto e DMSO nos complexos *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl e *cis*-[Ru(dms_o)₂(Et-cyclen)]Cl, respectivamente, e comprovam a entrada de aminoácido ao passo que molécula de água sai da esfera de coordenação do Co(III). Os estudos de interação dos cloro complexos com DNA foram suficientes para sugerir que os referidos complexos interagem com o DNA. Dados de RMN ¹H, em conjunto com as análises espectroscópicas e eletroanalíticas, confirmam as estruturas propostas para os complexos inéditos. Portanto, os resultados obtidos sustentam a formulação dos complexos inéditos sintetizados, bem como sugerem a interação dos respectivos cloro complexos com DNA.

Palavras-chaves: Interação com DNA. Tetraazamacrocíclicos. Metionina.

CEZAR, Juliana Guerreiro. Synthesis and characterization of ruthenium and cobalt complexes with aliphatic cyclic amines: reactivity and interaction studies with methionine and DNA. 226 f. il. 2021. Thesis (Doctorate) - Institute of Chemistry, Federal University of Bahia, Salvador, 2021.

ABSTRACT

This thesis is an investigation of the interactions of Ru and Co complexes with biomolecules, such as nitrogenous bases and DNA, aiming at the development of metal-pharmaceuticals, using as co-ligands macrocycles and nitric oxide. The unpublished complexes synthesized were: *cis*-[Ru(dmsO)₂(Et-cyclen)]Cl, [Co(Met)L(mac)]ⁿ⁺, *cis*-[Ru(Met)₂(mac)]⁺ and [Ru(NO)(Met)(mac)]²⁺ (with Et=ethyl, mac=macrocycle and Met=methionine). Analysis of the vibrational spectra showed the appearance of bands characteristic of the methionine and macrocyclic ligands (cyclam / cyclen/ Et-cyclen), as well as allowed to assign the assignment of the monodentate coordination mode for the bond between the carboxylic group of the amino acid and the metal center. For complex nitrosyls, the identification of a characteristic band of NO in the form of NO⁺ is also noteworthy. The electron spectra of M(III) complexes presented bands associated with d-d and/or MLCT transitions and, for the Ru(II) complexes of LMCT. Electrochemical studies allowed evaluating the redox processes centered on the metallic center, with evidence of a coupled reaction with the formation of an aquacomplex, in addition to qualitatively investigating the release of methionine (or DMSO, for the complex with substituted cyclen), when submitted to electrochemical stimulation. Preliminary kinetic reactivity data confirm the aquation with release of chloride and DMSO in the complexes *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl and *cis*-[Ru(dmsO)₂(Et-cyclen)]Cl, respectively, and confirm the entry of amino acid while the water molecule leaves the Co(III) coordination sphere. Interaction studies of chlorocomplexes with DNA were sufficient to suggest that these complexes interact with DNA. ¹H NMR data, together with spectroscopic and electroanalytical analysis, confirm the proposed structures for the new complexes. Therefore, the results obtained support the formulation of the new synthesized complexes, as well as suggest the interaction of the respective chlorocomplexes with DNA.

Keywords: DNA interaction. Tetraazamacrocycles. Methionine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura dos compostos NAMI e NAMI-A.	35
Figura 2 - Estrutura da coenzima B12.	39
Figura 3 - Estrutura de ligantes macrocíclicos e derivados.	42
Figura 4 - Representação da equação da reação global da biossíntese de óxido nítrico catalisada pela enzima NOS	46
Figura 5 - Mecanismo de conversão da L-arginina em hidróxi-arginina.	47
Figura 6 - Mecanismo de conversão da hidróxi-arginina em L-citrulina e óxido nítrico.....	48
Figura 7 - Representação das estruturas do trinitrato de glicerina (a) e nitroprussiato de sódio (b).	50
Figura 8 - Representação da estrutura de Lewis para $[\text{NO}]^n$, $n=0,-1,+1$	52
Figura 9 - Diagrama de orbitais moleculares do óxido nítrico.....	53
Figura 10 - Esquema dos orbitais moleculares envolvidos na ligação M-NO (M=metal).	54
Figura 11 - Representação do formato dos orbitais “s” (esférico), “p”(forma de halteres) e “d” (tetralobular).	57
Figura 12 - Modos de coordenação do NO ao centro metálico.	58
Figura 13 - Representação estrutural do DNA.....	61
Figura 14 - Representação dos modos de interação de compostos químicos com DNA.....	62
Figura 15 - Representação da estrutura geral dos aminoácidos em pH básico.	64
Figura 16 - Representação estrutural do aminoácido metionina em pH neutro.....	65
Figura 17 - Representação do equilíbrio existente entre as três formas carregadas do aminoácido metionina.	66
Figura 18 - Esquema de célula eletroquímica contendo 3 eletrodos: eletrodo de referência, eletrodo de trabalho e eletrodo auxiliar.	70
Figura 19 - Frações coletadas após purificação do composto <i>cis</i> - $[\text{CoCl}_2(\text{cyclen})]^+$ por cromatografia em coluna usando resina de troca iônica.	75
Figura 20 - Espectro vibracional do cyclen em pastilha KBr.	108
Figura 21 - Espectro vibracional do cyclam em pastilha de KBr.....	108
Figura 22 - Espectro vibracional da Metionina em pastilha de KBr (a) e espectro ampliado na região de $1900\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ (b).....	109

Figura 23 - Espectro vibracional do Nujol.....	110
Figura 24 - Espectro vibracional do $cis-[Ru(dmsO)_2(R-cyclen)]^{2+}$ em pastilha de KBr.....	112
Figura 25 – Espectro vibracional do $trans-[Co(Met)(OH_2)(cyclam)]^{2+}$ em pastilha de KBr (a) e espectro ampliado na região de $1900-450\text{ cm}^{-1}$ (b).....	114
Figura 26 - Espectro vibracional do $trans-[Co(Met)(OH_2)(cyclam)]^{2+}$ em filme sobre janela de KBr.....	115
Figura 27 - Espectro vibracional do $cis-[Ru(Met)_2(imcyclen)]^+$ em pastilha de KBr.....	115
Figura 28 - Espectro vibracional do $cis-[Ru(Met)_2(imcyclen)]^+$ em emulsão de nujol, sobre janela de KBr.....	116
Figura 29 - Espectro vibracional do $cis-[Ru(Met)_2(cyclam)]^+$ em pastilha de KBr (a). Ampliado na região de $1800-1000$ (b).....	117
Figura 30 - Espectro vibracional do $cis-[Ru(NO)(Met)(cyclen)]^{2+}$ em pastilha de KBr.....	11
8	
Figura 31 - Espectro vibracional do $trans-[Ru(NO)(Met)(cyclam)]^{2+}$ em pastilha de KBr (a). Ampliado na região de $1800-400$ (b).....	120
Figura 32 – Espectro eletrônico da metionina em água ($C = 10^{-3}\text{ mol.L}^{-1}$).....	126
Figura 33 – Espectro eletrônico do $CoCl_2.nH_2O$ em metanol ($C = 10^{-2}\text{ mol.L}^{-1}$).	127
Figura 34 – Espectro eletrônico do complexo $trans-[CoCl_2(cyclam)]Cl$ em metanol, ($C= 10^{-4}\text{ mol.L}^{-1}$ (a)) e ($C= 10^{-3}\text{ mol.L}^{-1}$ (b), ampliado na região de $400-800\text{ nm}$).....	127
Figura 35 – Espectro eletrônico do complexo $trans-[Co(OH_2)_2(cyclam)]^{3+}$ em água (Cestimada= $8,1.10^{-3}\text{ mol.L}^{-1}$), ampliado na região de $400-800\text{ nm}$ (a) e Cestimada= $7,3.10^{-5}\text{ mol.L}^{-1}$ (b).....	128
Figura 36 - Espectro eletrônico do complexo $trans-[Co(Met)(OH_2)(cyclam)]^{2+}$ em metanol, ($C= 10^{-4}\text{ mol.L}^{-1}$ (a)) e ($C= 10^{-2}\text{ mol.L}^{-1}$ (b), ampliado na região de $400-800\text{ nm}$).....	129
Figura 37 – Espectro eletrônico do complexo $cis-[CoCl_2(cyclen)]Cl$ em metanol ($C=10^{-2}\text{ mol.L}^{-1}$).....	129
Figura 38 - Espectro eletrônico do complexo $cis-[Co(Met)_xL(cyclen)]^{n+}$ (L: Met ou H_2O) em metanol, ($C= 10^{-4}\text{ mol.L}^{-1}$ e ($C= 10^{-2}\text{ mol.L}^{-1}$).....	131
Figura 39 – Espectro eletrônico do complexo $cis-[RuCl_2(cyclen)]^+$ em HCl $6,0\text{ mol.L}^{-1}$ ($C=2,3 \times 10^{-4}\text{ mol.L}^{-1}$).	131

Figura 40 - Espectro eletrônico do complexo <i>cis</i> -[Ru(dms _o) ₂ (R-cyclen)] ²⁺ em HCl 6,0 mol.L ⁻¹ (C=10 ⁻³ mol.L ⁻¹).	132
Figura 41 - Espectro eletrônico do complexo <i>cis</i> -[Ru(dms _o) ₂ (R-cyclen)] ²⁺ em água (C=10 ⁻³ mol.L ⁻¹).	135
Figura 42 - Espectro eletrônico do complexo <i>cis</i> -[RuCl ₂ (cyclam)] ⁺ em HCl 6,0 mol.L ⁻¹ (C=10 ⁻⁴ mol.L ⁻¹).	136
Figura 43 - Espectro eletrônico do complexo <i>cis</i> -[Ru(Met) ₂ (imcyc _l en)] ⁺ em HCl 6,0 mol.L ⁻¹ (C=10 ⁻⁴ mol.L ⁻¹).	133
Figura 44 – (a) Espectro eletrônico do complexo <i>cis</i> -[Ru(NO)(Met)(cyclen)] ²⁺ em HCl 1,0 mol.L ⁻¹ (C=2,3 x10 ⁻⁴ mol.L ⁻¹) e (b) diluído (C=6,9 x10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹).	136
Figura 45 - Espectro eletrônico do complexo <i>trans</i> -[Ru(NO)(Met)(cyclam)] ²⁺ em HCl 1,0 mol.L ⁻¹ (C=2,3 x10 ⁻⁴ mol.L ⁻¹).....	137
Figura 46 - VDP da metionina (C = 6,70 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), usando solução de HCl/KCl pH 1,0 (0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de 1,0 a -0,7 V vs Ag/AgCl. V = 50 mV.s ⁻¹	140
Figura 47 - VDP do CoCl ₂ .6H ₂ O (C = 4,20 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), usando solução de HCl/KCl pH 1,0 (0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de 1,0 a -0,7 V vs Ag/AgCl. V = 50 mV.s ⁻¹	140
Figura 48 - VDP do <i>cis</i> -[CoCl ₂ (cyclen)](Cl) (C = 1,00 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), usando solução de HTFA/TFA ⁻ (pH 1,0; 0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹	142
Figura 49 – (a)VDP do <i>cis</i> -[CoCl ₂ (cyclen)](Cl) (C = 1,00 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), usando solução de HTFA/TFA ⁻ (pH 1,0; 0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Varredura temporariamente paralisada em -800 mV. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹ . (b) Ampliado curva com menos tempo de potencial aplicado (Eap durante 1 min).	143
Figura 50 - VDP do <i>cis</i> -[Co(OH ₂)X(cyclen)](TFA) ₂ (X: Cl ⁻ ou TFA ⁻) (C = 1,00 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), usando solução de HTFA/TFA ⁻ pH 1,0 (0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte, Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹	147
Figura 51 - VDP do <i>cis</i> -[Co(OH ₂)X(cyclen)](TFA) ₃ (X: Cl ⁻ ou TFA ⁻) (C = 1,00 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), usando solução de HTFA/TFA ⁻ (pH 1,0; 0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Varredura temporariamente paralisada em -800 mV. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹	147

Figura 52 - VC do <i>cis</i> -[Co(Met) ₂ (cyclen)](TFA) (C = 1,00 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), curvas de 1 a 4 ciclos, usando solução de HTFA/TFA ⁻ (pH 1,0; 0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura no intervalo de -800 a +800mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹ .	150
Figura 53 - VC do <i>cis</i> -[Co(Met) ₂ (cyclen)](TFA) (C = 1,00 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), curvas de 1 e 2 ciclos, varredura temporariamente paralisada em -700 mV, usando solução de HTFA/TFA ⁻ (pH 1,0; 0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura intervalo de -800 a +800mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹ .	151
Figura 54 - VDP do <i>cis</i> -[Co(Met) ₂ (cyclen)](TFA) (C = 1,00 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), usando solução de HTFA/TFA ⁻ (pH 1,0; 0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹ .	152
Figura 55 - VDP do <i>cis</i> -[Co(Met) ₂ (cyclen)](TFA) (C = 1,00 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), curvas anódicas, usando solução de HTFA/TFA ⁻ (pH 1,0; 0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Varredura após o preparo e 24h após o preparo da solução eletrolítica (a). Ampliado (b). Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹ .	154
Figura 56 - VDP do <i>cis</i> -[Co(Met) ₂ (cyclen)](TFA) (C = 1,00 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), curvas anódicas, varredura temporariamente paralisada em -700 mV, usando solução de HTFA/TFA ⁻ (pH 1,0; 0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹ .	155
Figura 57 - VDP do <i>cis</i> -[Co(Met) ₂ (cyclen)](TFA) (C = 1,00 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), curvas catódicas, varredura temporariamente paralisada em -700 mV, usando solução de HTFA/TFA ⁻ (pH 1,0; 0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹ .	155
Figura 58 - VC do <i>trans</i> -[CoCl ₂ (cyclam)]Cl (C = 4,20 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), usando solução de HTFA/TFA ⁻ (pH 1,0; 0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura intervalo de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl, 4 ciclos. V = 100.0 mV.s ⁻¹ .	159
Figura 59 - VDP do <i>trans</i> -[CoCl ₂ (cyclam)]Cl (C = 4,20 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), usando solução de HTFA/TFA ⁻ pH 1,0 (0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹ .	160
Figura 60 - VDP do <i>trans</i> -[CoCl ₂ (cyclam)]Cl (C = 4,20 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), curvas anódicas, varredura temporariamente paralisada em -800 mV, usando solução de HTFA/TFA ⁻ pH 1,0 (0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹ .	162
Figura 61 - VDP do <i>trans</i> -[CoCl ₂ (cyclam)]Cl (C = 4,20 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), curvas catódicas, varredura temporariamente paralisada em -800 mV, usando solução de	

HTFA/TFA ⁻ pH 1,0 (0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹	162
Figura 62 - VDP do <i>trans</i> -[CoCl ₂ (cyclam)]Cl (C = 4,20 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), eletrólise, aplicando potencial em -800 mV, usando solução de HTFA/TFA ⁻ pH 1,0 (0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹	164
Figura 63 - VDP do <i>trans</i> -[Co(TFA)X(cyclam)]TFA (X: Cl ⁻ ou TFA) (C = 4,20 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), usando solução de HTFA/TFA ⁻ pH 1,0 (0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹	165
Figura 64 - VDP do <i>trans</i> -[Co(TFA)X((cyclam))](TFA) (X:TFA ⁻ ou Cl ⁻) (C = 4,20 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), eletrólise, aplicando potencial em -800 mV, usando solução de HTFA/TFA ⁻ pH 1,0 (0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹	167
Figura 65 - VDP do <i>trans</i> -[Co(Met)(OH ₂)(cyclam)](TFA) ₂ (C = 1,16 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), usando solução de HTFA/TFA ⁻ pH 1,0 (0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹	168
Figura 66 - VDP do <i>trans</i> -[Co(Met)(OH ₂)(cyclam)](TFA) ₂ (C = 1,16 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), varredura temporariamente paralisada em -800 mV, usando solução de HTFA/TFA ⁻ pH 1,0 (0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹	169
Figura 67 - VDP do <i>trans</i> -[Co(Met)(OH ₂)(cyclam)](TFA) ₂ (C = 1,16 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), eletrólise, aplicando potencial em -800 mV, usando solução de HTFA/TFA ⁻ pH 1,0 (0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹	169
Figura 68 - VC do <i>cis</i> -[RuCl ₂ (cyclen)]Cl (C = 1,00 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), usando solução de HCl/KCl ⁻ pH 1,0 (0,5; 0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de 0 a -100 e 100 a 0 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹	173
Figura 69 - VDP do <i>cis</i> -[RuCl ₂ (cyclen)]Cl (C = 1,00 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), usando solução de HCl/KCl ⁻ pH 1,0 (0,5; 0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -500 a 500 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹	173
Figura 70 - VDP do <i>cis</i> -[RuCl ₂ (cyclen)]Cl (C = 1,00 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), aplicando potencial em -500 mV usando solução de HCl/KCl ⁻ pH 1,0 (0,5; 0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -500 a 500 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹	175

Figura 71 - VDP do <i>cis</i> -[RuCl ₂ (cyclen)]Cl (C = 1,00 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹) saturado com KCl (a), e aplicando potencial em -500 mV e (b) usando solução de HCl/KCl ⁻ pH 1,0 (0,5; 0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -500 a 500 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹	176
Figura 72 - VDP do <i>cis</i> -[Ru(Met) ₂ (cyclen)](PF ₆) (C = 8,47 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), usando solução de HCl/KCl ⁻ pH 1,0 (0,5; 0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -600 a 980 mV vs Ag/AgCl. V = 50.0 mV.s ⁻¹	177
Figura 73 - VDP do <i>cis</i> -[Ru(Met) ₂ (cyclen)](PF ₆) (C = 8,47 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), aplicando potencial em -400 mV, usando solução de HCl/KCl ⁻ pH 1,0 (0,5; 0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -600 a 980 mV vs Ag/AgCl. V = 50.0 mV.s ⁻¹ (curvas anódicas).....	179
Figura 74 - VDP do <i>cis</i> -[Ru(Met) ₂ (cyclen)](PF ₆) (C = 8,47 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), aplicando potencial em -400 mV, usando solução de HCl/KCl ⁻ pH 1,0 (0,5; 0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -600 a 980 mV vs Ag/AgCl. V = 50.0 mV.s ⁻¹ (curvas catódicas).....	180
Figura 75 - VDP do <i>cis</i> -[Ru(dmsO) ₂ (R-cyclen)]Cl ₂ (C = 3,30 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), usando solução de HCl/KCl ⁻ pH 1,0 (0,5; 0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -600 a 1400 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹	183
Figura 76 - VDP do <i>cis</i> -[Ru(dmsO) ₂ (R-cyclen)]Cl ₂ (C = 3,30 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), aplicando potencial em 100 e 1400 mV, usando solução de HCl/KCl ⁻ pH 1,0 (0,5/ 0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de 100 a 1400 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV.s ⁻¹	185
Figura 77 – (a) Alteração espectral de 4,9x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ do <i>trans</i> -[CoCl ₂ (cyclam)]Cl em solução tampão BR (pH 7,65 a 25 °C). (b) Ampliado de 450 a 700 nm.	188
Figura 78 – Espectro eletrônico do <i>trans</i> -[CoCl ₂ (cyclam)]Cl em solução tampão BR (pH 7,65 a 25 °C), C=4,9x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ , registrado 19h após preparo da solução. .	189
Figura 79 - curva cinética para aquação do cloreto em <i>trans</i> -[Co ^{III} Cl ₂ (cyclam)] ⁺ para o comprimento de onda λ ₂ = 548 nm (a). Inserido: curva cinética para equação de pseudo primeira ordem (b).....	191
Figura 80 – Espectros eletrônicos do <i>trans</i> -[CoCl ₂ (cyclam)]Cl (C = 4,20 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), em solução de HTFA/TFA ⁻ pH 1,0 (0,1 mol.L ⁻¹), antes (curva preta) e após aplicar potencial (curva vermelha), E _{ap} =-800 mV.	192
Figura 81 – (a) Alterações sucessivas no espectro eletrônico do <i>trans</i> -[CoCl ₂ (cyclam)] ⁺ em tampão BR (0,13 mol.L ⁻¹ , pH 7,65 a 25 °C) após adição de	

metionina em tampão BR e gotas de NaOH 3,0 mol.L ⁻¹ (0,32 mol.L ⁻¹) em diferentes tempos. (b) Ampliado.	193
Figura 82 - Alteração espectral do <i>cis</i> -[Ru(dms _o) ₂ (R-cyclen)]Cl (1,6x10 ⁻³ mol.L ⁻¹) em solução tampão BR (pH 7,1; 10 ⁻³ mol.L ⁻¹ a 25 °C).	195
Figura 83 - curva cinética para aquação do cloreto em <i>cis</i> -[Ru(dms _o) ₂ (R-cyclen)]Cl ₂ para o comprimento de onda λ ₂ = 548 nm, para reação de pseudo primeira ordem.	196
Figura 84 - Espectro RMN de ¹ H do <i>cis</i> -[Co(Met) ₂ (cyclen)](TFA) em D ₂ O.	92
Figura 85 - Espectro RMN de ¹ H do <i>trans</i> -[Co(Met)(OH ₂)(cyclam)](TFA) ₂ em D ₂ O.	93
Figura 86 - Espectro RMN de ¹ H do <i>cis</i> -[Ru(NO)(Met)(cyclen)](PF ₆) ₂ em D ₂ O.	94
Figura 87 - Espectro RMN de ¹ H do <i>trans</i> -[Ru(NO)(Met)(cyclam)](PF ₆) ₂ em D ₂ O.	95
Figura 88 - Representação da estrutura em linhas proposta para o <i>cis</i> -[Co(Met) ₂ (cyclen)](TFA).	96
Figura 89 - Representação da estrutura em 3D proposta para o <i>cis</i> -[Co(Met) ₂ (cyclen)](TFA).	96
Figura 90 - Representação da estrutura em linhas proposta para o <i>trans</i> -[Co(Met)(OH ₂)(cyclam)](TFA) ₂	97
Figura 91 - Representação da estrutura em 3D proposta para o <i>trans</i> -[Co(Met)(OH ₂)(cyclam)](TFA) ₂	97
Figura 92 - Representação da estrutura em linhas proposta para o <i>cis</i> -[Ru(NO)(Met)(cyclen)](PF ₆) ₂	98
Figura 93 - Representação da estrutura 3D proposta para o <i>cis</i> -[Ru(NO)(Met)(cyclen)](PF ₆) ₂	98
Figura 94 - Representação da estrutura em linhas proposta para o <i>trans</i> -[Ru(NO)(Met)(cyclam)](PF ₆) ₂	99
Figura 95 - Representação da estrutura 3D proposta para o <i>trans</i> -[Ru(NO)(Met)(cyclam)](PF ₆) ₂	99
Figura 96 - Espectro RMN de ¹ H do <i>cis</i> -[Ru(dms _o) ₂ (R-cyclen)]Cl ₂ . em D ₂ O.	104
Figura 97 - Representação da estrutura em linhas proposta para o <i>cis</i> -[Ru(dms _o) ₂ (R-cyclen)]Cl ₂	105
Figura 98 - Representação da estrutura em linhas proposta para o <i>cis</i> -[Ru(dms _o) ₂ (R-cyclen)]Cl ₂	105

Figura 99 - Espectro eletrônico do complexo <i>trans</i> -[CoCl ₂ (cyclam)] ⁺ (complexo 1) na ausência (C=4,0x10 ⁻³ mol.L ⁻¹) e na presença de quantidades equivalentes de DNA (C= 8,9x10 ⁻³ mol.L ⁻¹), em tampão tris-HCl/NaCl (pH=7,37). Adições sucessivas (11) de 0,08mL de DNA.	198
Figura 100 - Espectro eletrônico do complexo <i>trans</i> -[CoCl ₂ (cyclam)] ⁺ (complexo 1) na ausência (C=4,0x10 ⁻³ mol.L ⁻¹) e após a adição de 2,88 mL de DNA (C= 8,9x10 ⁻³ mol.L ⁻¹), em tampão tris-HCl/NaCl (pH=7,37).	199
Figura 101 - Espectro eletrônico do complexo <i>cis</i> -[CoCl ₂ (cyclen)] ⁺ (complexo 2) na ausência (C=5,6x10 ⁻³ mol.L ⁻¹) e na presença de quantidades equivalentes DNA (C= 1,9x10 ⁻² mol.L ⁻¹), em tampão tris-HCl/NaCl (pH=7,37). Adições sucessivas de 0,05mL (5 adições) e 0,08mL (5 adições).	199
Figura 102 - Espectro eletrônico do complexo <i>cis</i> -[CoCl ₂ (cyclen)] ⁺ (complexo 2) na ausência (C=5,6x10 ⁻³ mol.L ⁻¹) e após a adição de 2,65 mL de DNA (C= 1,9x10 ⁻² mol.L ⁻¹), em tampão tris-HCl/NaCl (pH=7,37).	200
Figura 103 - Espectro eletrônico do complexo <i>cis</i> -[RuCl ₂ (cyclen)] ⁺ (complexo 3) na ausência (C=2,3x10 ⁻⁴ mol.L ⁻¹) e na presença de quantidades equivalentes DNA (C= 1,9x10 ⁻² mol.L ⁻¹), em tampão tris-HCl/NaCl (pH=7,37). Adições sucessivas de 0,08mL (28 adições).	200
Figura 104 - Espectro eletrônico do complexo <i>cis</i> -[RuCl ₂ (cyclen)] ⁺ (complexo 3) na ausência (C=2,3x10 ⁻⁴ mol.L ⁻¹) e após a adição de 4,24 mL de DNA (C= 1,9x10 ⁻² mol.L ⁻¹), em tampão tris-HCl/NaCl (pH=7,37).	201
Figura 105 - Espectro eletrônico do complexo <i>cis</i> -[RuCl ₂ (cyclam)] ⁺ (complexo 4) na ausência (C=8,9x10 ⁻⁴ mol.L ⁻¹) e na presença de quantidades equivalentes DNA (C= 3,1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹), em tampão tris-HCl/NaCl (pH=7,37). Adições sucessivas de 0,03mL (5), 0,05mL (4) e 0,08mL (10 adições).	201
Figura 106 - Espectro eletrônico do complexo <i>cis</i> -[RuCl ₂ (cyclam)] ⁺ (complexo 4) na ausência (C=8,9x10 ⁻⁴ mol.L ⁻¹) e e após a adição de 3,15 mL de DNA (C= 3,1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹), em tampão tris-HCl/NaCl (pH=7,37).	202
Figura 107 - Representação da interação dos complexos com o DNA, via ligações covalentes.	206
Figura 108 - Gráfico de $A_0/(A-A_0) \times 1/[DNA]$ associado a interação do complexo <i>trans</i> -[CoCl ₂ (cyclam)] ⁺ com DNA . ($\lambda = 624$ nm).	207
Figura 109 - Gráfico de $A_0/(A-A_0) \times 1/[DNA]$ associado a interação do complexo <i>cis</i> -[CoCl ₂ (cyclen)] ⁺ com DNA . ($\lambda = 520$ nm).	207

Figura 110 - Gráfico de $A_0/(A-A_0) \times 1/[\text{DNA}]$ associado a interação do complexo <i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{cyclen})]^+$ com DNA . ($\lambda = 350 \text{ nm}$).....	208
Figura 111 - Gráfico de $A_0/(A-A_0) \times 1/[\text{DNA}]$ associado a interação do complexo <i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{cyclam})]^+$ com DNA. ($\lambda = 360 \text{ nm}$).....	208
Figura 112 - Representação da interação de hidrogênio em sistemas complexo-nucleobase (citosina), para complexo com cyclen co-ligante.....	210
Figura 113 – Estrutura proposta para <i>cis</i> - $[\text{Ru}^{\text{III}}(\text{Met})_2(\text{im-cyclen})](\text{PF}_6)$	212
Figura 114 – Estrutura proposta para <i>cis</i> - $[\text{Ru}^{\text{III}}(\text{Met})_2(\text{cyclam})](\text{PF}_6)$	212

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Propriedades físicas do óxido nítrico.	52
Tabela 2 - Energia vibracional na região do infravermelho e comprimento de ligação das espécie NO^+ , NO^0 e NO^-	56
Tabela 3 - Lista dos reagentes com suas respectivas procedências.....	67
Tabela 4 - Dados de RMN de ^1H , atribuições e multiplicidades associados aos sinais para os complexos inéditos de Co e Ru , na região da metionina.....	103
Tabela 5 - Dados de RMN de ^1H , atribuições e multiplicidades associados aos sinais para o $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dmsO})_2(\text{Et-cyclen})]\text{Cl}_2$	106
Tabela 6 - Atribuição das bandas na região do infravermelho para os ligantes.....	109
Tabela 7 - Atribuição das bandas na região do infravermelho para os ligantes.....	110
Tabela 8 – Atribuição das bandas na região do infravermelho para o complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dmsO})_2(\text{Et-cyclen})]^{2+}$	113
Tabela 9 - Atribuição das bandas na região do infravermelho para o complexo de Co com metionina.	115
Tabela 10 - Atribuição das bandas na região do infravermelho para o complexo de Ru com metionina.	117
Tabela 11 - Atribuição das bandas na região do infravermelho para o complexo de Ru com metionina.	119
Tabela 12 - Atribuição das bandas na região do infravermelho para os nitrosilo complexos de Ru com metionina.	121
Tabela 13 – Dados do espectro eletrônico do $\text{CoCl}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	127
Tabela 14 – Dados dos espectros eletrônicos dos complexos de Co com cyclam sintetizados.	129
Tabela 15 – Dados dos espectros eletrônicos dos complexos de Co com cyclen sintetizados.	131
Tabela 16 – Dados dos espectros eletrônicos dos complexos de Ru(III) sintetizados... ..	133
Tabela 17 – Dados dos espectros eletrônicos do complexo de Ru com Et-cyclen sintetizado.	136
Tabela 18 – Dados dos espectros eletrônicos dos nitrosilo complexos de Ru sintetizados.	137

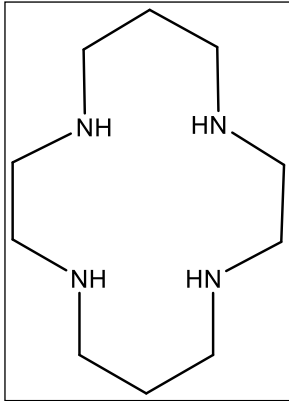
Tabela 19- Dados eletroquímicos dos complexos de Co com cyclen sintetizados neste trabalho (Vs. Ag/AgCl), a 25°C, sem eletrólise.	157
Tabela 20 - Dados eletroquímicos dos complexos de Co com cyclen sintetizados neste trabalho (Vs. Ag/AgCl), a 25°C, com eletrólise.	158
Tabela 21- Dados eletroquímicos dos complexos de Co com cyclam sintetizados neste trabalho (Vs. Ag/AgCl), a 25°C, sem eletrólise.	170
Tabela 22 - Dados eletroquímicos dos complexos de Co com cyclam sintetizados neste trabalho (Vs. Ag/AgCl), a 25°C, com eletrólise.	171
Tabela 23- Dados eletroquímicos dos complexos de Ru com cyclen sintetizados neste trabalho (Vs. Ag/AgCl), a 25°C, sem eletrólise.	181
Tabela 24 - Dados eletroquímicos dos complexos de Ru com cyclen sintetizados neste trabalho (Vs. Ag/AgCl), a 25°C, com eletrólise.	182
Tabela 25 - Dados eletroquímicos dos complexos de Ru com cyclen funcionalizado (Et-cyclen) sintetizados neste trabalho (Vs. Ag/AgCl), a 25°C, sem e após eletrólise.....	186
Tabela 26 - Dados obtidos na titulação espectrofotométrica de complexos de Co e Ru com solução de DNA.	204
Tabela 27 - Constantes de associação dos compostos formados (complexo-DNA) determinadas a partir do método de Benesi-Hildebrand.	209

ABREVIATURAS E SIGLAS

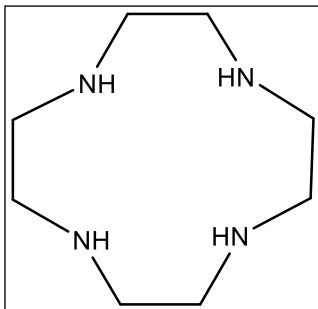
Símbolo	Significado
Cyclam	1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano
Cyclen	1,4,7,10-tetraazaciclododecano
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
E	Energia
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ERNO	Espécies reativas de nitrogênio e oxigênio
Et	Etil
FAD	Dinucleotídeo de flavina e adenina
FMN	Mononucleótido de flavina
H ₄ B	5,6,7,8-Tetrahidrobiopterina
IL	Transferência interna do ligante
Im	Imidazol
In-mac	Imina (C=N) do macrociclo
IV	Infravermelho
L	Ligante
L-DOPA	L-dihidrofenilalanina
M	Centro metálico
Mac	Macrociclo
Me	Grupo metila
Met	Metionina
NAD	Nicotinamida adenina dinucleótido
NC	Número de coordenação
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SPN	Nitroprussiato de sódio
TCC	Teoria do campo cristalino
TCLM	Transferência de carga ligante-metal
TCML	Transferência de carga metal-ligante
TFA	Trifluoroacetato
TNG	Trinitrato de glicerina
UV-vis	Ultravioleta visível
V	Velocidade de varredura

Símbolo	Significado
VC	Voltametria cíclica
VPD	Voltamograma de pulso diferencial
δ	Deformação angular
ν	Estiramento da ligação
ϵ	Coefficiente de absorvidade molar
λ	Comprimento de onda

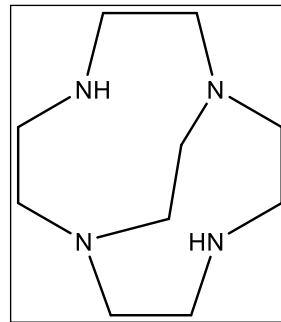
LISTA DE ESTRUTURAS



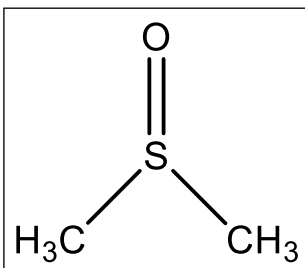
Cyclam



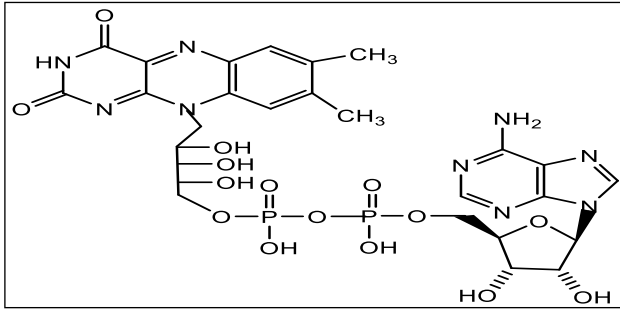
Cyclen



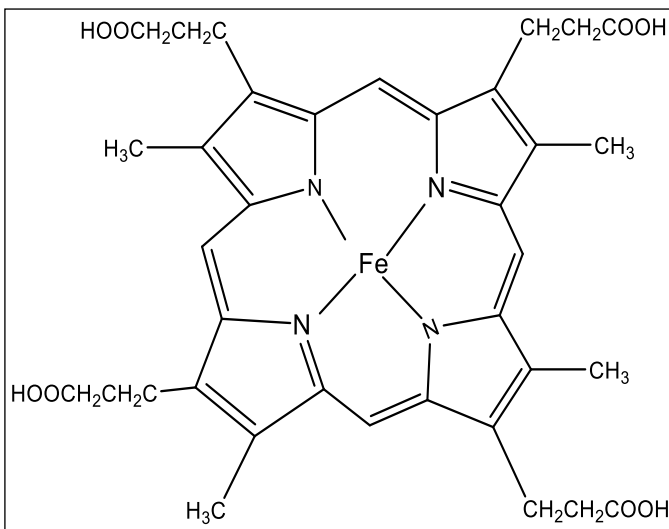
Et-cyclen



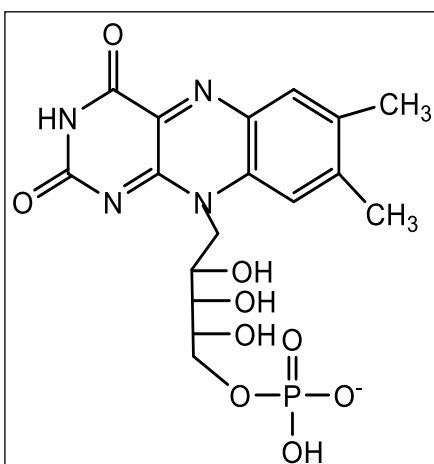
DMSO



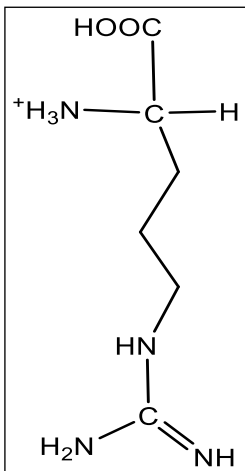
FAD



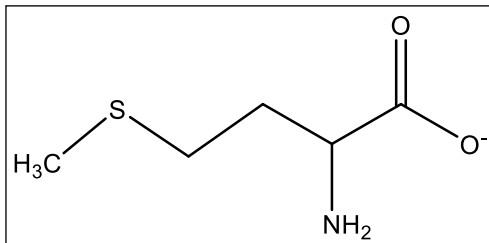
Ferro-protoporfirina IX (heme)



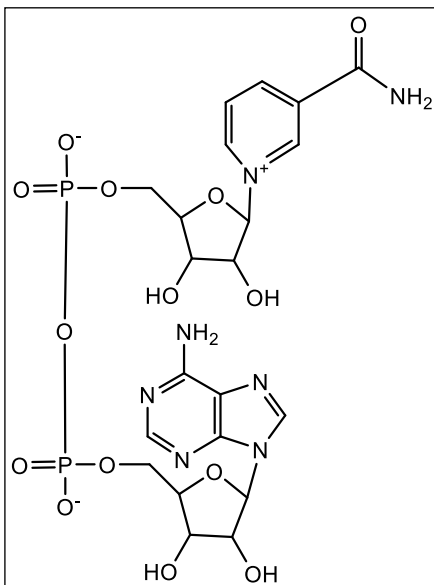
FMN



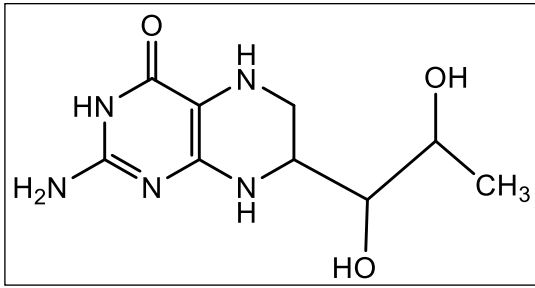
L-Arginina (pH<7)



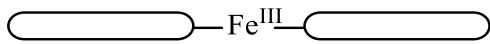
Metionina (pH>7)



NAD



5,6,7,8-Tetrahydrobiopterina (BH4)



Ferro protoporfirina IX (heme)

(representação)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	30
1.1	OBJETIVOS.....	32
1.1.1	Objetivo geral	32
1.1.2	Objetivos específicos.....	32
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	33
2.1	COMPLEXOS DE RUTÊNIO	34
2.2	COMPLEXOS DE COBALTO.....	37
2.3	A VERSATILIDADE DOS LIGANTES TETRAAZAMACROCICLOS.....	41
2.4	O PAPEL DO ÓXIDO NÍTRICO PARA O SISTEMA BIOLÓGICO.....	44
2.4.1	Nitrosilo complexos de Rutênio	58
2.5	ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM BASES NITROGENADAS E DNA	60
2.5.1	Aminoácidos: L-Metionina	64
3	MATERIAIS E MÉTODOS	67
3.1	MATERIAIS	67
3.1.1	Substâncias: procedência e pureza.....	67
3.1.2	Equipamentos e técnicas experimentais	68
3.1.2.1	Espectroscopia vibracional.....	68
3.1.2.2	Espectroscopia eletrônica	68
3.1.2.3	Medidas de RMN.....	68
3.1.2.4	Medidas voltamétricas.....	69
3.1.2.5	Testes de interação com DNA	70
3.1.3	Tratamento de solventes	71
3.1.3.1	Tratamento do etanol	71
3.1.3.2	Tratamento do metanol	71
3.1.3.3	Tratamento do DMSO	71
3.1.3.4	Tratamento do KBr.....	71
3.2	PROCEDIMENTO SINTÉTICO DOS COMPLEXOS	72
3.2.1	Síntese do complexo <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dmsol) ₄].....	72
3.2.2	Síntese do complexo <i>cis</i> -[RuCl ₂ (cyclen)]Cl	73
3.2.3	Síntese do complexo <i>cis</i> -[RuCl ₂ (cyclam)]Cl	73
3.2.4	Síntese do complexo <i>cis</i> -[Ru(dmsol) ₂ (Et-cyclen)]Cl ₂	74
3.2.5	Síntese do complexo <i>cis</i> -[CoCl ₂ (cyclen)]Cl	74

3.2.6	Síntese do complexo <i>trans</i> -[CoCl ₂ (cyclam)]Cl.....	76
3.2.7	Síntese do complexo <i>cis</i> -[CoL ₂ (cyclen)] ⁺ , (L: metionina).....	76
3.2.8	Síntese do complexo <i>trans</i> -[CoLX(cyclam)] ²⁺ , (L: metionina, X: OH ₂).....	77
3.2.9	Síntese do complexo <i>cis</i> -[RuL ₂ (cyclen)] ⁺ , (L: metionina).....	77
3.2.10	Síntese do complexo <i>cis</i> -[RuL ₂ (cyclam)] ⁺ , (L: metionina).....	77
3.2.11	Síntese do complexo <i>cis</i> -[Ru(NO)(L)(cyclen)] ²⁺ , (L: metionina).....	78
3.2.12	Síntese do complexo <i>trans</i> -[RuNOL(cyclam)] ²⁺ , (L: metionina).....	78
3.2.13	Dificuldades encontradas nos procedimentos de síntese.....	79
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	81
4.1	SÍNTESES.....	81
4.1.1	<i>cis</i> -[RuCl ₂ (dmsO) ₄].....	81
4.1.2	<i>cis</i> -[RuCl ₂ (mac)]Cl (mac: cyclen, R-cyclen, cyclam).....	82
4.1.3	<i>cis</i> -[CoCl ₂ (cyclen)]Cl e <i>trans</i> -[CoCl ₂ (cyclam)]Cl.....	84
4.1.4	<i>cis</i> -[CoL ₂ (cyclen)] ⁺ e <i>trans</i> -[CoLX(cyclam)] ²⁺ (L: metionina, X: OH ₂).....	85
4.1.5	<i>cis</i> -[RuL ₂ (cyclen)] ⁺ e <i>cis</i> -[RuL ₂ (cyclam)] ⁺ (L: metionina).....	87
4.1.6	<i>cis</i> -[Ru(NO)(Met)(cyclen)] ²⁺ e <i>trans</i> -[Ru(NO)(Met)(cyclam)] ²⁺	88
4.2	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ¹ H.....	91
4.2.1	Complexos com metionina.....	91
4.2.2	Complexo sem metionina.....	103
4.3	CARACTERIZAÇÃO.....	107
4.3.1	Caracterização por espectroscopia vibracional.....	107
4.3.1.1	Ligantes.....	107
4.3.1.2	Complexos sintetizados.....	112
4.3.2	Caracterização por espectroscopia eletrônica.....	125
4.3.2.1	Ligantes.....	125
4.3.2.2	Complexos sintetizados.....	126
4.3.3	Caracterização por voltametria de pulso diferencial e voltametria cíclica e estudo de reatividade eletroquímica.....	138
4.3.3.1	Ligante/precursor.....	139
4.3.3.2	Complexos sintetizados.....	141
4.4	REATIVIDADE QUÍMICA.....	186
4.4.1	Reatividade química do <i>trans</i> -[CoCl ₂ (cyclam)]Cl.....	188
4.4.2	Reatividade química do <i>cis</i> -[Ru(dmsO) ₂ (Et-cyclen)]Cl ₂	194
4.5	ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM DNA POR ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA.....	197
5	APÊNDICE.....	212

6	CONCLUSÃO	213
	PROPOSTAS FUTURAS.....	214
	REFERÊNCIAS.....	215

1 INTRODUÇÃO

A importância da Química de coordenação tem sido cada vez mais notória, o que é atribuído, principalmente, à variedade de aplicações dos compostos de coordenação. Dentre as aplicações citadas tem-se a atuação de complexos metálicos como catalisadores na produção de um grande número de produtos agroquímicos e farmacêuticos.

Um dos exemplos é a produção de L-dihidrofenilalanina (L-DOPA), uma das drogas usadas no tratamento do mal de Parkinson, a partir da hidrogenação assimétrica do ácido acetoamidocinâmico, catalisada por um complexo oticamente ativo de ródio ligado a derivados da trifenilfosfina (catalisador de Wilkinson) (HUHEEY, 2006). Os compostos de coordenação também possuem fundamental importância em processos biológicos, uma vez que se ligam e interagem com biomoléculas como proteínas e DNA, além de interagirem com moléculas indispensáveis à vida, como o oxigênio. Um exemplo da aplicação da química de coordenação em processos biológicos é o transporte e armazenamento de oxigênio no organismo, cujas metaloproteínas envolvidas são Hemoglobina e Mioglobina. Ambas contêm em sua estrutura o grupo Fe-protoporfirina IX (heme), com o íon ferro(II) como o centro metálico, coordenado a quatro átomos de nitrogênio do anel porfirínico e a um átomo de nitrogênio do anel imidazólico do aminoácido histidina, na forma deoxi(hemoglobina/mioglobina), conforme representado na lista de estruturas (POTERFIELD, 1993).

Além disso, destaca-se o crescente desenvolvimento de pesquisas científicas de caráter interdisciplinar com foco nas áreas química e biológica, que propõem o emprego de metais como agentes terapêuticos, ratificando o interesse no estudo de complexos (GILEWSKA et al., 2018).

Alguns grupos de pesquisa sugerem a associação de complexos metálicos com óxido nítrico (NO) como ligante, para formar os nitrosilo complexos. O NO desempenha papéis-chave em vários processos biológicos que dependem da sua concentração local. Assim, o desenvolvimento de metalo-drogas que liberem NO tem sido objeto de esforços (TFOUNI et al., 2012; VIDAL et al., 2012).

Complexos contendo aminoácidos como ligantes vêm sendo sintetizados e estudados visto que esses sistemas facilitam os estudos da coordenação de ligantes como bases nitrogenadas e DNA ao centro metálico (dos SANTOS et al., 2017; HONG et al., 2018). Assim, se um complexo com aminoácido é sintetizado e caracterizado estrutural e eletronicamente, é um indicativo de que ele interage com biomoléculas como o DNA e, portanto, pode mimetizar o papel desempenhado por complexos biológicos, apresentando potencial aplicação biológica.

Esta tese trata de uma investigação das interações de complexos inéditos de rutênio e cobalto com biomoléculas, como a base conjugada do aminoácido metionina e o DNA. Tais estudos apresentam importante relevância para a química de coordenação, em especial à química bioinorgânica, uma vez que, a interação com o DNA é o principal mecanismo de ação de moléculas/biomoléculas indispensáveis à vida. Nesse sentido, complexos contendo aminoácido metionina como ligantes sintetizados durante o doutorado, constituem sistemas facilitadores dos estudos da coordenação de íons metálicos ao DNA, o que, por sua vez, indica potencial aplicação biológica. Além disso, a síntese dos nitrosilo complexos de rutênio inéditos motiva a projeção de espécies que possam atuar como doadoras/capturadoras de NO *in vitro*, simulando condições fisiológicas, visando a aplicação em sistemas biológicos. Dessa forma, este trabalho contribui para ampliar as pesquisas acerca da reatividade de complexos em condições fisiológicas, visando o desenvolvimento de metalofármacos.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Sintetizar e caracterizar complexos de rutênio e cobalto com metionina e ligantes tetraazamacrocíclicos (cyclam, cyclen e etilcyclen), além de investigar a interação destes complexos com DNA, via estabelecimento de ligação química. Para os complexos de rutênio, investigar o emprego do NO como co-ligante.

1.1.2 Objetivos específicos

a) Investigar as interações de complexos de rutênio e cobalto com biomoléculas, visando o desenvolvimento de metalofármacos.

b) Estudar a reatividade destes complexos com ênfase em aspectos cinéticos e termodinâmicos, e também parâmetros espectroscópicos e eletroquímicos.

c) Avaliar a aplicabilidade desses complexos em meio biológico pela investigação da sua interação com biomoléculas como base nitrogenada e DNA.

Esta tese apresenta os trabalhos desenvolvidos no laboratório de pesquisa do grupo de Química de Coordenação do Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia, coordenado pelos professores Dra. Zenis Novais da Rocha e Dr. Kleber Queiroz Ferreira. O trabalho foi estruturado de modo a contemplar:

- i) Referencial teórico, trazendo um levantamento bibliográfico atualizado acerca do tema desenvolvido;
- ii) Materiais e métodos utilizados nos procedimentos de sínteses, bem como na caracterização e estudos de reatividade dos complexos;
- iii) Discussão detalhada envolvendo o planejamento das sínteses, a caracterização dos complexos obtidos e os estudos de reatividade dos complexos com DNA.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Os íons metálicos apresentam-se como essenciais ao organismo animal, atuando como componente isolado ou associado com moléculas orgânicas (bases de Lewis), resultando nos compostos de coordenação. Assim, as metaloproteínas e metaloenzimas são compostos de coordenação que desempenham papéis importantes em vários processos biológicos (HUHEEY, et al., 1992; POTERFIELD, 1993).

Nos sistemas biológicos, pode-se destacar os seguintes processos, desempenhados por biomoléculas (estabilizadas, conformacionalmente, pela presença de íons metálicos):

- i) Armazenamento e transporte de oxigênio – processo desempenhado pelas metaloproteínas Fe-hemoglobina e Fe-Mioglobina, estruturalmente caracterizadas pela presença de anel protoporfirínico (vide a lista de estruturas).
- ii) Transporte de elétrons e a produção de energia no organismo vivo – em que a enzima citocromo “c” oxidase, caracterizada pela presença dos íons ferro e cobre como centros metálicos, atua como transportadora de elétrons na matriz mitocondrial e, portanto, é a espécie diretamente envolvida na redução do O₂.

Justificado pelo fato de que os íons metálicos, na composição de um dado complexo, podem conferir atividade catalítica em meio biológico e/ou levar a função essencial de uma metaloproteína, estudos têm sido direcionados para síntese e caracterização de novos compostos inorgânicos, projetados para mimetizar biomoléculas, cujas ações asseguram a vida.

A descoberta das propriedades citotóxicas da cisplatina (*cis*-di(amin)dicloridoplatina(II)) por Rosenberg e outros, em 1965, motivou a pesquisa da aplicação de novos complexos metálicos na terapia do câncer e no uso clínico em geral (TRUDU et al., 2015; HONG et al., 2018).

Os complexos anticancerígenos à base de platina, têm alguns efeitos colaterais como: nefrotoxicidade, mielotoxicidade, ototoxicidade, neuropatia

periférica e náusea. Além disso, muitas células tumorais são resistentes às drogas de platina, restringindo as suas aplicações terapêuticas (HONG et al., 2018).

Essas limitações motivaram, nos últimos 15 anos, o desenvolvimento de drogas que superem a atividade e o espectro de ação e, principalmente, reduzam a toxicidade frente aos compostos já existentes. Assim, complexos de metais menos tóxicos, como rutênio, cobalto, ouro e cobre, são apontados como promissores (TRUDU et al., 2015; TIKUM et al., 2018).

Este trabalho envolve a síntese de complexos de rutênio (onde o centro metálico apresenta-se como Ru(II) ou Ru(III)) e cobalto (Co(II) e Co(III)).

2.1 COMPLEXOS DE RUTÊNIO

Dentre os complexos de metais de transição, os de rutênio têm recebido considerável atenção, sendo crescente o desenvolvimento de metalofármacos baseados nesse metal, que apresentam inúmeras aplicações médicas (CLARKE, 2003; TFOUNI et al., 2012; dos SANTOS et al., 2017; TIKUM et al., 2018). Isso é atribuído, sobretudo, à baixa toxicidade associada a esses compostos (Ritcher-Addo, 1992).

A baixa toxicidade do rutênio, associada à capacidade desse metal de mimetizar o ferro, ligando-se a várias biomoléculas, como albumina e transferrina (proteínas que captam excesso de ferro no organismo) e o DNA (TFOUNI et al., 2012; CLARKE, 2003; DORO et al., 2016; MUTHUKKUMAR et al., 2017; GILEWSKA et al., 2018); além da alta solubilidade em meio aquoso, tornaram os complexos de rutênio uma alternativa atraente aos medicamentos à base de platina (SCHLUGA et al., 2006; TIKUM et al., 2018).

Outras vantagens da utilização de complexos de rutênio no desenvolvimento de medicamentos incluem: confiáveis métodos de síntese; obtenção de complexos estáveis com previsões estruturais; capacidade de afinar as propriedades do ligante; e um conhecimento crescente dos efeitos biológicos dos complexos de rutênio (NYLHOLM e TOBE, 1963; CLARKE, 2003).

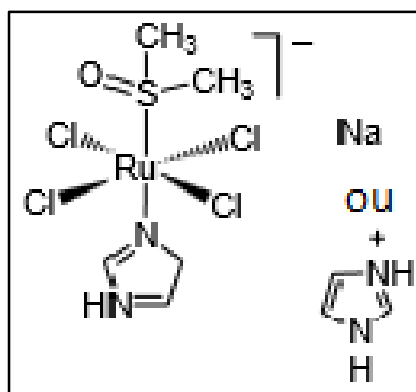
As atividades biológicas de complexos de rutênio foram primeiramente reportadas em 1950 com a descoberta de alguns compostos, como o agente anticancerígeno *fac*-[Ru(NH₃)₃Cl₃] (CLARKE, 1989; TFOUNI et al., 2012).

Exemplos mais recentes são os complexos NAMI (*trans*-[Ru^{III}(dmsO)(Im)Cl₄]Na

e o seu derivado NAMI-A (*trans*- [Ru^{III}(dmsO)(Im)Cl₄]ImH), primeiras drogas anti-câncer de rutênio a entrar em testes clínicos (HEINRICH et al., 2001 e ZHANG e LIPPARD, 2003; LI et al., 2017; MOHAN et al., 2018; WANG et al., 2018, RECHITSKAYA et al., 2020).

Além do seu potencial anticancerígeno, os complexos de rutênio podem ser aplicados como imunossuppressores, antibióticos, antifúngicos e agentes anti-HIV (de LIMA, 2006; MUTHUKKUMAR et al., 2017).

Figura 1 - Estrutura dos compostos NAMI e NAMI-A.



Fonte: ZHANG e LIPPARD, 2003.

O átomo de rutênio pode assumir diversos estados de oxidação em seus compostos, sendo a maioria deles acessíveis em condições biológicas, como também é capaz de formar complexos relativamente mais estáveis em determinadas condições biológicas (FORD et al., 1968; NYLHOLM e TOBE, 1963; TFOUNI et al., 2012).

O rutênio apresenta configuração eletrônica de valência $4d^75s^1$. Nos estados de oxidação predominantes, Ru(II) e Ru(III), apresentam configuração eletrônica de valência d^6 e d^5 , respectivamente, podendo atuar como ácidos de Lewis aceitando (compartilhando) pares de elétrons de outras espécies (bases de Lewis) em seus orbitais “d” vazios. Foi verificado, experimentalmente, que os complexos de Ru(II) e Ru(III) são, em geral, complexos de spin baixo (FORD et al., 1968; BASOLO e JOHNSON, 1976). Ou seja, sob ação do campo octaédrico, Ru(II) apresenta configuração t_{2g}^6 (diamagnético) e Ru(III) apresenta configuração t_{2g}^5 (paramagnético, com um elétron desemparelhado).

A existência de um elétron a mais no Ru(II) quando comparado ao Ru(III) permite a classificação do primeiro como um ácido de Lewis relativamente mole,

enquanto que o Ru(III) é classificado como um ácido de Lewis relativamente duro. Essa classificação relativa de ácidos duros e moles foi dada por Pearson (1963), baseado em observações experimentais. Ou seja, o Ru(II) é um íon metálico que, além de possuir orbitais “d” disponíveis para receber par de elétrons da base, retrodoa densidade eletrônica mais efetivamente que Ru(III), e liga-se preferencialmente a bases moles de Lewis, que possuem orbitais π -antiligantes vazios, de energia e simetria adequadas para receberem a densidade eletrônica (retrodoação), aumentando a estabilidade termodinâmica do complexo. Em contrapartida, Ru(III) liga-se preferencialmente a bases de Lewis duras (PEARSON, 1963; BASOLO e JOHNSON, 1976).

Diante disto, nos compostos de coordenação com o rutênio sendo o átomo central os estados de oxidação mais comuns são II e III que, devido à estabilização do campo ligante, são normalmente octaédricos e frequentemente inertes à substituição dos ligantes, ou seja, não ocorre a labilização de ligantes indesejados (PEARSON, 1963; BASOLO e JOHNSON, 1976).

Esses íons formam complexos que apresentam diferenças acentuadas na reatividade química, e um dos pontos-chave de sua química é a robustez da sua esfera de coordenação, mesmo quando ocorrem reações de transferência de elétrons (FERREIRA, 2004; TFOUNI et al., 2003). Conforme evidenciado em estudos (ASSEFA e col., 1997), isso significa que reações gerais de substituição de ligantes são mais lentas quando o centro metálico é o rutênio, especialmente em baixo estado de oxidação, do que as dos complexos de outros metais de transição como o ferro, refletindo numa menor toxicidade em meio biológico (TFOUNI et al., 2010).

Tendo em vista as características atrativas dos complexos de rutênio aqui discutidas, estudos das interações entre biomoléculas e complexos do referido centro metálico, bem como de outros centros metálicos, têm sido amplamente realizados, com o objetivo de desenvolver agentes de imagem celular. Assim, verificou-se que a citotoxicidade e outras propriedades dos complexos de Ru é fortemente dependente dos ligantes empregados, conferindo ao complexo potencialidades múltiplas de aplicação. Por isso, grande esforço tem sido dedicado à pesquisa para afinar essas propriedades, alterando os ligantes comumente usados (TIKUM et al., 2018).

Complexos de rutênio com ligantes macrocíclicos (VIDAL et al., 2012; DORO et al., 2016), e de vários metais de transição, tais como Cr, Ni, Fe, Cu, Co, Mn e Rh, foram relatados (BOUNSALL e KOPRICH, 1970). O interesse nesses complexos está associado às possíveis aplicações em áreas como catálise, fotoquímica e medicina, visto que esses ligantes conferem à espécie formada características específicas diferentes de sistemas análogos de cadeia aberta, destacando-se as maiores estabilidades cinética e termodinâmica (TFOUNI et al., 2005).

No item 2.4.1 será apresentado a fundamentação teórica sobre os chamados nitrosilo complexos. O rutênio é evidenciado como o metal que mais forma complexos com o fragmento NO. Nesse sentido, este trabalho também é direcionado ao estudo, síntese e caracterização de nitrosilo compostos de rutênio inéditos, que além de promoverem aplicações diversas ao complexo, a faixa dos potenciais de oxirredução do par $\text{NO}^{+/0}$ nesses complexos são biologicamente acessíveis, viabilizando seu emprego para uso clínico (ASSEFA e col., 1997; FERREIRA, 2004).

2.2 COMPLEXOS DE COBALTO

O cobalto é um metal de transição que tem sido muito estudado na química de coordenação, devido à sua ampla variedade de funções ao se coordenar a um determinado ligante. Isso é atribuído ao fato do íon cobalto exibir interessantes propriedades redox e magnéticas, que o tornam adequado para uma amplitude notável de aplicações na biologia e medicina (RENFREW et al., 2017).

O átomo de Co apresenta configuração eletrônica de valência $3d^74s^2$. Nos estados de oxidação predominantes, Co(II) e Co(III) (POTERFIELD, 1993; COTTON e WILKINSON, 1988), apresenta configuração eletrônica de valência d^7 e d^6 , respectivamente, podendo atuar como ácidos de Lewis aceitando (compartilhando) pares de elétrons de outras espécies (bases de Lewis) em seus orbitais “d” vazios. Complexos de Co nesses estados de oxidação exibem propriedades diferentes, as quais podem ser entendidas, de acordo com a TCC, usando o diagrama dos orbitais “d” desdobrados do íon metálico em campo octaédrico. Complexos de Co(III) são, geralmente, octaédricos e podem ser de

spin alto ($t_{2g}^4 e_g^2$) ou spin baixo. Os complexos de configuração de spin baixo são diamagnéticos (todos os elétrons são descritos pelos orbitais t_{2g}) e substitucionalmente inertes, e os complexos de spin alto são paramagnéticos com quatro elétrons desemparelhados (POTERFIELD, 1993; COTTON e WILKINSON, 1988).

O Co(II) pode formar complexos tetra ou pentacoordenados (nesses casos o diagrama de orbitais “d” desdobrados do centro metálico difere do apresentado para campo octaédrico, visto que a forma como os orbitais “d” desdobra varia de acordo com a geometria do complexo) e hexacoordenados, todos substitucionalmente lábeis e paramagnéticos (no caso de complexos hexacoordenados, a maioria são octaedros distorcidos e apresenta configuração de spin baixo $t_{2g}^6 e_g^1$) (POTERFIELD, 1993; COTTON e WILKINSON, 1988).

De acordo com a classificação de Pearson (1963) de ácidos duros e moles já mencionada neste texto, o Co(II) é um ácido de Lewis relativamente mole, quando comparado a Co(III), podendo, de maneira mais efetiva que o Co(III), atuar como doador de densidade eletrônica frente a determinadas bases de Lewis. Assim, além de receber o par de elétrons da base de Lewis, o Co(II) pode, a depender da referida base, retrodoar densidade eletrônica, contribuindo para fortalecer a ligação M-L (PEARSON, 1963).

O Co pode assumir estados de oxidação de 1 a 4+ em seus compostos. Em sistemas biológicos, o Co é mais encontrado como Co(II) ou Co(III), embora complexos de Co(I) e Co(IV) sejam conhecidos (RENFREW et al., 2017). O primeiro complexo foi descoberto em 1798 por Tassaert e se tratava do hexa(amin)cobalto(III). Os complexos de cobalto também foram a base para o trabalho de Werner em 1893 (RENFREW et al., 2017).

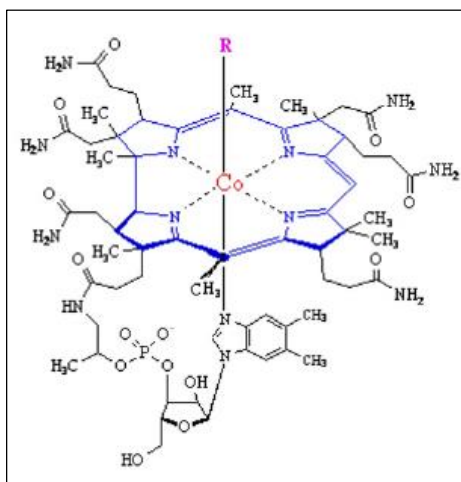
Embora encontrado em pequenas quantidades nos ossos e em vários órgãos, o Co é um metal essencial para a vida, estando presente aproximadamente 1,4ppm no corpo (TOMA, 1984). É importante para a nutrição humana, pois é o centro metálico da Vitamina B12 (figura 2), onde um ligante macrocíclico tetradentado, com estrutura similar ao anel porfirínico presente no grupo heme da hemoglobina e mioglobina, encontra-se coordenado ao Co(III) através de quatro átomos de nitrogênio, e nas posições axiais tem-se um átomo de nitrogênio do grupo bezimidazol e um carbono da molécula de desoxiadenosina (representado na figura 2 pelo grupo R).

A vitamina B12 (ou cobalamina) é uma coenzima que desempenha um papel central em vários processos metabólicos, tais como: síntese do DNA, produção de energia celular, proteção e regeneração dos nervos, composição do sangue, renovação celular, renovação celular das mitocôndrias e síntese dos neurotransmissores (LEHNINGER, 2000). São identificadas um pequeno número de outras enzimas contendo cobalto até o momento (VERSIANE et al., 2006; RENFREW et al., 2017).

Embora o cobalto desempenhe um papel essencial ao organismo como constituinte metálico da vitamina B12, ele possui uma toxicidade sistêmica associada à exposição excessiva (LIPPARD e BERG, 1994). Estudos demonstraram que o excesso de Co no organismo pode induzir vários efeitos adversos para a saúde, sendo atribuídos, principalmente, ao íon Co(II) livre, em concentrações sanguíneas acima de 300 µg/L (LEYSSSENS et al., 2017).

Dentre as complicações advindas do excesso desse íon no organismo incluem comprometimento neurológico, cardiovascular e endócrino (LEYSSSENS et al., 2017; RENFREW et al., 2017). A toxicidade do cobalto tem sido atribuída à sua atividade redox, levando à geração de EROs (RENFREW et al., 2017), e à sua capacidade de substituir o ferro em metaloenzimas (grupo heme da hemoglobina e mioglobina) formando complexos inertes, inibindo assim a atividade normal da referida enzima (CHANDEL et al, 1998).

Figura 2 - Estrutura da coenzima B12.



Fonte: KOZYRAKI e CASES, 2013.

Pesquisadores também vêm estudando as potencialidades dos complexos de Co nos processos biológicos a fim de viabilizar sua aplicação como fármacos potenciais. A atividade biológica dos complexos de cobalto foi primeiramente relatada por Dwyer e colaboradores na Universidade de Sydney em 1952. Nas pesquisas, os complexos de Co(III) com ligantes à base de salicilidenamino, foi observada atividade bactericida micromolar, mas uma baixa toxicidade sistêmica em camundongos. Posteriormente, Dwyer indentificou complexos de cobalto com fenantrolina com atividade antibacteriana potente, bem como complexos que poderiam inibir a atividade neuromuscular em animais (RENFREW et al., 2017).

Estudos mais recentes, como os de Delehanty e colaboradores (2007), investigam a potencial atividade antiviral de três complexos de Co(III). Dois compostos de Co(III) com cyclen, ácido metilbenzóico e o seu derivado éster metílico foram sintetizados e mostraram ligar-se fortemente aos ácidos nucleicos e hidrolisar as ligações fosfodiéster. No entanto, não exibiram qualquer atividade antiviral significativa em modelo *in vitro* de replicação do vírus Sindbis. O terceiro composto, um Co(III) hexamina, inibiu significativamente a replicação do vírus Sindbis em células de rim de hamster (DELEHANTY et al., 2007).

Baysal e colaboradores (2011) estudam o potencial anticancerígeno de complexos de cobalto(II) com fenantrolina. Estudos mais recentes de Pontoriero e colaboradores (2017) visam a obtenção, caracterização e determinação de propriedades biológicas (antibacteriana, antifúngica, mutagênica e fitotóxica) de um novo complexo de Co(III) com sulfatiazol, além de realizar estudos de sua interação com a albumina sérica bovina. Os resultados sugeriram uma interação específica com a proteína e o complexo mostrou apresentar, *in vitro*, atividade antifúngica moderada, atividade antibacteriana e propriedades citotóxicas, mas não foi evidenciado mutagenicidade. Estes resultados mostraram-se importantes, motivando mais estudos biológicos para que o complexo possa ser empregado como uma droga no futuro (PONTORIERO et al., 2017).

Em 1966, a reação entre cloreto de cobalto e 1,4,7,10-tetraazaciclododecano (cyclen) foi relatada pela primeira vez e sugeriu-se, naquela época, uma configuração *cis* para os ligantes cloreto no complexo, o que foi confirmado mais tarde através das técnicas de cristalografia de raios-x e RMN de ^1H (CASTILLO-BLUM e SOSA-TORRES, 1994). Os complexos de Co(III) com

cyclen descritos apresentam configuração cis, enquanto que os complexos de Co(III) com cyclam apresentam configuração trans (COLLMAK e SCHNEIDER, 1966).

Neste trabalho consideramos os recentes avanços na aplicação de complexos de cobalto em sistemas biológicos, sendo um dos objetivos verificar a interação com DNA de complexos de cobalto com ligantes tetraazamacrocíclicos.

2.3 A VERSATILIDADE DOS LIGANTES TETRAAZAMACROCICLOS

Define-se ligantes macrocíclicos como compostos de estrutura cíclica, cujo anel possui nove ou mais membros, incluindo todos os heteroátomos, e com três ou mais átomos doadores (CHE et al., 1985). Na figura 3 pode-se observar estruturas de alguns ligantes macrocíclicos.

Os ligantes macrocíclicos não-heme são importantes na química coordenação e os complexos formados por esses ligantes têm sido relatados desde a década de 1960 (BOUNSALL e KOPRICH, 1970; COLLMAN e SCHNEIDER, 1966; DORO et al., 2016). O interesse nos ligantes macrocíclicos se deve à presença desse tipo de ligantes nas estruturas de um grande número de complexos de importância biológica, tais como as porfirinas presentes no grupo heme da hemoglobina e mioglobina e o anel de 15 membros que constitui a estrutura da vitamina B12, participando de atividades como transporte de oxigênio e catálise enzimática (CHRISTIEN et al., 1974).

Inicialmente, a síntese dos ligantes macrocíclicos era limitada devido a dificuldades na ciclização e purificação de compostos com anéis grandes. Mais tarde, tornou-se possível obter esses ligantes via síntese “template”, sendo sintetizados pela coordenação a íons metálicos (OLIVEIRA et al., 2007).

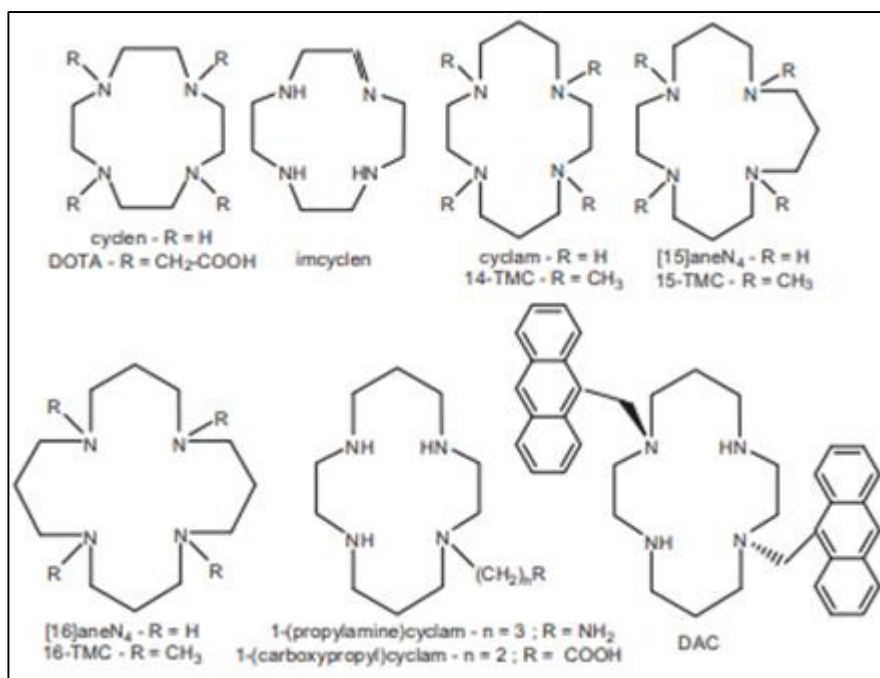
Entre as muitas classes de macrociclos, os tetraazamacrociclos não-heme têm sido extensivamente estudados como carregadores de íons metálicos em aplicações biológicas (TFOUNI et al., 2005; DORO et al., 2008; CHAN et al., 2002), com particular ênfase ao cyclam (1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano), cyclen (1,4,7,10-tetraazaciclododecano) e seus derivados (figura 3). Os ligantes tetraazamacrociclos constituem uma classe de agentes complexantes cíclicos, contendo vários átomos de nitrogênio (geralmente de três a doze) como átomos doadores (MAIA, 2011). Tais ligantes possuem uma rica química de coordenação

uma vez que produzem muitos complexos metálicos versáteis, atraindo interesse em diversas áreas relacionadas com a medicina, catalisadores e sensores de íons (OBA e MOCHIDA, 2015). Assim, os complexos macrocíclicos contendo grupos aza mostram algumas propriedades interessantes e importantes funções biológicas, mimetizando a ação de metaloproteínas em sistemas biológicos (SINGH e CHAUDHARY, 2004).

Esses ligantes formam complexos com um grande número de íons metálicos, tais como: Ru, Fe, Cr, Co, Rh, Ni, Zn, Cu. Tetraazamacrociclos atuam, geralmente, como ligantes tetradentados, sendo relatados exemplos pouco comuns de coordenação tridentada ou pentadentada (DORO et al., 2016; VIDAL et al., 2012).

Complexos com tetraazamacrociclos frequentemente adotam configuração trans, como no caso de [15]aneN₄ e [16]aneN₄) ou cis, como nos complexos com cyclen. No entanto, os complexos com cyclam existem em ambas as configurações (FERREIRA et al., 2002; TFOUNI et al., 2005; WALKER e TAUBE, 1981; VIDAL et al., 2012; DORO et al., 2016).

Figura 3 - Estrutura de ligantes macrocíclicos e derivados.



Fonte: DORO et al., 2016 (adaptado).

Os ligantes tetraazamacrocíclicos, quando coordenados a centros metálicos, conferem à espécie formada características específicas, distintas dos

sistemas análogos de cadeia aberta (TFOUNI, 2005 e OLIVEIRA et al, 2007), tais como:

- a) elevada estabilidade termodinâmica e cinética, promovendo inércia na substituição dos ligantes;
- b) maior intensidade da banda de transição de campo ligante;
- c) elevada constante de formação desses complexos;
- d) estabilização de estados de oxidação não usuais para os íons metálicos (CHE e POON, 1988).

Essas características podem ser relacionadas com propriedades estruturais dos ligantes, como: rigidez do ciclo, tamanho do anel do macrociclo, presença de insaturações no macrociclo e existência de substituintes ligados aos átomos doadores (WALKER e TAUBE, 1981). O tamanho do metal também pode influenciar nas características particulares desses sistemas formado por ligantes macrociclos (DILIP et al., 2012).

A maior estabilidade de complexos com ligantes tetraazamacrociclos frente aos complexos com ligantes análogos de cadeia aberta alcançada se deve, principalmente, ao fator entrópico, visto que a rigidez do ciclo tem como consequência uma menor hidratação do complexo formado, refletindo numa maior mobilidade quando comparado a complexos análogos (de ligantes de cadeia aberta) (BASOLO e JOHNSON, 1976).

Outra característica importante é que a modificação do macrociclo por adição de grupos funcionais e/ou o emprego de co-ligantes, que permite o ajuste das propriedades de ambos os ligantes e seus complexos. Ou seja, as propriedades dos complexos podem ser moduladas pela estrutura do macrocilo (ou derivado funcionalizado) e/ou co-ligantes empregados (DORO et al., 2016).

Complexos de Co com ligantes tetraazamacrocilos têm sido estudados. Recentemente foram reportadas sínteses de complexos de Co(II) como os referidos ligantes e os complexos sintetizados apresentaram atividade antibacteriana in vitro contra algumas bactérias, como *Bacillus cereus* (SHAKIR et al., 2012).

O Ru, em particular, forma uma variedade de complexos com tetraazamacrociclos, principalmente nos estados de oxidação 2+ e 3+. Porém, exemplos de complexos de Ru(IV) e Ru(V) também têm sido relatados (CHE et

al., 1985). O interesse em complexos desse tipo se deve, principalmente, à grande estabilidade que o ligante macrociclo confere aos íons metálicos. Nesse âmbito, diversos complexos de rutênio do tipo *trans*-[Ru(L)(L')(mac)]ⁿ⁺ ou *cis*-[Ru(L)(L')(mac)]ⁿ⁺, em que mac=tetraazamacrociclo e L e L' são Cl⁻, Br⁻, I⁻, CN⁻, SCN⁻, NO, OH⁻, H₂O, têm sido sintetizados (TFOUNI et al., 2005; FERREIRA et al., 2002).

2.4 O PAPEL DO ÓXIDO NÍTRICO PARA O SISTEMA BIOLÓGICO

Durante muito tempo o óxido nítrico (NO) teve sua química associada essencialmente a problemas ambientais (TFOUNI et al., 2010; DUSSE, et al., 2003; RITCHER-ADDO e LEGZDINS,1992). Isto se deve ao fato dessa molécula ser um dos principais constituintes dos resíduos lançados na atmosfera através da queima de combustíveis fósseis, contribuindo para a destruição da camada de ozônio e intensificando fenômenos ambientais como a chuva ácida (MARMION et al., 2004).

Muitos pesquisadores não imaginaram que um gás quimicamente instável e reativo poderia ser produzido endogenamente no corpo humano (SOCCO et al., 2017). Até que, a partir de 1980, estudos realizados inicialmente por Furchgott, Zawadzki, Ignarro e Moncada comprovaram que alguns vasodilatadores, como a acetilcolina, liberam uma substância que está envolvida no relaxamento endotélio dependente, atuando como importante vasodilatador. Cerca de sete anos depois, estudos mais detalhados demonstraram que esta substância era o óxido nítrico (FURCHGOTT E ZAWADZKI, 1980; MINGOS, 2014; FAN et al., 2016; SOCCO et al., 2017; KUMAR et al., 2017).

Assim, esses estudos evidenciaram que a molécula de NO tem importante papel na sinalização intra e extracelular. Desde então se tornou evidente a participação dessa molécula em muitos eventos fisiológicos, visto que a sinalização de óxido nítrico é importante na percepção da dor, no controle e regulação do sono, na vasodilatação, na coagulação do sangue, no controle da pressão arterial, na produção de muco, na contração e relaxamento do esfíncter, na regulação da ereção e no bom funcionamento do sistema imunológico (ORTIZ e SERRADOR, 2018; QUINN et al., 2015; KUMAR et al., 2017).

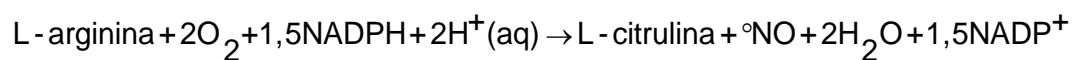
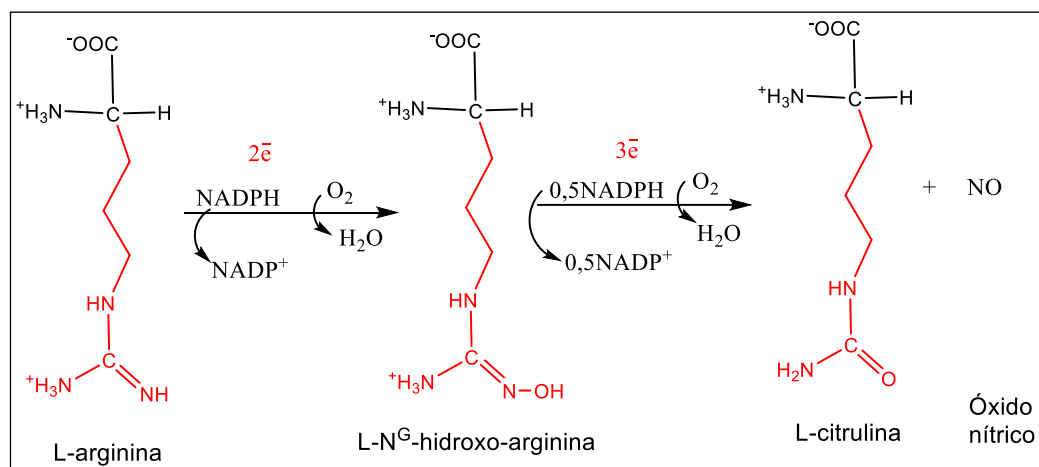
Dessa forma, além do relaxamento muscular liso, em condições fisiológicas, o NO pode regular função renal, inflamação, secreção endócrina e neurotransmissão, sendo seu papel como neurotransmissor descoberto em 1988 (MARLETTA et al., 1998; MITCHELL et al., 2007). Além disso, patologicamente, o NO tem sido associado a uma série de estados de doenças, incluindo câncer, diabetes, doença cardíaca e doença de Alzheimer (SOCCO et al., 2017; ROCHA et al., 2008). A sua função exata no cérebro é desconhecida, mas acredita-se que o NO está envolvido nos processos de aprendizado e memorização (FRICKER, 1995; KUMAR et al., 2017), e na fisiopatologia de muitos distúrbios neurológicos, como epilepsia, esquizofrenia, ansiedade e depressão (KUMAR et al., 2017).

Recentemente, também foi verificada a atuação do NO como antioxidante endógeno, devido sua elevada reatividade com outros radicais (IGNARRO, 2000; JOSHI et al., 1999; WINK E MITCHELL, 1998; FELDMAN, 1993). Dessa forma, destaca-se a importância do NO para os organismos vivos e o crescente interesse tecnológico e biológico nessa molécula, a qual foi atribuída o título de "molécula do ano" em 1992 (JAMES, 1995; KUMAR et al., 2017). Tais descobertas também renderam o prêmio nobel de 1998 aos pesquisadores Furchgott, Ignarro e Murad (BARRETO et al., 2005).

Fisiologicamente, o NO pode ser derivado de múltiplas fontes, mas, nos mamíferos, ele é principalmente sintetizado pela enzima óxido nítrico sintase (NOS), a qual existe em três isoformas: NOS endoteliais (eNOS, NOS3), NOS neuronais (nNOS, NOS1) e NOS induzíveis (iNOS, NOS2). Sendo as duas primeiras envolvidas na sinalização celular e a última produzida por macrófagos e outras células ativadas por citocinas (MARLETTA et al., 1998; PEREIRA, 2009; FAN et al., 2016; YARLAGADDA et al., 2017). A biossíntese do óxido nítrico ocorre no sistema nervoso central, onde todas as três enzimas utilizam oxigênio (O₂) e o aminoácido L-arginina como substratos, para produzir NO e o aminoácido L-citrulina, numa reação dependente do NADPH. O processo inclui a oxidação de cinco elétrons e a formação do intermediário NG-Hidroxi-L-arginina (FELDMAN, 1993; FRICKER, 1995 e SOCCO et al., 2017).

A conversão de L-arginina em L-citrulina e NO, catalisada pelas isoformas da enzima óxido nítrico sintetase (NOS), está representada a seguir na figura 4 e equação 1.

Figura 4 - Representação da equação da reação global da biossíntese de óxido nítrico catalisada pela enzima NOS.

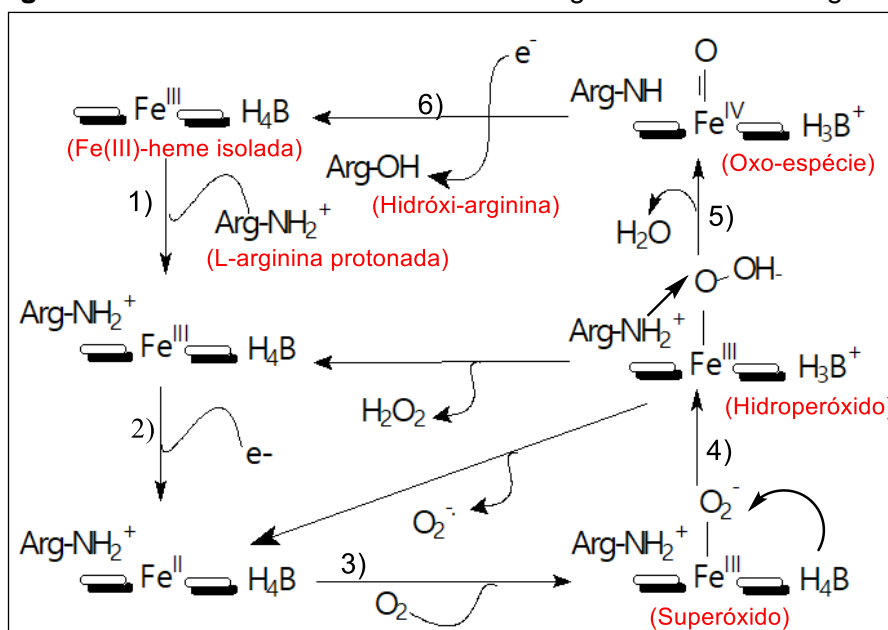


Equação 1

Baseado em estudos sobre a biossíntese de NO catalisada pela enzima NOS (FRICKER, 1995; MARLETTA, 1994; MARLETTA et al., 1998; LUZZI e MARLETTA, 2005; IGNARRO, 2000; MITCHELL et al., 2007), encontra-se resumido, neste trabalho de tese, uma proposta de explicação da sequência de etapas que compreendem o referido mecanismo (figura 5).

A enzima NOS é estruturalmente caracterizada pela presença de um grupo heme (anel protoporfirínico IX) que, interage via ligação de hidrogênio com a 5,6,7,8- tetrahidrobiopterina (BH₄), constituindo o terminal oxidante da enzima. O terminal oxidante encontra-se ligado, através do complexo Ca²⁺-calmodulina (CAM), a um terminal redutor (constituído pelas seguintes espécies químicas: FAD, FMN e NADH). Isso é possível porque o cálcio intracelular pode ligar-se à proteína calmodulina formando o complexo Ca²⁺-calmodulina. Diante da interação entre os domínios oxidante e redutor pode-se propor a transferência de elétrons no mecanismo (figuras 5 e 6).

Figura 5 - Mecanismo de conversão da L-arginina em hidróxi-arginina.



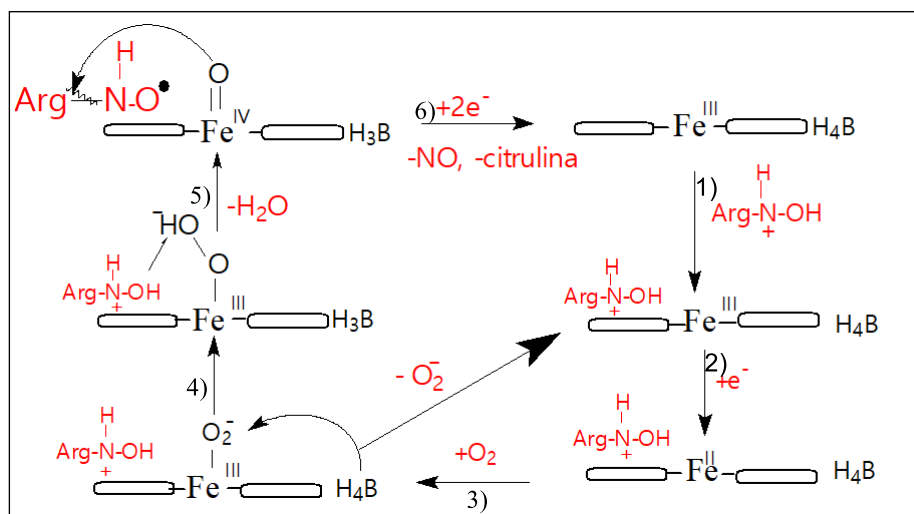
Fonte: PATEL e col., 2001 (adaptado).

Visto que a L-arginina precisa ser ativada para reagir, propõe-se que ela interage com a NOS, através do domínio oxidante, via ligação de hidrogênio (etapa 1 da figura 5). Essa interação diminui a nuvem eletrônica sobre o Fe(III), contribuindo para que aceite elétrons da cadeia transportadora mais facilmente do que numa situação em que enzima está isolada, sendo convertido a Fe(II) (etapa 2 da figura 5). Uma vez que Fe(II) é um ácido de Lewis mais mole do que Fe(III), interage com O_2 (base de Lewis), recebendo par de elétrons e retrodoando densidade eletrônica para a base, estabelecendo ligação química coordenada (etapa 3 da figura 5). Dessa forma, o ferro tem um caráter acentuado de Fe(III) e o oxigênio de peróxido (O_2^-). O íon O_2^- aceita hidrogênio da tetrahydrobiopterina (BH_4), etapa 4, e da L-arginina protonada (etapa 5 da figura 5), formando uma oxo-espécie (espécie intermediária tetracoordenada) que é convertida em hidróxi-arginina, e por sua vez protonada, restabelecendo a estrutura da enzima NOS (FRICKER, 1995).

A hidróxi-arginina protonada forma ligação de hidrogênio com a NOS (etapa 1 da figura 6), contribuindo para que o Fe(III) da referida enzima aceite elétrons da cadeia transportadora sendo convertido a Fe(II), como indicado na etapa 2 (figura 6). Fe(II) interage com O_2 (etapa 3 da figura 6), que é convertido em O_2^- . O íon O_2^- , aceita hidrogênio da tetrahydrobiopterina (BH_4), etapa 4 (figura

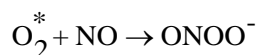
6), e da hidróxi-arginina protonada (etapa 5 da figura 6), formando um intermediário que dá origem a L-citrulina e NO (FRICKER, 1995).

Figura 6 - Mecanismo de conversão da hidróxi-arginina em L-citrulina e óxido nítrico.



Fonte: PATEL e col., 2001 (adaptado).

A produção de óxido nítrico pela iNOS em macrófagos é um dos principais mecanismos de defesa de células hospedeiras contra parasitas, uma vez que o NO pode reagir com radicais, como o superóxido (O_2^*), produzindo o íon peroxinitrito ($ONOO^-$), conforme representado pela equação 2, que apresenta efeito citostático e citotóxico contra o parasito (PEREIRA, 2009; JOSHI et al., 1999).



Equação 2

Como o NO é uma espécie radicalar gasosa, a sua liberação direta no organismo tem limitações significativas. Por isso, é geralmente necessário liberar NO usando, como veículo, um precursor reativo potencialmente capaz de liberar NO como, por exemplo, um complexo metálico (TFOUNI et al., 2015). De acordo com Friedman e colaboradores (2008), as características mais importantes de um sistema doador NO, sob condições experimentais in vitro, incluem a facilidade de aplicação do referido sistema e, sobretudo, a capacidade de controlar com precisão tanto a concentração como a duração da exposição ao NO. Além disso,

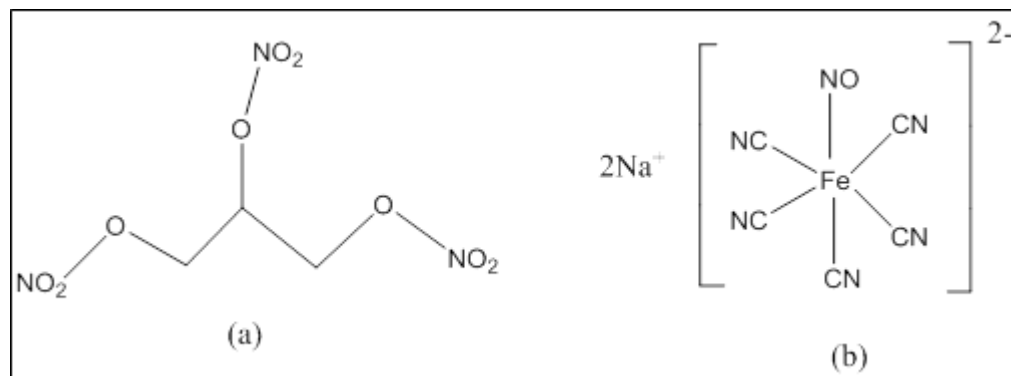
deve-se levar em consideração custo, estabilidade de armazenamento e transportabilidade. Por essas razões, o uso popular de compostos NO-doadores tem sido de grande benefício visando explorar as ações biológicas do NO. Alguns compostos empregados como potenciais agentes liberadores de óxido nítrico em um contexto terapêutico são Trinitrato de glicerina (TNG ou glicerina) e Nitroprussiato de sódio (SPN), ambos usados como vasodilatadores. (IGNARRO, 2000; SOCCO et al., 2017).

A nitroglicerina (figura 7 (a)) é um nitrato orgânico altamente reativo, que foi descoberta em 1847 e ficou mundialmente conhecida pelas pesquisas de Alfred Nobel, que em 1863 descobriu uma forma segura de detoná-la, a dinamite. Mais tarde, Nobel foi diagnosticado com uma doença cardiovascular chamada angina pectoris. Uma vez que essa patologia está relacionada à deficiência na circulação coronariana, foi indicado o tratamento utilizando TNG como vasodilatador. No entanto, Nobel não seguiu as recomendações médicas, alegando que os operários de sua fábrica sofriam terríveis dores de cabeça, às quais ele relacionava à exposição a TNG. Até a década de 80, pouco se sabia sobre o mecanismo de ação biológica da glicerina e outros nitratos orgânicos, o que somente foi elucidado após a descoberta das diversas funções fisiológicas do óxido nítrico (NO) no organismo humano (BARRETO et al., 2005).

O SNP (figura 7 (b)) é um sal de sódio, solúvel em água, constituído por íon Fe^{2+} complexado com óxido nítrico e cinco íons cianeto. O SNP pode ser armazenado por anos à temperatura ambiente, se mantidos secos e protegidos da luz, visto que sua decomposição é acelerada pelo oxigênio. O nipride (nome comercial do SPN) é usado para induzir hipotensão (emergências hipertensivas), para minimizar a perda de sangue cirúrgico e em casos de insuficiência cardíaca (SOCCO et al., 2017).

Com aumento da resistência a antibióticos tornando-se um grande problema clínico, novos antimicrobianos liberadores de NO podem ser promissores utilizados sozinhos ou quando aplicados associados a antibióticos tradicionais (QUINN et al., 2015).

Figura 7 - Representação das estruturas do trinitrato de glicerina (a) e nitroprussiato de sódio (b).



Autoria própria.

Além da deficiência, a superprodução de NO também está associada a uma série de patologias. Isso porque, a concentração excessiva de óxido nítrico pode causar danos às células hospedeiras, danificando proteínas-chave e o RNA, agindo, principalmente, no ciclo respiratório celular, ocasionando complicações no caso de doenças como diabetes, artrite, inflamação e epilepsia (JOSHI et al., 1999; FRICKER, 1995).

Por exemplo, o NO reduzido está associado à hipertensão na pré-eclâmpsia e na angina de Prinzmetal. Níveis elevados de NO também têm sido associados a doenças autoimunes, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e esclerose múltipla, e aos processos de rejeição de transplante e casos de choque séptico (QUINN et al., 2015). Numa situação de choque séptico, por exemplo, a alta concentração de NO promove indesejável efeito vasodilatador nas paredes dos vasos, permitindo a passagem de fluidos vitais para os tecidos, ocasionando inchaço e queda de pressão sanguínea e, desenvolvendo considerável risco de morte. (ORIANI E SAUAIA, 2004).

A reação letal ocorre se a grande quantidade de óxido nítrico reage com ânions superóxido (O²⁻) produzidos simultaneamente, gerando, por sua vez, compostos altamente tóxicos, como o peroxinitrito (ONOO⁻) e radicais hidroxila (·OH) (KUMAR et al., 2017). Por isso, cientistas têm se empenhado na elucidação de novos compostos que sejam capazes de liberar/capturar NO de forma controlada, diretamente no local afetado (TFOUNI et al., 2003). Nesse sentido, um exemplo de doador de NO comumente usado na clínica trata-se da classe de NO-doadores denominada diazeniumdiolatos (NONOates), usado em experimentos

celulares que requerem exposição controlada de NO. Esta classe de NO-doadores libera espontaneamente NO livre em solução aquosa. Eles são úteis porque tanto a duração quanto a concentração de NO podem ser controlados com precisão. Diferenças nas taxas de liberação de NO de cada NONOate são uma função das cadeias de amina que ditam a taxa de decomposição (meia-vida) (SOCCO et al., 2017; JOSHI et al., 1999).

Sabendo-se das características antagônicas do NO nos sistemas biológicos, destaca-se a importância da regulação do óxido nítrico no organismo, a fim de se manter a boa saúde. Para tanto, faz-se necessário conhecer as propriedades físico-químicas do NO para uma melhor compreensão acerca da sua ação no organismo.

O óxido nítrico (NO) é uma substância inorgânica, que nas condições normais de temperatura e pressão (CNTP) apresenta-se na forma de um gás incolor e é termodinamicamente instável frente a gases como N_2 e O_2 e frente a água, sendo rapidamente convertido a radicais como $\cdot NO_3^-$ e $\cdot NO_2^-$ (KUMAR et al., 2017). Apresenta solubilidade em água moderada (aproximadamente 2 mmol L^{-1} a $25 \text{ }^\circ\text{C}$) (IGNARRO, 2000; LANCASTER, 2000 KUMAR et al., 2017) e maior solubilidade em solventes pouco polares, como o n-hexano ($0,13 \text{ mol L}^{-1}$ a $25 \text{ }^\circ\text{C}$) (QUEIROZ E BATISTA, 1999). Explicando-se, assim, sua tendência em estabelecer-se, preferencialmente, em meio fisiológico lipofílico, como membranas e domínios hidrofóbicos de proteínas. Esta é uma das propriedades mais importantes do NO para suas ações biológicas, visto que é dispensado o uso de transportadores para que o NO exerça os seus efeitos sobre as células (LANCASTER, 2000).

Em comparação com outras moléculas de sinalização, como o monóxido de carbono (CO) e o sulfeto de hidrogênio (H_2S), o NO é uma pequena molécula, altamente difusa e com uma curta semivida biológica, que varia entre milissegundos a 2 segundos (SOCCO et al., 2017). A constante de difusibilidade (D) em água varia de 2 a $4 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$ e, sob condições fisiológicas, D é calculado em $3,3 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$ (ORIANI e SAUAIA, 2004; QUEIROZ E BATISTA, 1999).

Esses dados revelam que o óxido nítrico percorre grandes distâncias em curto intervalo de tempo a partir da célula que o produz, antes da sua inativação, destacando a sua função como mensageiro biológico (QUEIROZ E BATISTA, 1999).

A tabela 1 ilustra outras importantes propriedades físicas do óxido nítrico.

Tabela 1 - Propriedades físicas do óxido nítrico.

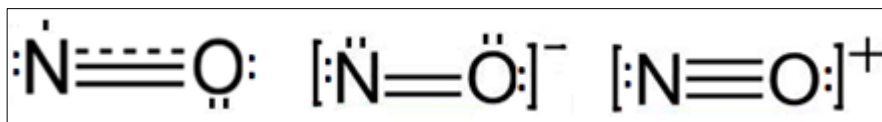
Ponto de fusão	-163,6 °C
Ponto de ebulição	-151,8 °C
Entalpia padrão de formação	90,2 kJ mol ⁻¹
Comprimento de ligação	115 pm

Fonte: QUEIROZ e BATISTA, 1999.

Sendo um radical (uma molécula com elétron desemparelhado), vide figura 8, a molécula de NO tende a reagir com outras espécies e assim estabilizar o seu elétron livre. Sob condições biológicas, NO reage apenas com dois tipos de espécies: outras espécies de radicais, como superóxido, oxigênio; e metais de transição, particularmente o íon ferro. Tais reações estão na essência de muitos dos seus efeitos de sinalização fisiológica (SOCCO et al., 2017; KUMAR et al., 2017; JOSHI et al., 1999).

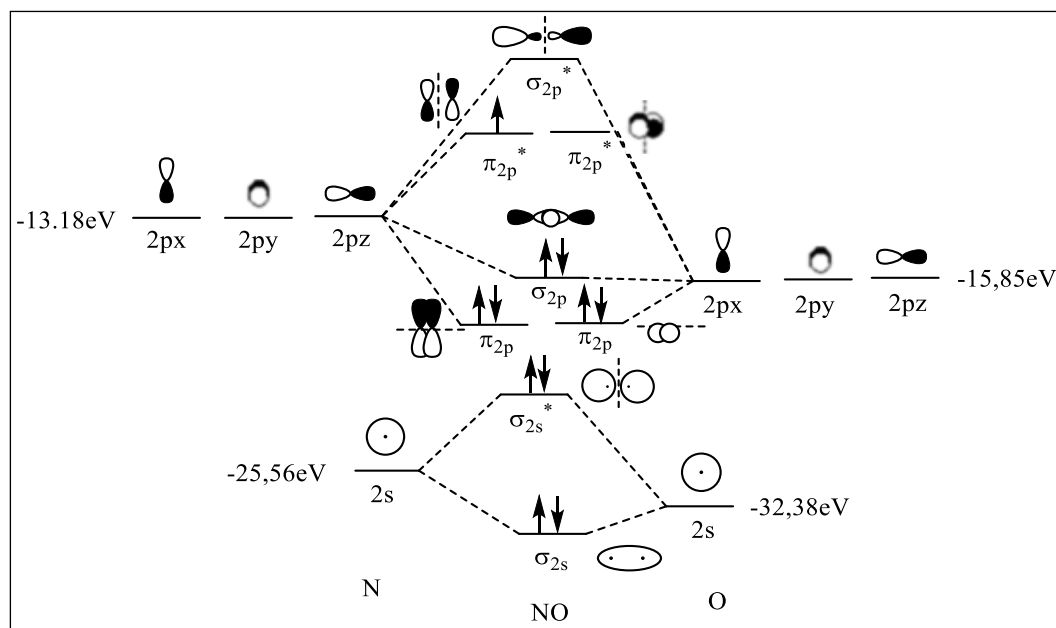
Para avaliar a ligação química do NO a outras espécies, tal como o íon ferro, tem-se que há uma reação ácido-base de Lewis. A representação da estrutura de Lewis da molécula de NO (figura 8) ilustra a existência de pares de elétrons não ligantes, portanto NO pode atuar como base de Lewis frente a outra espécie. O íon Fe(II), por exemplo, possui configuração eletrônica [Ar]3d⁶, apresentando orbitais “d” incompletos e, assim, pode atuar como ácido de Lewis frente ao NO (e outras bases de Lewis).

Figura 8 - Representação da estrutura de Lewis para [NO]ⁿ, n=0,-1,+1.



O NO é uma base de Lewis, mas além de atuar como σ -doador, também pode, simultaneamente, atuar como π -aceptor de elétrons. Para entender isso, faz-se necessário avaliar o diagrama de orbitais moleculares para NO (Figura 9).

Figura 9 - Diagrama de orbitais moleculares do óxido nítrico.



Autoria própria.

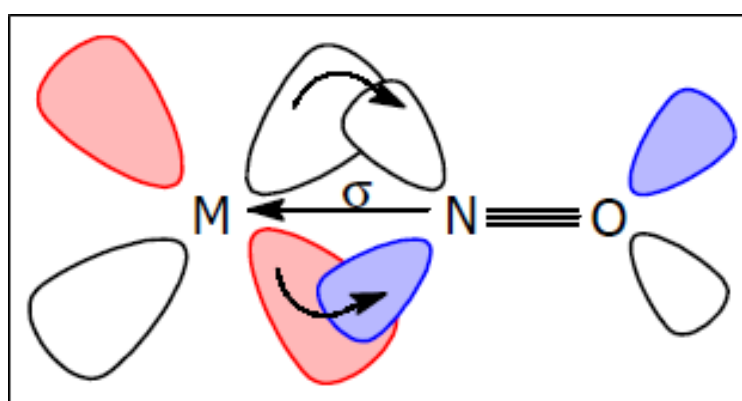
O NO é uma espécie diatômica, heteronuclear, linear e, de acordo com os conhecimentos de simetria e teoria de grupos, não possui centro de inversão. Portanto é classificada como grupo pontual $C_{\infty h}$. O átomo de nitrogênio tem cinco elétrons de valência e o átomo de oxigênio tem seis elétrons na camada de valência, logo na molécula de NO há um total de 11 elétrons, cujas propriedades físicas são descritas pelos orbitais moleculares (de simetria σ e π), conforme representado na Figura 9. Dessa forma, a molécula de NO apresenta configuração eletrônica $(\sigma_{2s})^2 (\sigma_{2s}^*)^2 (\sigma_{2p_z})^2 (\pi_{2p})^4 (\pi_{2p}^*)^1$, sendo um elétron desemparelhado descrito por um orbital pi antiligante (π^*). Isso permite sua classificação como substância paramagnética (radicalar), conferindo ao NO curto tempo de vida (meia-vida de 5 a 10 segundos *in vitro*) e, por consequência, elevada reatividade frente a outras espécies químicas (IGNARRO, 2000). Sua ordem de ligação corresponde a 2,5 (IGNARRO, 2000).

Ao analisar o diagrama de orbitais moleculares do NO, figura 9, tem-se que os orbitais moleculares cheios de maior energia são os orbitais π_{2p} e σ_{2p_z} . Sendo assim, o óxido nítrico pode doar um dos pares de elétrons desses orbitais moleculares, a depender do ácido de Lewis e da geometria do complexo, seguindo os princípios de simetria (classificatório) e de energia dos elétrons. Assim, o óxido nítrico pode atuar como uma base de Lewis (σ -doador) e o metal como um ácido de Lewis. Além disso, como o NO também apresenta orbitais π^* semi-

preenchido/vazio, a depender da natureza do íon metálico em questão, além da ligação sigma, também pode haver doação de densidade eletrônica dos orbitais d de simetria π do metal para os orbitais π^* do NO ($(d\pi(M) \rightarrow \pi^*(NO))$), ver Figura 10. Considerando que há um destaque do caráter covalente na ligação M-NO, a retrodoação será mais efetiva e, portanto, a ligação M-NO será mais forte, quando o metal se tratar de um ácido de Lewis relativamente mole ou de classe 'b' (PEARSON, 1963; BASOLO E JOHNSON, 1976).

Os metais de classe 'b' tendem a formar ligações mais fortes com bases moles, tal como o NO. A ligação formada, nesse caso, possui destaque do caráter covalente. Os elétrons d dos ácidos moles podem ser usados para a formação de ligações π com os átomos dos grupos ligantes, que possuem orbitais "d" de simetria π /orbitais moleculares π vazios (ou semipreenchidos), que possam receber densidade eletrônica retrodoada dos orbitais d de simetria π do ácido, de simetria e energia adequadas. Como consequência da retrodoação há um aumento da densidade eletrônica compartilhada entre M e L e, conseqüentemente, da força da ligação M-L (ΔH mais negativo), refletindo num ΔG mais negativo e, portanto, numa maior estabilidade do complexo (BASOLO E JOHNSON, 1976).

Figura 10 - Esquema dos orbitais moleculares envolvidos na ligação M-NO (M=metal).



Fonte: MARCHESI, 2008.

Outra propriedade interessante do óxido nítrico é sua diversidade de espécies derivadas, fator que contribui para a riqueza da bioquímica dessa molécula. Isso porque, os efeitos biológicos (benéficos e/ou maléficos) do NO estão associados aos efeitos diretos, relacionados a reações em que o NO

interage diretamente com moléculas biológicas específicas, sendo necessária baixas concentrações de NO, e aos efeitos indiretos, relacionados à geração de várias espécies derivadas de NO, denominadas espécies reativas de nitrogênio e oxigênio (ERNO), que são eletroquimicamente ativas (KUMAR et al., 2017; FERREIRA, 2004). Essas espécies são derivados de reações de NO com oxigênio ou superóxido, e geralmente prevalecem em maiores concentrações de NO ($>1\text{mmol L}^{-1}$), principalmente como consequência da expressão do iNOS. A ERNO resultante, que pode desencadear tanto stress oxidativo quanto nitrosante, forma a base dos efeitos fisiopatológicos geralmente atribuídos a NO (MARMION, 2004).

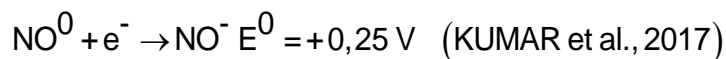
A reação entre NO e O₂, por exemplo, produz peroxinitrito (ONOO⁻) em uma taxa controlada por difusão. O peroxinitrito é uma espécie fortemente oxidante e nitrante, que ocasiona dano molecular e conduz à disfunção celular causando de doenças (KUMAR et al., 2017; MARMION et al., 2004).

As reações mais simples do NO são aquelas que envolvem a remoção do elétron do orbital π^* (oxidação) ou a adição de um elétron a este orbital (redução), resultando na formação do íon nitrosônio (NO⁺) e do ânion nitroxila (NO⁻), respectivamente. O NO pode ser oxidado rapidamente pelo oxigênio, superóxido ou metais de transição, para o íon NO⁺. O potencial de ionização do NO é de 9,26 eV, sendo a oxidação do NO a NO⁺ (equação 3) facilmente realizada por uma variedade de métodos incluindo fotoionização, oxidação eletroquímica e reação com receptores de elétrons durante a formação de complexos de transferência de carga (FERREIRA, 2004). Apesar da baixa afinidade eletrônica (0,024 eV), o NO também pode passar por redução para produzir nitroxila ou íon nítróxido (equação 4).

A presença de elétron nos orbitais π^* das espécies NO⁰ e NO⁻ tem como consequência uma maior repulsão dos elétrons adicionais provenientes de outra espécie do que no caso do NO⁺, cujos orbitais π^* encontram-se vazios. Portanto, a remoção de elétron desemparelhado no orbital π^* resulta no fortalecimento da ligação N-O, enquanto que a adição de elétron no orbital π^* resulta no enfraquecimento da ligação N-O. Assim, a redução de NO⁰ é menos favorecida que a redução de NO⁺, o que é ratificado pelos valores de potenciais de redução de NO⁺ e NO⁰ em meio aquoso (ver equações a seguir), bem como pelos valores de comprimento da ligação N-O para estas espécies (tabela 2).



Equação 3



Equação 4

Assim como o NO, as espécies NO^+ e NO^- também podem se coordenar a metais de transição, doando par de elétrons (base de Lewis) e recebendo densidade eletrônica, formando os nitrosilo complexos. A caracterização de nitrosilo complexos, por sua vez, pode ser feita através da técnica de espectroscopia na região do infravermelho, onde é identificada a banda de estiramento do NO ou de suas espécies derivadas. Assim, quanto maior for a retro-doação (metal em baixo estado de oxidação), mais forte será a ligação M-NO, porém mais fraca será a ligação N-O, pois aumenta a densidade de elétrons em orbitais π^* , enfraquecendo mais para as espécies de NO que possuem elétron(s) descritos por esses orbitais (NO^0 e NO^-), refletindo em menores números de onda associados ao estiramento do NO (tabela 2).

Tabela 2 - Energia vibracional na região do infravermelho e comprimento de ligação das espécie NO^+ , NO^0 e NO^-

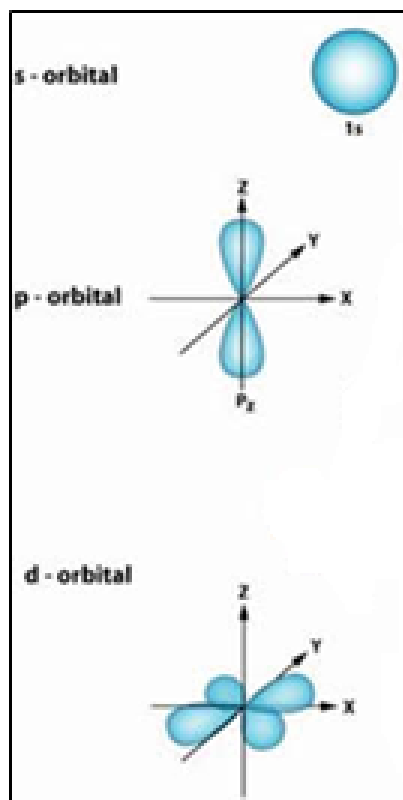
Espécie	NO^+	NO^0	NO^-
$\nu(\text{NO})(\text{cm}^{-1})$	2377	1875	1470
Distância N-O(Å)	1,06	1,15	1,26

Fonte: FORD e LORKOVIC, 2002.

A coordenação entre o metal (M) e a molécula de NO pode se dar via átomo de nitrogênio ou via átomo de oxigênio, originando as formas nitrosil-N (M-NO) e nitrosil-O (M-ON), respectivamente (FUKUTO et al., 2000). A primeira é a forma mais comum, enquanto que a forma nitrosil-O é conhecida apenas quando a ligação é estabelecida com metais do bloco s, como Li e Na (RITCHER-ADDO e LEGZDINS, 1992). Isto se deve a questões energéticas, pois, sendo o oxigênio mais eletronegativo que o nitrogênio (eletronegatividade de Pauling para O: 3,44 e N: 3,04), o mesmo atrai mais os elétrons da ligação N-O, de forma que o

complexo de formulação M-ON será mais estabilizado quando M for do grupo 1 frente a um M de transição do mesmo período, devido ao formato dos orbitais s e p propiciar menor repulsão eletrônica entre os elétrons do metal e a nuvem eletrônica do NO, que os orbitais d (figura 11).

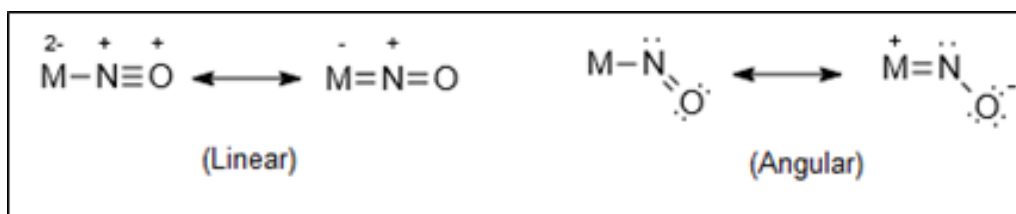
Figura 11 - Representação do formato dos orbitais “s” (esférico), “p”(forma de halteres) e “d” (tetralobular).



Fonte: BASOLO & JOHNSON, 1976.

O NO coordenado pode adotar geometria linear ou angular em relação ao centro metálico, como pode ser visto na figura 12. A geometria linear predomina quando o comprimento da ligação M-NO é curto (1,60-1,75 Å) e a frequência de estiramento do NO no infravermelho é alta (1650-1985 cm^{-1}). Enquanto que a geometria angular apresenta comprimentos da ligação M-NO maiores (1,80-1,95 Å) e baixa frequência de estiramento do NO no infravermelho (1525-1590 cm^{-1}) (RITCHER-ADDO e LEGZDINS, 1992; CEZAR, 2015).

Figura 12 - Modos de coordenação do NO ao centro metálico.



Fonte: RITCHER-ADDO e LEGZDINS, 1992.

Considerando o papel do NO em diversos processos fisiológicos e visto que o óxido nítrico forma complexos bastante estáveis com determinados metais de transição, estudos veem sendo direcionados para o desenvolvimento de alguns complexos metálicos como possíveis aprisionadores de NO. Nesse sentido observou-se que complexos de rutênio se apresentam como potencial e eficiente doador de NO em sistemas biológicos, quando submetidos a estímulos químicos (TFOUNI et al., 2005; TFOUNI et al., 2010).

2.4.1 Nitrosilo complexos de Rutênio

Visto que o óxido nítrico desempenha papéis-chave em vários processos biológicos que dependem da sua concentração local, o desenvolvimento de pró-drogas liberadoras de NO tem sido objeto de esforços (VIDAL et al., 2012). Por isso, muitas pesquisas têm sido direcionadas para o desenvolvimento de complexos metálicos capazes de gerar ou capturar NO em meio biológico, incluindo os de rutênio, que são menos tóxicos e bastante estáveis e inertes em soluções aquosas (MARCONDES et al., 2002). Nesse contexto, alguns grupos de pesquisa têm se concentrado na química, fotoquímica e atividade biológica de nitrosilo complexos de rutênio (VIDAL et al., 2012; RECHITSKAYA et al., 2020). Resultados promissores têm indicado a atividade biológica de complexos “[Ru(P-P)(NO)]” contra diferentes tipos de câncer e como agentes antibacterianos tuberculostáticos, abrindo um novo caminho na terapia do câncer e na pesquisa de doenças infecciosas (BARBOSA et al., 2018; RODRIGUES et al., 2020).

Conforme já citado, os nitrosilo complexos de metais de transição têm sido utilizados na medicina, como agentes liberadores de óxido nítrico, desde o século XIX, e um exemplo de complexo nitrosilado é o nitroprussiato de sódio (SNP). Embora o SNP seja administrado clinicamente, existem problemas associados ao

seu uso, como a suscetibilidade à fotólise e sua redução (NO^+ é reduzido a NO^0), através da ação do sistema imunológico, liberando cianeto (TFOUNI et al., 2012). Dessa forma, a utilização de fármacos como esse possui restrições devido à ocorrência de reações secundárias com formação de subprodutos indesejáveis, dificultando seu estudo *in vivo* e sua aplicação como metalo-drogas (SANTOS, 2007; RITCHER-ADDO e LEGZDINS, 1992). Outro problema é que a maioria dos doadores de NO em utilização corrente não são específicos, ou seja, além de atingirem a célula alvo, atingem também as células saudáveis (ROSE e MASCHARAK, 2008).

Embora a aplicação biológica dos nitrosilo complexos metálicos seja bem conhecida, fatores como instabilidade térmica, fotosensibilidade e meia-vida curta (0,1 a 0,6 segundos), representam desafios do ponto de vista farmacológico (MARCONDES et al., 2002).

O grande desafio da química de coordenação é sintetizar compostos cinética e termodinamicamente estáveis, que possam, com mínimo de efeitos tóxicos, servir de veículos para liberar (ou capturar) NO de forma controlada nos sistemas biológicos (MARCONDES et al., 2002; RITCHER-ADDO, 1992).

A pesquisa por novos sistemas, incluindo nitrosilo complexos, capazes de capturar e liberar NO nos alvos desejados, aumentou consideravelmente nos últimos anos. Particularmente, os nitrosilo complexos de rutênio têm sido extensivamente explorados devido às suas propriedades, tais como: estabilidade térmica, baixa toxicidade, solubilidade da água, e a capacidade de liberar NO (na forma de NO^0) através de reduções fotoquímicas e químicas, resultando em uma quantidade considerável de estudos teóricos (CARAMORI et al., 2015; KUMAR et al., 2013; LANG et al., 2000). A fotolabilidade do NO é atribuída ao estado excitado formado através da transição eletrônica do tipo $d_{\pi}(\text{M}) \rightarrow \pi^*(\text{NO})$ (KUMAR et al., 2013).

Outro atrativo dos nitrosilo complexos de rutênio se deve à cinética desses compostos, pois a liberação do NO pode ser modulada pelo caráter do co-ligante empregado, controlando a reatividade do composto e, conseqüentemente extinguindo a ocorrência de reações secundárias (OLIVEIRA et al., 2004). Neste cenário, a escolha adequada dos ligantes é considerada como uma estratégia para modelar a reatividade do NO (CARAMORI et al., 2015).

Estudos recentes têm sido realizados por Tfouni e outros pesquisadores (2012) com o intuito de minimizar as reações paralelas à liberação do NO. Isto tem sido feito através de sínteses de nitrosilo complexos de rutênio com ligantes macrocíclicos, como o cyclam (1, 4, 8,11-tetraazaciclotetradecano) e cyclen (1,4,7,10-tetraazaciclododecano). Os nitrosilo complexos de rutênio com ligantes tetraazamacrocíclicos têm recebido considerável atenção devido aos efeitos do NO em sistemas biológicos aliada à possibilidade desses complexos atuarem como potenciais doadores de NO (TFOUNI et al., 2005). Alguns estudos permitiram constatar que nitrosilo complexos de rutênio com cyclam liberam NO quando reduzidos química ou eletroquimicamente ou quando irradiados com luz (OLIVEIRA et al., 2007; TFOUNI et al., 2005; OLIVEIRA et al., 2004), a exemplo do complexo *trans*-[Ru(NO)Cl(cyclam)]²⁺ cuja velocidade de liberação de NO ($k_{-NO} = 6.1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$), após redução do complexo, é menor para complexos análogos do tipo *trans*-[Ru(NO)(NH₃)₄(L)]ⁿ⁺ (L=bases heterocíclicas nitrogenadas), o que pode viabilizar o uso deste complexo como um potencial doador controlado de NO (LANG et al., 2000; TFOUNI et al., 2003; VIDAL et al., 2012). Além disso, rutênio nitrosiltetraazamacrociclos têm menos subprodutos após liberação de NO quando comparados a nitrosilo complexos de tetraaminas similares. Somada à maior estabilidade conferida aos complexos nitrosilo com tetraazamacrociclos existe outra importante característica: o intervalo das taxas de liberação de NO é alargada em relação aos análogos de tetraaminas. Esses recursos tornam os referidos complexos muito interessantes para possíveis aplicações clínicas (DORO et al., 2016).

Considerando as excelentes propriedades do *trans*-[Ru(NO)Cl(cyclam)]²⁺ e a importância biológica do NO, e visando a potenciais aplicações biológicas, trabalhos vem sendo desenvolvidos com o intuito de sintetizar os análogos do *trans*-[Ru(NO)Cl(cyclam)]²⁺ com uma maior taxa de liberação de NO (VIDAL et al., 2012). Sendo esse também um dos objetivos deste trabalho de tese.

2.5 ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM BASES NITROGENADAS E DNA

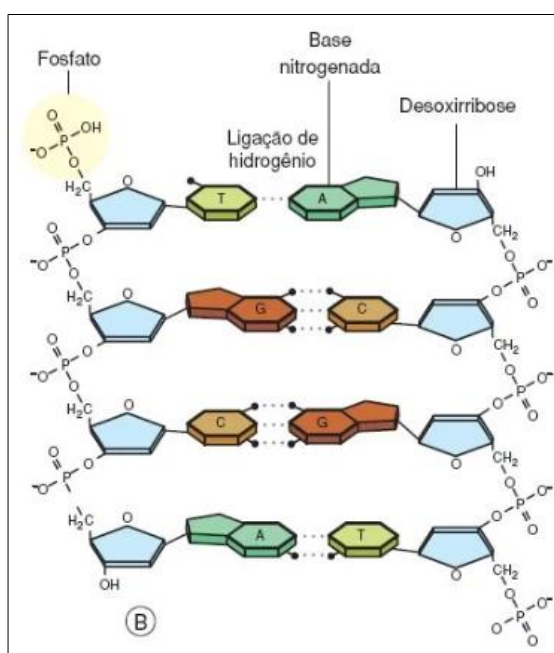
O Ácido Desoxirribonucleico (DNA) desempenha importante papel biológico, sendo responsável pelo transporte do código genético, corroborando

com a síntese proteica e enzimática, através dos processos de tradução e transcrição.

Algumas moléculas podem se ligar ao DNA e o estudo do mecanismo dos complexos formados conduziu a obtenção de fármacos importantes. O DNA é a principal molécula alvo para a maioria dos agentes anticancerígenos e antivirais. Dessa forma, as investigações do mecanismo de ligação, bem como os fatores que determinam a afinidade e a seletividade, entre complexos metálicos com potencial aplicação terapêutica e o DNA tem sido objeto de pesquisa da bioinorgânica (CHAN et al., 2002; FEI et al., 2013). O principal objetivo é identificar novos complexos que possam atuar diretamente no DNA, com maior especificidade contra as células alvo, fornecendo uma boa ferramenta à biotecnologia (MUDASIR et al., 1999; CHAN et al., 2002).

O DNA é estruturalmente caracterizado e formado por unidades de nucleotídeos que, por sua vez, são compostos por uma pentose (ribose ou desoxirribose) ligada ao grupo fosfato e bases nitrogenadas (adenina, guanina, timina e citosina). Dois filamentos constituem o DNA, os quais estão unidos através de ligações de hidrogênio entre as quatro bases nitrogenadas do nucleotídeo, dando origem a estrutura de dupla hélice (SOLOMONS e FRYHLE, 1998) (figura 13).

Figura 13 - Representação estrutural do DNA.

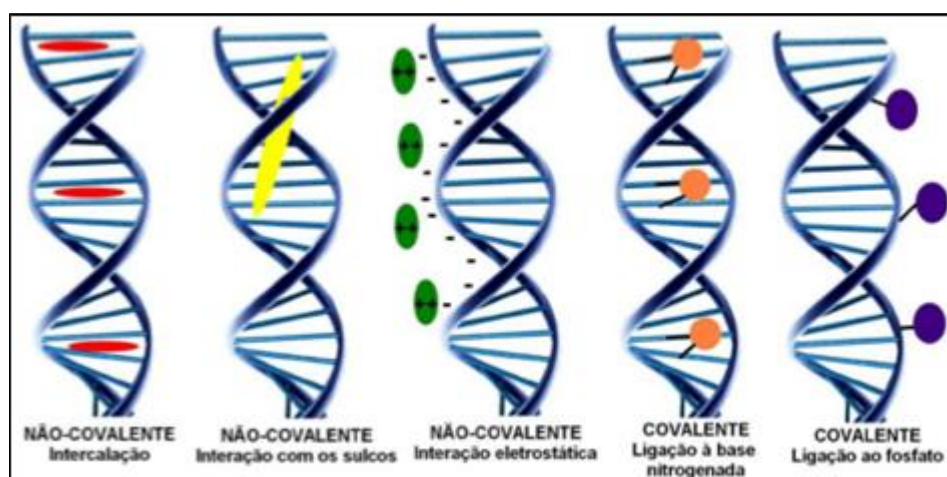


Fonte: AMABIS & MARTHO, 2006.

Basicamente, os complexos metálicos (e compostos químicos em geral) interagem com a dupla hélice do DNA via ligação não-covalente, que inclui os mecanismos de ligação intercalativa, interação com os sulcos e interação eletrostática externa (ligação iônica), ou via ligação covalente, através da interação com bases nitrogenadas ou grupos fosfato (FEI et al., 2013). Os referidos mecanismos de interação com DNA são ilustrados na figura 14.

A formação de ligações covalentes com bases nitrogenadas é o principal mecanismo de ação da cisplatina, bem como de complexos análogos (PINTO e LIPPARD, 1985; DE ALMEIDA et al., 2005).

Figura 14 - Representação dos modos de interação de compostos químicos com DNA.



Fonte: BARRA e NETO, 2015.

Sabe-se, desde a década de 1970, que o DNA é o alvo biológico da cisplatina ($\text{cis-[Pt}^{\text{II}}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$) *in vivo*. O mecanismo consiste, inicialmente, em uma reação de hidrólise, que ocorre com substituição dos ligantes cloreto por moléculas de água, originando espécies com carga positiva. Pela teoria de Pearson, esses metabólitos têm grande afinidade por moléculas contendo nitrogênio e enxofre, podendo reagir especialmente com o DNA, RNA e proteínas. A formação desses adutos com o DNA celular não apenas inibe a transcrição e replicação do DNA, como também induz a morte da célula (BARRA e NETO, 2015). Este aduto foi totalmente estruturalmente caracterizado por cristalografia de raios X, em 1995, quando o grupo Lippard publicou a estrutura cristalina da cisplatina ligada a um DNA de cadeia dupla, com resolução de 2,6 Å (KOMOR e BARTON, 2013).

O mecanismo de ação da cisplatina envolve a formação de ligação covalente entre Pt e nitrogênio das bases nitrogenadas adenina e guanina. Estudos apontam formação de aduto mais estável quando a base nitrogenada é guanina (PINTO e LIPPARD, 1985; DE ALMEIDA et al., 2005).

O processo de interação de complexos com o DNA pode ser monitorado através de técnicas como: espectroscopia eletrônica e vibracional, fluorescência molecular, eletroquímica, ressonância magnética nuclear (RMN), microscopia de força atômica, eletroforese e difração de raios-X. Tais técnicas têm sido utilizadas para caracterizar a natureza da ligação metal-DNA (M-DNA) bem como avaliar os efeitos da interação sobre a estrutura do DNA. Neste trabalho, a interação entre complexos metálicos e o DNA foi investigada por espectroscopia eletrônica na região do UV-visível, visto que a interação resulta em deslocamentos das bandas e/ou efeitos na absorvidade molar das bandas de absorção do DNA e/ou do complexo. Embora esta técnica não permita obter informações diretas sobre o modo de ligação do aduto formado (para isto é necessário desnaturar a dupla fita de DNA), trata-se de um método simples, que permite avaliar a formação do aduto através do cálculo de parâmetros termodinâmicos (constante de associação/ligação). De forma geral, quando um complexo interage com o DNA formando o aduto M-DNA é observado deslocamento das bandas de absorção (SIRAJUDDIN et al., 2013; FOXON et al., 2007).

Embora complexos com ligantes tetraazamacrocilcos de Co e Ru sejam bastante estudados, há poucos relatos a respeito de sua interação com DNA. Por isso, com base nas propostas de que muitos complexos podem atuar como potenciais agentes anticancerígenos e/ou outras terapias, este trabalho sugere o estudo da interação de complexos tetraazamacrociclos de Co e Ru com o DNA, propondo a formação do aduto M-DNA através de ligação química (SIRAJUDDIN et al., 2013).

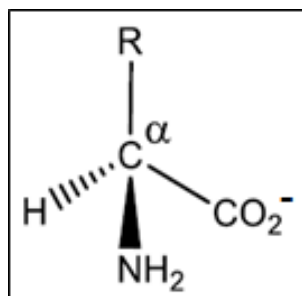
A fim de avaliar a possibilidade da interação dos referidos complexos com DNA, foi proposto, inicialmente, a coordenação de aminoácido aos respectivos centros metálicos. Uma vez sintetizados e caracterizados os complexos com aminoácido, tem-se um indicativo de que eles interagem com o DNA através de ligações químicas e, conseqüentemente, podem apresentar potencial aplicação terapêutica. Neste trabalho foram propostas sínteses de complexos

tetraazamacrocilos de Co e Ru com o aminoácido metionina e sínteses de nitrosilo tetraazamacrociclos de rutênio com metionina.

2.5.1 Aminoácidos: L-Metionina

Os aminoácidos são as unidades básicas constituintes de peptídeos e proteínas. A estrutura geral de um aminoácido contém um grupo funcional ácido carboxílico (-COOH), um grupo amina (-NH₂), um hidrogênio (-H) e um grupo variável R (cadeia lateral) ligados ao átomo de carbono adjacente ao grupo carboxila, denominado carbono-alfa (C- α). Desta forma, o carbono- α encontrado nos aminoácidos é tetraédrico ou assimétrico (exceto no caso do aminoácido glicina, onde o grupo-R é o hidrogênio) (SOARES, 2009; DA SILVA, 2014; SOLOMONS e FRYHLE,1998). A estrutura geral dos aminoácidos está ilustrada na figura 15.

Figura 15 - Representação da estrutura geral dos aminoácidos em pH básico.



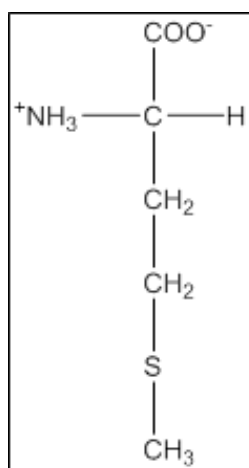
Autoria própria.

São conhecidos 20 aminoácidos encontrados nas moléculas de proteínas, com sua síntese controlada por mecanismos genéticos, envolvendo a replicação do DNA e transcrição do RNA. A metade dos aminoácidos é sintetizada pelo organismo e supre as necessidades celulares, sendo denominados de aminoácidos não-essenciais. Aqueles que não são sintetizados precisam ser incluídos na dieta e são chamados de aminoácidos essenciais (DA SILVA, 2014; SOLOMONS e FRYHLE,1998).

A composição e a hidrofobicidade do grupamento R confere aos diferentes aminoácidos diferentes propriedades químicas (como solubilidade e reatividade) que, em conjunto, serão responsáveis pela função da proteína.

O aminoácido metionina (ácido-2-amino-4-metil sulfonil-butanóico) possui grupamento R hidrofóbico, composto por um grupo tio éter (figura 16). Trata-se de um aminoácido essencial, de massa molar igual a $149,21 \text{ g mol}^{-1}$, e ponto de fusão entre $280\text{-}282^\circ\text{C}$ (WEAST, 1981).

Figura 16 - Representação estrutural do aminoácido metionina em pH neutro.

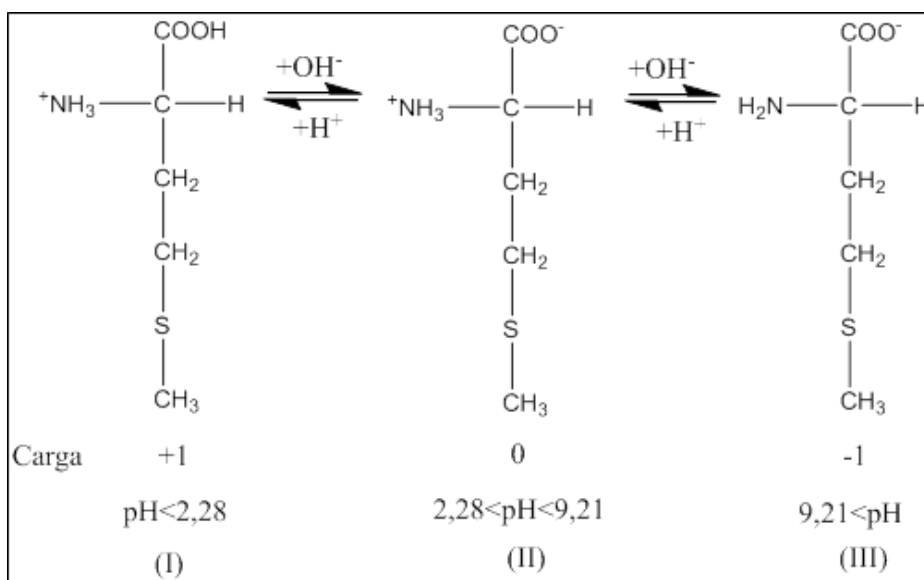


Autoria própria.

Em solução, os grupamentos amino e ácido encontram-se na forma ionizada e, por isso, os aminoácidos comportam-se como ácidos ou bases fracas. Na faixa de pH de 1 a 14 esses grupos estão em equilíbrio e, a depender do pH, pode predominar a forma catiônica ou aniônica. Porém, em determinado pH (pH isoelétrico ou Ponto isoelétrico-pI), haverá somente uma forma dipolar (ou seja, positiva e negativa ao mesmo tempo), onde será observada uma neutralidade elétrica na molécula. Esses íons dipolares, são também chamados de zwitterions. Assim, a forma catiônica predominará em pH abaixo do pI, enquanto que a forma aniônica predominará em pH acima do pI. A acidez também pode ser expressa pelo valor de pKa, de forma que quanto menor o valor de pKa maior a acidez do ácido considerado e quanto maior o valor de pKa menor a extensão da dissociação que este ácido passa em meio aquoso (DA SILVA, 2014; SOLOMONS e FRYHLE,1998). Para a metionina, o pKa1 (referente ao grupo carboxílico) e o pKa2 (referente ao grupo amino), corresponde a 2,28 e 9,21 (SOARES, 2009; SOLOMONS e FRYHLE,1998), respectivamente, onde os valores de pKa1 e pKa2 correspondem aos valores de pH onde o aminoácido funciona como um tampão durante uma curva de titulação. No início da titulação,

teoricamente, só existe a forma catiônica (situação I da figura 17) em virtude de o aminoácido funcionar como um receptor de prótons, ou seja, como uma base. Ao adicionar uma base (OH⁻) ao sistema, começa a haver a neutralização, com o aparecimento da forma dipolar até um determinado ponto em haverá igualdade de concentração entre as duas formas, entrando o sistema em equilíbrio, correspondente ao pI (situação II da figura 17). Ao adicionar mais base, predomina-se a forma aniônica típica do aumento do valor do pH acima do valor do pI (situação III da figura 17).

Figura 17 - Representação do equilíbrio existente entre as três formas carregadas do aminoácido metionina.



Autoria própria.

Complexos metálicos contendo aminoácidos como ligantes vêm sendo explorados (VELOZO et al., 2021; JI et al., 2019), visto que esses sistemas facilitam os estudos da coordenação de íons metálicos com metaloproteínas, bem como da interação com bases nitrogenadas e DNA (DOS SANTOS, 2017). Os aminoácidos, geralmente, atuam como ligantes bidentados, coordenando-se ao centro metálico através do átomo de nitrogênio do grupo amino e do átomo de oxigênio do grupo carboxila.

Neste trabalho, propõe-se a coordenação do aminoácido metionina aos centros de Co e Ru, cujo modo de coordenação foi proposto com base em análise de RMN e análises espectroscópicas (vibracional e eletrônica).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 MATERIAIS

3.1.1 Substâncias: procedência e pureza

Nos procedimentos realizados neste trabalho, foram utilizados os reagentes e solventes indicados na tabela 3. A procedência de cada um deles também está apresentada na mesma. Em todos os ensaios químicos utilizou-se substâncias de alta pureza analítica, água destilada e, quando se fez necessário, algumas substâncias foram purificadas seguindo métodos padrão.

Tabela 3 - Lista dos reagentes com suas respectivas procedências.

Reagentes/solventes	Marca
Acetona	Fmaia
Ácido Clorídrico	Fmaia
Ácido deoxiribonucléico	Sigma Aldrich
Ácido trifluoracético de prata	Sigma Aldrich
Ácido hexafluorofosfórico (HPF ₆)	Merck
Ácido nítrico	Fmaia
Cloreto de cálcio	Vetec
Cloreto de cobalto(II) hidratado	Synth
Cloreto de potássio (KCl)	Merck
Cloreto de Rutênio (III) hidratado	Aldrich
Cyclam	Strem Chemicals
Cyclen	Strem Chemicals
DMSO	Merck
Etanol	Fmaia
Éter etílico	Fmaia
Fita de magnésio	-
Hexafluorofosfato de amônio	Strem chemicals
Hidróxido de sódio	Fmaia
L-Metionina	Synth
Metanol	Fmaia

Reagentes/solventes	Marca
Nitrito de sódio	Synth
Pentóxido de fósforo	Sigma Aldrich
tampão tris-HCl/NaCl (pH=7,37)	-

Nas sínteses dos complexos foi utilizado gás inerte argônio de procedência linde.

3.1.2 Equipamentos e técnicas experimentais

3.1.2.1 Espectroscopia vibracional

As medidas de espectroscopia vibracional foram obtidas a partir de espectrofotômetros com transformada de Fourier (FTIR), na região de 4000 a 400 cm^{-1} : Bomem modelo MB-102. As amostras foram preparadas na forma de pastilhas, utilizando-se brometo de potássio (KBr), e na forma de filme e em solução de nujol, filme fino (gotejando-se a amostra dissolvida em acetona) ou em emulsão de nujol numa janela de brometo de potássio. O branco foi obtido a partir do registro da intensidade de cada sinal dos espectros em função do ar.

3.1.2.2 Espectroscopia eletrônica

As medidas de espectroscopia eletrônica foram realizadas em espectrofotômetro Hitachi modelo U-3501 e Rigol Ultra-3560. Foram utilizadas celas de quartzo com caminho óptico de 1,0 cm. Os espectros foram obtidos através da mistura da massa adequada da amostra com o solvente que melhor a solubilizava. Esses espectros foram registrados em relação a um branco.

3.1.2.3 Medidas de RMN

As amostras foram preparadas dissolvendo-se os compostos em D_2O . As soluções resultantes foram filtradas com o auxílio de um pequeno pedaço de algodão no interior de uma pipeta e, em seguida, transferidas para tubos de análise de 5 mm. Estes foram completados com volume de solvente necessário para análise.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H em soluções de concentração da ordem de $10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ foram obtidos na Universidade de Barcelona, Espanha, no Departamento de Química Inorgânica e Orgânica, em parceria com o professor Dr Manuel Matínez López, com um espectrômetro de RMN Bruker modelo Advance DRX-500.

3.1.2.4 Medidas voltamétricas

As medidas eletroquímicas (voltametria cíclica, voltametria de pulso diferencial e eletrólise a potencial controlado) foram efetuadas com potenciostato/galvanostato EG&G PAR, modelo 273A acoplado a um microcomputador compatível. Foram adicionados 5mL da solução de eletrólito suporte ($\text{HCl/KCl } 0,5 - 0,1 \text{ mol L}^{-1}$ e $\text{HTFA/TFA}^- 0,1 \text{ mol L}^{-1}$) à célula eletroquímica, com fluxo contínuo de argônio durante 5 minutos. Em seguida, adicionou-se quantidade do complexo suficiente para uma concentração da ordem de $10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Retirou-se o fluxo de argônio e registrou-se as medidas referentes às varreduras catódicas e anódicas. Na figura 18 encontra-se ilustrado o sistema utilizado nas medidas voltamétricas, o qual foi conectado a uma fonte de alimentação e processamento de dados (microcomputador). O sistema consistia em uma célula eletrolítica com fio de platina como eletrodo auxiliar, carbono vítreo como eletrodo de trabalho e Ag/AgCl (em $\text{KCl } 3 \text{ mol L}^{-1}$) como eletrodo de referência.

Figura 18 - Esquema de célula eletroquímica contendo 3 eletrodos: eletrodo de referência, eletrodo de trabalho e eletrodo auxiliar.



Autoria própria.

3.1.2.5 Testes de interação com DNA

A interação dos complexos de cobalto e rutênio com DNA de esperma de peixe foi investigada mediante adição progressiva de alíquotas de uma solução de DNA à solução do complexo, acompanhada por espectroscopia no UV-Vis, numa titulação espectrofotométrica. Neste trabalho foram avaliadas as alterações nas bandas características do complexo (bandas d-d).

O procedimento consistiu em adicionar alíquota de 2 mL da solução do complexo (concentração conhecida) em tampão tris-HCl/NaCl (pH=7,37) a uma cubeta e registrar o espectro. Em seguida adicionou-se volumes crescentes da solução de DNA em tampão tris-HCl/NaCl (pH=7,37), registrando-se o espectro a cada adição. Antes da medida da amostra foi registrado o espectro somente da solução tampão (branco) e da solução do DNA, para descontar a própria absorção do DNA. Entre cada adição de DNA e a aquisição do espectro, a cubeta foi agitada, cuidadosamente, com o auxílio de pipeta de 1 mL, e a solução foi deixada em repouso por 3 minutos.

3.1.3 Tratamento de solventes

3.1.3.1 Tratamento do etanol

O etanol foi destilado de acordo com o método descrito por Ferreira (1992). O volume de etanol a ser destilado foi adicionado num balão de fundo redondo juntamente com uma fita de magnésio e porcelana porosa. Deixou-se vedado até que todo o magnésio fosse consumido e, em seguida, efetuou-se a destilação e o solvente foi coletado em um recipiente que foi mantido vedado.

3.1.3.2 Tratamento do metanol

O metanol foi destilado seguindo o mesmo método para destilação do etanol. O volume de metanol a ser destilado foi adicionado num balão de fundo redondo juntamente com uma fita de magnésio e porcelana porosa. Deixou-se vedado até que todo o magnésio fosse consumido e, em seguida efetuou-se a destilação e o solvente foi coletado em um recipiente que foi mantido vedado.

3.1.3.3 Tratamento do DMSO

O volume de DMSO a ser destilado foi adicionado num balão de fundo redondo juntamente com cloreto de cálcio (ponta de espátula), previamente seco em estufa de um dia para o outro. Adicionou-se também porcelana porosa e iniciou-se a destilação, coletando-se o solvente em um recipiente que foi mantido vedado.

3.1.3.4 Tratamento do KBr

O KBr foi purificado dissolvendo-se quantidade do mesmo em água e, em seguida, aquecendo a solução. Então adicionou-se carvão ativado (uma ponta de espátula) e manteve-se o aquecimento até reduzir o volume. Filtrou-se usando papel de filtro pregueado. O filtrado foi aquecido até secar, sendo verificado a formação de um sólido. O sólido obtido foi seco em estufa, a temperatura de 280°C por 8 horas.

3.2 PROCEDIMENTO SINTÉTICO DOS COMPLEXOS

Todas as sínteses foram realizadas com base em rotas descritas na literatura, com algumas modificações. Faz-se necessário salientar que todas as sínteses foram executadas na ausência de luz e em condições controladas de temperatura para evitar possível isomerização e/ou oxidação do complexo de interesse. Outro requisito para a realização da maioria das sínteses aqui descritas é a necessidade de uma atmosfera inerte. Assim, a utilização constante de gás inerte argônio fez-se necessário para evitar possíveis oxidações. Outros procedimentos adotados durante as sínteses para garantir a ausência de oxigênio foi trabalhar em sistema fechado, utilizando balões de fundo redondo e cânulas de teflon para a condução do gás.

3.2.1 Síntese do complexo *cis*-[RuCl₂(dms_o)₄]

A síntese foi realizada com base no procedimento descrito por EVANS et al., (1973) e DIAMANTIS e DUBRAWSKI (1981). Adicionou-se 1,0 g (4,8 mmol) de Cloreto de Rutênio(III) hidratado (RuCl₃.nH₂O) e 5,0 mL de DMSO, previamente destilado, em um balão de uma boca. O sistema foi mantido sob refluxo a aproximadamente 160°C e agitação magnética por exatamente 5 minutos. A solução, inicialmente de cor marrom, tornou-se amarelada. Durante a síntese foi preciso proteger o sistema da luz para evitar isomerização do composto. Após resfriamento da solução, adicionou-se acetona para induzir a precipitação. Então coletou-se o sólido amarelo formado por filtração a vácuo, lavou-se com acetona e completou-se a secagem em dessecador. Ao filtrado adicionou-se uma mistura de acetona e etanol (50% v/v) e a solução foi submetida a agitação magnética e aquecimento até reduzir seu volume em 1/3. Formou-se mais precipitado que foi novamente coletado por filtração a vácuo e lavado com acetona. Obteve-se 1,07 g de sólido (4,30 mmol), o equivalente a um rendimento de 89%.

3.2.2 Síntese do complexo *cis*-[RuCl₂(cyclen)]Cl

O complexo cloreto de *cis*-diclorido(1,4,7,10-tetraazaciclododecano)-rutênio(III) foi sintetizado de acordo com rotas descritas por FERREIRA et al., (2002) e BERBEN et al., (2006), utilizando-se 0,43 g (1,70 mmol) do complexo precursor *cis*-[RuCl₂(dmsO)₄] dissolvido em 10,0 mL de etanol previamente destilado e desaerado. A mistura foi submetida a agitação, aquecimento e passagem contínua de argônio. Após completa dissolução, adicionou-se, gota a gota, 0,20 g (1,20 mmol) de cyclen (1,4,7,10-tetraazaciclododecano) dissolvido em 10,0 mL de etanol (previamente desaerado). Então, o sistema permaneceu em refluxo por 2 horas. Após esse período, retirou-se o argônio e com auxílio de uma bomba de vácuo, borbulhou-se ar na solução por 30 minutos. Para evitar que o solvente fosse totalmente evaporado, adicionou-se mais 7,0 mL de etanol (previamente desaerado) antes dessa etapa. Em seguida, adicionou-se, gota a gota, 10,0 mL de ácido clorídrico concentrado previamente desaerado e manteve-se o refluxo até observar a formação de precipitado amarelado, o que ocorreu 2 horas após adição do ácido. Por fim, coletou-se um sólido amarelo-alaranjado por filtração a vácuo e lavou-se com acetona e éter. Obteve-se na média de duas sínteses 0,27 g do composto (0,78 mmol), o equivalente a um rendimento de 46%.

3.2.3 Síntese do complexo *cis*-[RuCl₂(cyclam)]Cl

O complexo cloreto de *cis*-diclorido(1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano)-rutênio(III) foi sintetizado de acordo com rota descrita por FERREIRA et al., (2002), a partir de 1,0 g (4,0 mmol) do complexo precursor *cis*-[RuCl₂(dmsO)₄] dissolvido em 10,0 mL de etanol previamente destilado e desaerado. A mistura foi submetida à agitação, aquecimento e passagem contínua de argônio. Após completa dissolução, adicionou-se, gota a gota, aproximadamente 0,80 g (4,0 mmol) de cyclam (1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano) dissolvido em 10,0 mL de etanol (previamente desaerado). Então, o sistema permaneceu em refluxo por 2 horas. Após esse período, retirou-se o argônio e, com auxílio de uma bomba de vácuo, borbulhou-se ar na solução por 30 minutos. Para evitar que o solvente fosse totalmente evaporado, adicionou-se mais 7,0 mL de etanol (previamente desaerado) antes dessa etapa. Em seguida, adicionou-se, gota a gota, 10,0 mL

de ácido clorídrico concentrado previamente desaerado e manteve-se o refluxo por 4 horas. Por fim, coletou-se um sólido alaranjado por filtração a vácuo o qual foi lavado com HCl 0,1 mol L⁻¹ gelado para remover o cyclam não coordenado. Obteve-se 0,48 g do composto (1,3 mmol), o equivalente a um rendimento de 33%.

3.2.4 Síntese do complexo *cis*-[Ru(dmsO)₂(Et-cyclen)]Cl₂

O complexo com cyclen funcionalizado (Et-cyclen) foi sintetizado de acordo com rota descrita para a sínteses dos complexos análogos de cyclen e cyclam (FERREIRA et al., 2002), com algumas modificações. Partiu-se de 1,4 g (2,9 mmol) do complexo precursor *cis*-[RuCl₂(dmsO)₄] dissolvido em 10,0 mL de etanol, previamente destilado e desaerado. A mistura foi submetida à agitação, aquecimento e passagem contínua de argônio. Após completa dissolução, adicionou-se à solução de coloração amarela, gota a gota, 0,59 g (3,0 mmol) de cyclen substituído dissolvido em 5,0 mL de etanol (previamente desaerado). Então, o sistema permaneceu em refluxo por 2 horas. Após esse período, obteve-se uma solução de coloração alaranjada, à qual foram adicionadas algumas gotas de acetona. Por fim, o sólido laranja formado foi coletado, por filtração a vácuo, obtendo-se 0,21 g (0,58 mmol), um rendimento correspondente a 20,1%.

3.2.5 Síntese do complexo *cis*-[CoCl₂(cyclen)]Cl

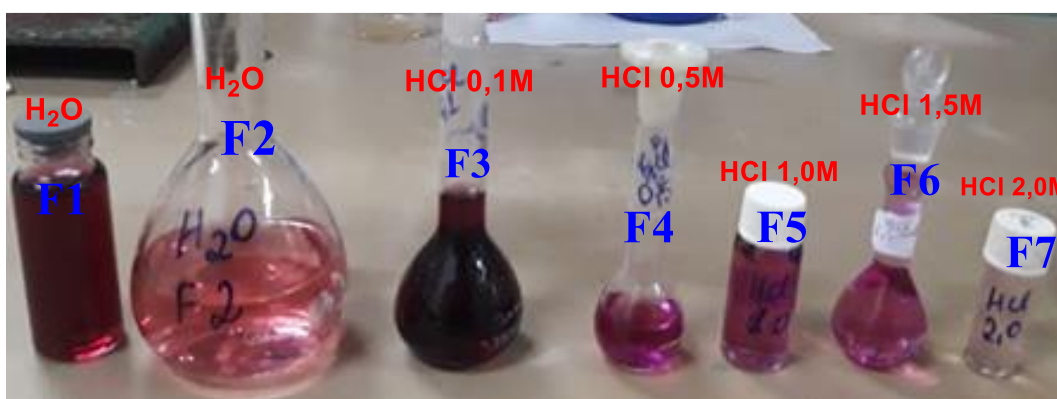
A síntese do composto cloreto de *cis*-diclorido(1,4,7,10-tetraazaciclododecano)-cobalto(III) foi feita seguindo o método descrito por Castillo-Blum e Sosa-Torres (1995). A primeira etapa consistiu na adição 1,0 g (4,2 mmol) de cloreto de cobalto(II) hidratado em 10 mL de metanol previamente destilado. Após completa dissolução, adicionou-se 0,72 g (4,1 mmol) de cyclen em 10 mL de metanol e então observou-se uma mudança de coloração da solução de azul para violeta. O sistema permaneceu em refluxo por 2 horas. Após esse período, com auxílio de um nebulizador de ar, borbulhou-se ar na solução por 30 minutos. Em seguida, adicionou-se, gota a gota, 10,0 mL de ácido clorídrico 12 mol L⁻¹ e manteve-se o refluxo por 4 horas. Por fim, coletou-se um sólido violeta por filtração a vácuo o qual foi lavado com algumas gotas de água gelada e

metanol. Obteve-se 1,07 g do composto (3,1 mmol), o equivalente a um rendimento de 76% antes da purificação. O referido sólido foi purificado através do método descrito a seguir.

O sólido violeta obtido foi diluído em 100 mL de água e passado sobre resina de troca iônica DOWEX (50W X 2, coluna 30 X 6 cm). Inicialmente foi eluído com água, obtendo-se uma fração de coloração roxa (F1) e uma segunda fração de coloração rosa claro (F2). Em seguida, o composto foi eluído com HCl 0,1 mol L⁻¹, obtendo-se solução de cor roxa (F3). As frações 4, 5 e 6 foram resultado da eluição com HCl 0,5; 1,0 e 1,5 mol L⁻¹, respectivamente, todas de coloração rosa. Por fim, foi feita eluição com HCl 2,0 mol L⁻¹, obtendo-se solução de coloração rosa bem claro (F7), vide figura 19.

Foram registrados os espectros eletrônicos qualitativos de todas as frações coletadas, onde foram identificadas duas bandas intensas e espectros semelhantes para as frações 1,2,3 e 4. As referidas frações foram rotoevaporadas até secar, resultando em 0,43 g do composto (1,2 mmol), o equivalente a um rendimento de 30% após a purificação. Também foi registrado o espectro quantitativo do composto, o qual se encontra apresentado no item de espectroscopia eletrônica deste trabalho.

Figura 19 - Frações coletadas após purificação do composto *cis*-[CoCl₂(cyclen)]⁺ por cromatografia em coluna usando resina de troca iônica.



Autoria própria.

3.2.6 Síntese do complexo *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl

A síntese do composto cloreto de *trans*-diclorido(1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano)-cobalto(III) foi realizada com base no procedimento descrito por COLLMAK e SCHNEIDER (1966), a partir de 1,0 g (4,2 mmol) do sal cloreto de cobalto(II) hidratado dissolvido em 15,0 mL de metanol previamente destilado. A mistura foi submetida à agitação e aquecimento. Após completa dissolução, adicionou-se, gota a gota, aproximadamente 0,85 g (4,20 mmol) de cyclam (1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano) dissolvido em 15,0 mL de metanol. Então, o sistema permaneceu em refluxo por 2 horas. Após esse período, com auxílio de uma bomba de vácuo, borbulhou-se ar na solução por 30 minutos. Em seguida, adicionou-se, gota a gota, 10,0 mL de ácido clorídrico concentrado e manteve-se o refluxo por 4 horas. Por fim, coletou-se um sólido verde por filtração a vácuo, o qual foi lavado com metanol. Obteve-se 1,3 g do composto (3,5 mmol), o equivalente a um rendimento de 84%.

3.2.7 Síntese do complexo *cis*-[CoL₂(cyclen)]⁺, (L:metionina)

O complexo inédito foi sintetizado com base em rota descrita por BUCKINGHAM et al., (1995) e DA SILVA (2014), adicionando 0,10 g (0,3 mmol) de *cis*-[CoCl₂(cyclen)]Cl (purificado em resina de troca iônica) em 10 mL de água destilada e, à esta solução foi adicionado 0,40 g (1,8 mmol) de trifluoracetato de prata dissolvido em 5,0 mL de água destilada. Após essa etapa observou-se a formação de um precipitado branco. Então a mistura foi centrifugada para separar o sólido formado da solução. À solução de coloração rosa foi adicionado 0,22 g (1,5 mmol) de metionina dissolvida em 5 mL de NaOH 0,1 mol L⁻¹, observando-se uma rápida mudança de cor para lilás-avermelhado. O sistema foi mantido em refluxo por 4 horas e 30 minutos. Ao final, um sólido lilás foi coletado por filtração à vácuo. O sólido foi lavado com metanol gelado e a solução avermelhada foi rotoevaporada, obtendo-se mais sólido. Obteve-se 0,12 g do composto (0,22 mmol), o equivalente a um rendimento de 75%.

3.2.8 Síntese do complexo *trans*-[CoLX(cyclam)]²⁺, (L: metionina, X: OH₂)

O complexo inédito foi sintetizado com base em rota descrita por BUCKINGHAM et al., (1995) e DA SILVA (2014), adicionando 0,50 g (1,30 mmol) de *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl em 10 mL de água destilada, e, a esta solução foi adicionado 0,57 g (2,60 mmol) de trifluoroacetato de prata dissolvido em 5,0 mL de água destilada. Após essa etapa observou-se a formação de um precipitado branco. Então a mistura foi centrifugada para separar o sólido formado da solução. À solução esverdeada foi adicionado 0,97 g (6,50 mmol) de metionina dissolvida em 13 mL de NaOH 0,1 mol L⁻¹, observando-se uma rápida mudança de cor para cinza-arroxeadado. O sistema foi mantido em refluxo por 4 horas e 30 minutos, obtendo-se um sólido de cor púrpura. Obteve-se 0,35 g do composto (0,62 mmol), o equivalente a um rendimento de 48%.

3.2.9 Síntese do complexo *cis*-[RuL₂(cyclen)]⁺, (L: metionina)

O complexo inédito foi sintetizado baseado em métodos descritos por FERREIRA et al., (2002) e BERBEN et al., (2006), a partir de 0,18 g (0,54 mmol) do complexo precursor *cis*-[RuCl₂(cyclen)]Cl dissolvido em 5,0 mL de água destilada. A esta solução foi adicionado 0,39 g (2,60 mmol) de metionina em quantidade de água destilada aquecida suficiente para solubilizar maior parte do aminoácido. O sistema permaneceu em refluxo e passagem contínua de argônio por 4 horas e 30 minutos. Por fim, adicionou-se 0,86 g (5,30 mmol) de hexafluorofosfato de amônio. Por fim, coletou-se um sólido de cor castanha por filtração a vácuo, o qual foi lavado com acetona e água gelada. Obteve-se 0,13 g do composto (0,34 mmol), o equivalente a um rendimento de 59%.

3.2.10 Síntese do complexo *cis*-[RuL₂(cyclam)]⁺, (L: metionina)

O complexo foi sintetizado baseado em métodos descritos por TFOUNI et al., (2005), utilizando-se 0,5 g (1,0 mmol) do complexo precursor *cis*-[RuCl₂(dmsO)₄] dissolvido em 10,0 mL de água destilada. A mistura foi submetida a agitação e aquecimento. Após completa dissolução, adicionou-se, gota a gota, aproximadamente 0,20 g (1,0 mmol) de cyclam (1,4,8,11-

tetraazaciclotetradecano) dissolvido em 10,0 mL de etanol+água (50% v/v). Então, o sistema foi mantido em refluxo por 2 horas. Em seguida, adicionou-se 0,77 g (5,1 mmol) de metionina em 15,0 ml de água aquecida. O sistema permaneceu em refluxo até a aparente dissolução de todo o aminoácido, o que ocorreu em 20 horas. Por fim, adicionou-se 2,9 g (20,0 mmol) de hexafluorofosfato de amônio. Coletou-se um sólido de cor amarelo por filtração a vácuo, o qual foi lavado com água gelada. Obteve-se 0,49 g do composto (0,66 mmol), o equivalente a um rendimento de 67%.

3.2.11 Síntese do complexo *cis*-[Ru(NO)(L)(cyclen)]²⁺, (L: metionina)

O complexo foi sintetizado baseado em métodos descritos por FERREIRA et al., (2004) e FERREIRA et al., (2005), utilizando-se 0,5 g (1,0 mmol) do complexo precursor *cis*-[RuCl₂(dms_o)₄] dissolvido em 10,0 mL de água destilada. A mistura foi submetida a agitação e aquecimento. Após completa dissolução, adicionou-se, gota a gota, aproximadamente 0,18 g (1,0 mmol) de cyclen (1,4,7,10-tetrazaciclododecano) dissolvido em 10,0 mL de etanol+água (50% v/v). Então, o sistema foi mantido em refluxo e passagem contínua de gás inerte argônio por 2 horas. Em seguida, adicionou-se 0,069 g de nitrito de sódio (1,0 mmol) em 5,0 mL de água destilada. Neste momento a cor da solução foi alterada de castanho para avermelhado e o sistema foi mantido em refluxo por mais 2 horas. Então adicionou-se 0,15 g (1,0 mmol) de metionina em 10,0 ml de mistura de etanol+água aquecida (50% v/v). O sistema permaneceu em refluxo até a aparente dissolução de todo o aminoácido, o que ocorreu em 1 hora. Por fim, adicionou-se aproximadamente 3 gotas de HPF₆. A solução avermelhada foi rotoevaporada até observar a formação de precipitado, e o sólido marrom escuro, de aspecto oleoso, foi separado por filtração a vácuo e lavado com acetona. Obteve-se 0,19 g do composto (0,41 mmol), o equivalente a um rendimento de 42%.

3.2.12 Síntese do complexo *trans*-[RuNOL(cyclam)]²⁺, (L: metionina)

O complexo foi sintetizado baseado em métodos descritos por LANG et al., 2000, utilizando-se 0,5 g (1,0 mmol) do complexo precursor *cis*-[RuCl₂(dms_o)₄]

dissolvido em 10,0 mL de água etanol. A mistura foi submetida a agitação e aquecimento. Após completa dissolução, adicionou-se, gota a gota, aproximadamente 0,20 g (1,0 mmol) de cyclam (1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano) dissolvido em 10,0 mL de etanol. Então, o sistema foi mantido em refluxo e passagem contínua de gás inerte argônio por 2 horas. Em seguida, adicionou-se 0,069 g de nitrito de sódio (1,0 mmol) em 5,0 mL de água destilada. Neste momento a cor da solução foi alterada de castanho para avermelhado e o sistema foi mantido em refluxo por mais 2 horas. Então adicionou-se 0,15 g (1,0 mmol) de metionina em 10,0 ml de mistura de etanol+água aquecida (50% v/v). O sistema permaneceu em refluxo até a aparente dissolução de todo o aminoácido, o que ocorreu em 1 hora. Por fim, adicionou-se aproximadamente 3 gotas de HPF_6 . A solução avermelhada foi rotoevaporada até observar a formação de precipitado, e o sólido marrom escuro, de aspecto oleoso foi separado por filtração a vácuo e lavado com acetona. Obteve-se 0,22 g do composto (0,46 mmol), o equivalente a um rendimento de 46%.

3.2.13 Dificuldades encontradas nos procedimentos de síntese

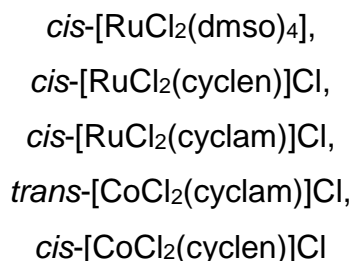
Uma dificuldade inerente à síntese do complexo $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{cyclen})]\text{Cl}$ é que o mesmo apresentou-se bastante higroscópico e passível de ter o ligante cyclen oxidado a im-cyclen (im=imina), sendo necessária a utilização criteriosa de argônio para garantir uma atmosfera inerte. Também foi utilizada uma linha de vácuo, feita com sílica e carbonato de cálcio, para secagem das amostras. Outra dificuldade é a necessidade de reagentes de alta pureza, sendo necessário realizar a destilação prévia de solventes e recristalização de sólidos, antes da sua utilização. Além disso, o aminoácido metionina apresenta limitações de solubilidade em meio aquoso (meio estudado), apresentando maior solubilidade em meio aquoso básico. Porém, em meio básico, pode haver reações paralelas, favorecendo a desidrogenação oxidativa do ligante tetraazamacrociclo e reação de desproporcionamento, formando mistura de Ru^{II} e Ru^{IV} , o que é favorecido em $\text{pH}>6$ (FERREIRA et al., 2005; CEZAR et al., 2018). Assim, a limitação do uso de excesso de ligante justifica o baixo rendimento das sínteses.

Após investigar a pureza dos complexos inéditos diamagnéticos por ressonância magnética nuclear de ^1H , os mesmos foram caracterizados através das técnicas de espectroscopia vibracional e eletrônica, e voltametria (incluindo as técnicas de voltametria cíclica e de pulso, e eletrólise a potencial controlado).

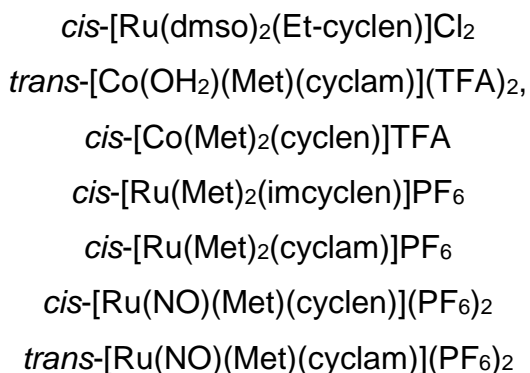
Para os complexos precursores foram realizadas medidas de reatividade frente ao DNA e ensaios preliminares de reatividade frente ao aminoácido metionina. Também foram sintetizados complexos com metionina coordenada, para, juntamente com os estudos de reatividade, ratificar a interação dos complexos com bases nitrogenadas e DNA. Os resultados das análises realizadas dos complexos sintetizados e as respectivas discussões estão apresentados a seguir.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Durante a fase experimental deste trabalho, foram sintetizados os complexos:



E os complexos inéditos:



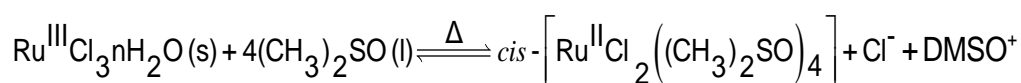
Os complexos foram caracterizados através de técnicas espectroscópicas (UV-vis e infravermelho). Através das técnicas de voltametria de pulso diferencial e voltametria cíclica, foi possível fazer uma análise dos processos redox associados aos ligantes e ao centro metálico, contribuindo para ratificar a formulação proposta dos referidos complexos, bem como ter indícios de sua pureza. Também foram realizados estudos preliminares de reatividade química para ratificar a coordenação do ligante metionina ao centro metálico, além de teste de interação com DNA.

4.1 SÍNTESES

4.1.1 *cis*-[RuCl₂(dmsO)₄]

O processo de obtenção do complexo *cis*-dicloridotetrakisdimetilsulfóxido rutênio(II) envolve a adição de cloreto de rutênio(III) (sólido marrom escuro), em dimetilssulfóxido (líquido incolor), sob agitação magnética e refluxo a 160°C. Ao

final da reação verifica-se uma alteração na cor da solução de marrom para amarelo, o que evidencia a coordenação do DMSO ao centro metálico. Tal evidência experimental, juntamente com relatos da literatura (EVANS et al., 1973; JAMES et al., 1971), permite inferir que houve uma reação redox, onde o solvente DMSO atuou com ligante e agente redutor, promovendo a redução de Ru(III) a Ru(II), conforme representado pela equação 5. A estabilização do Ru(II) quando coordenado ao DMSO é explicada pelo fato do átomo doador do ligante (o enxofre) possuir orbitais π disponíveis para aceitar densidade eletrônica do centro metálico, ou seja, o DMSO é um ligante σ doador e π acceptor. Como o Ru(II) é um ácido de Lewis relativamente mole frente a Ru(III), a retrodoação é mais efetiva quando o centro metálico é Ru(II), o que é coerente com a redução de Ru^{III} a Ru^{II} na presença de DMSO.



Equação 5

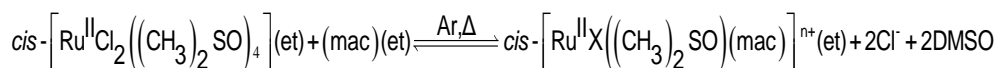
4.1.2 *cis*-[RuCl₂(mac)]Cl (mac: cyclen, R-cyclen, cyclam)

A obtenção do complexo cloreto de *cis*-diclorido(1,4,7,10-tetraazaciclododecano)-rutênio(III) e do cloreto de *cis*-diclorido(1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano)-rutênio(III), ambos partir do *cis*-[RuCl₂(dmsO)₄], complexo de coloração amarela, consistiu na adição do cyclen ou cyclam, respectivamente, dissolvido em etanol, ao precursor, também em etanol, sob atmosfera de argônio, agitação magnética e refluxo. Após a adição do cyclen/cyclam a solução adquiriu coloração alaranjada, o que é indício da entrada do macrociclo na esfera de coordenação do rutênio. De acordo com experimentos conduzidos por Berben e colaboradores (2006), os resultados obtidos para a síntese consiste com a saída de um ligante cloreto e três moléculas de DMSO, e substituição por um ligante macrociclo, formando o intermediário *cis*-[RuX(dmsO)(mac)]ⁿ⁺ (com X=Cl⁻ ou DMSO), conforme representado pela equação 6. A substituição dos ligantes cloro e DMSO pelo macrociclo é justificado pelo efeito quelato, que ocorre quando ligantes polidentados como o cyclen e cyclam formam compostos de coordenação com estruturas anelares envolvendo o átomo central e outros ligantes. Ou seja, a substituição de um ligante monodentado por

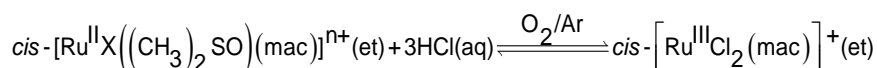
um quelante contribui para um aumento dos graus de liberdade do sistema (ΔS mais positivo), pois há um aumento do número de espécies químicas (ver equação 6), contribuindo para um ΔG mais negativo (maior valor de K_{est}) e, por isso, o complexo formado pela coordenação de um ligante quelante é mais estável em relação à formação de um complexo com apenas ligantes monodentados. Assim, esse tipo de composto é em geral mais estável que os não quelatos correspondentes. Além disso, destaca-se o efeito macrocíclico, onde a molécula cíclica tem os átomos doadores do ligante pré-organizados em posições mais apropriadas para se ligar ao centro metálico e sua coordenação é favorecida em relação a moléculas lineares análogas. Assim, a maior estabilidade de complexos com ligantes macrocíclicos também pode ser explicada pelo referido efeito, visto que a rigidez do ciclo tem como consequência uma menor interação do complexo formado com moléculas do solvente, refletindo numa maior mobilidade do mesmo quando comparado a complexos análogos (de ligantes de cadeia aberta).

Para o complexo com cyclen substituído foi isolado o composto *cis*-[RuX(dmsO)(Et-cyclen)]Cl₂.

Para as sínteses com cyclen e cyclam, na etapa seguinte, foi necessário passar ar (O₂) no sistema para promover a oxidação de Ru^{II} a Ru^{III} (equação 7) e, em seguida, adicionou-se ácido clorídrico concentrado, de alta pureza analítica e previamente desaerado. Este último tem função de tornar o meio ácido o suficiente para desfavorecer a oxidação do macrociclo (formação de imina) e garantir o excesso de íons cloreto no meio (FERREIRA et al., 2000). Outra estratégia adotada foi a utilização criteriosa de argônio para garantir uma atmosfera inerte.



Equação 6



Equação 7

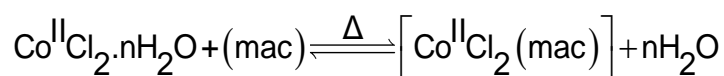
Como o *cis*-[RuCl₂(mac)]Cl foi sintetizado a partir de *cis*-[RuCl₂(dmsO)₄], que pode passar por uma isomerização *cis-trans*, os complexos foram caracterizados através de técnicas espectroscópicas e eletroanalítica, cujos espectros de UV-vis e voltamogramas determinados por voltametria de pulso

diferencial coincidem com os valores reportados, eliminando qualquer possibilidade de contaminação do complexo *cis* com algum *trans*, conforme está apresentado no item de caracterização deste trabalho (BAJAJ et al., 1988; FERREIRA et al., 2004; FERREIRA et al., 2005).

4.1.3 *cis*-[CoCl₂(cyclen)]Cl e *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl

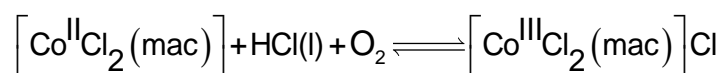
Os complexos de Co com cyclen e cyclam foram sintetizados seguindo rota similar à síntese dos dicloro complexos de rutênio.

Os complexos [CoCl₂(mac)]Cl (mac: cyclen, cyclam) foram sintetizados a partir do sal cloreto de cobalto(II), de cor púrpura, em metanol, adquirindo uma coloração azul. Esta coloração é consistente com a saída de água da esfera de coordenação, com o uso de solvente não aquoso. Após a adição, gota a gota, do macrociclo, também em metanol, a solução adquiriu coloração violeta-azulado (complexo com cyclen) e esverdeado (complexo com cyclam), o que é indício da entrada do macrociclo na esfera de coordenação do cobalto (equação 8).



Equação 8

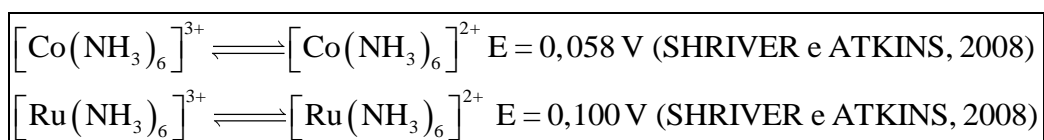
Ambas as soluções foram mantidas sob agitação magnética e refluxo. Na etapa seguinte, foi necessário passar ar (O₂) no sistema para promover a oxidação de Co^{II} a Co^{III} e, em seguida adicionou-se ácido clorídrico concentrado, de alta pureza analítica, para garantir o excesso de íons cloreto no meio (equação 9). Ao final da síntese obteve-se complexo de cor púrpura (ligante: cyclen) e complexo de cor verde (ligante: cyclam). O complexo com cyclen foi purificado por cromatografia em coluna, conforme método descrito anteriormente.



Equação 9

Não é necessário a utilização de argônio durante as sínteses com cobalto, visto que o objetivo da síntese é a obtenção de um complexo de Co(III), sendo, inclusive, necessária a utilização de oxigênio para promover a oxidação de Co(II)

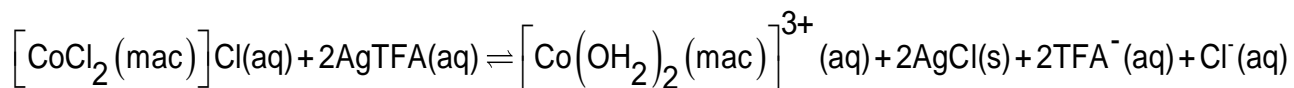
a Co(III). Embora também seja objetivo a obtenção de complexo de Ru(III), as sínteses de rutênio são realizadas em atmosfera inerte durante a primeira etapa, pois experimentalmente é verificado que o método de obtenção do complexo mais eficiente consiste na coordenação do macrociclo ao Ru(II) em uma primeira etapa, seguida da oxidação do centro metálico. Visto que não há dados disponíveis dos processos redox centrados no macrociclo, utilizaremos os dados de amin complexos para sustentar a proposta. Além disso, o Co(III) é um oxidante menos eficiente que o Ru(III), o que é ilustrado pelos valores mais altos de potenciais de redução de amin complexos de Ru(III) quando comparado a complexos análogos de Co(II/III) em solução neutra (esquema 1). Assim, a possibilidade de oxidação do macrociclo quando ele estiver coordenado ao íon cobalto é menor, não necessitando de atmosfera inerte durante as sínteses.



Esquema 1

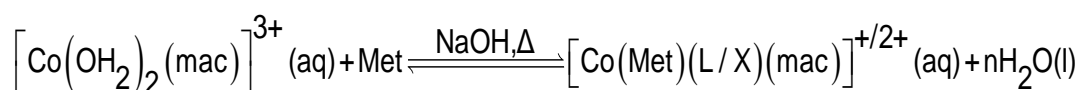
4.1.4 *cis*-[CoL₂(cyclen)]⁺ e *trans*-[CoLX(cyclam)]²⁺ (L: metionina, X: OH₂)

O processo de obtenção dos complexos inéditos *cis*-[CoL₂(cyclen)]⁺ e *trans*-[CoLX(cyclam)]ⁿ⁺ envolve a adição de excesso do trifluoroacetato de prata (sólido branco), dissolvido em água, ao cloro complexo correspondente dissolvido em água (solução do complexo com cyclen:rosa/complexo com cyclam: verde). Logo após a adição do sal de prata observou-se a formação de precipitado branco, o que é um indício da formação de AgCl(s) ($K_{ps_{\text{AgCl}}} = 1,77 \times 10^{-10}$ a 25°C, HOUSECROFT and SHARPE, 2013) e, portanto, da saída de ligantes cloreto da esfera de coordenação do cobalto. Propõe-se então que os ligantes cloreto são substituídos por moléculas de água que passam a compor a esfera de coordenação do cobalto (vide equação 10). Tal aquação é justificada, sob o ponto de vista cinético, devido a labilidade dos cloretos na solução aquosa do complexo ($k_1: 1,1 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ para *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl, a 25°C, pH = 4,4) e, além disso, a adição de íons Ag⁺ desloca o equilíbrio representado pela equação 10 para a formação de AgCl (TOBE, 1968; TFOUNI et al., 2005).



Equação 10

Após separar o AgCl do aquocomplexo de Co por centrifugação, foi adicionado metionina em excesso de 5 vezes, dissolvido NaOH 0,1 mol L⁻¹. A base foi adicionada para garantir a desprotonação tanto do grupo ácido carboxílico (pka= 2,13) como do grupo amino (pKa= 9,28), através de reação ácido-base de Bronsted-Lowry. Assim, aumenta-se a possibilidade de coordenação da metionina ao Co(III), pois há mais de um sítio disponível para essa coordenação. Ao adicionar o aminoácido, a coloração da solução foi alterada imediatamente para avermelhado (complexo com cyclen) e roxo (complexo com cyclam), indicando o início da coordenação do complexo (equação 11).



Equação 11

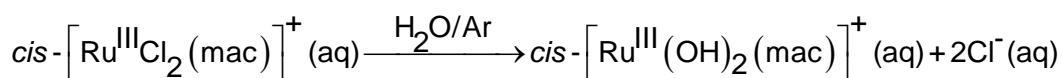
A substituição de água por metionina é justificada, termodinamicamente, pelo fato de haver a substituição de uma espécie neutra por outra carregada, aumentando a contribuição da força de ligação iônica e, conseqüentemente, a força total da ligação, pois toda ligação química tem contribuição da parcela de ligação iônica e de covalência (F total da ligação = F contribuição iônica + F contribuição de covalência). Assim, o fator entálpico contribui de modo a favorecer a substituição de ligantes representada pela equação 11.

De acordo com a equação da reação que representa a substituição de água (espécie neutra) por metionina (espécie com carga 1-), há uma redução da carga dos produtos em relação aos reagentes, onde para complexo com cyclen altera de 3+ para 1+ (complexo com bismetionina) e para o complexo com cylam altera de 3+ para 2+ (complexo aqua metionina) (vide equação 11). Dessa forma, as moléculas do solvente (neste caso a água) são mais atraídas pelas espécies reagentes do que pelas espécies do produto, sendo maior o número de moléculas do solvente organizadas ao redor dessas espécies reagentes (maior volume

hidratado). Ou seja, tanto a mobilidade das espécies solvatadas quanto a mobilidade das moléculas do próprio solvente aumentam à medida que ocorre a substituição de ligantes, aumentando o número de graus de liberdade do sistema e, portanto, aumentando a entropia. Assim, o parâmetro entrópico também contribui para justificar a substituição de ligantes representada pela equação 11.

4.1.5 *cis*-[RuL₂(cyclen)]⁺ e *cis*-[RuL₂(cyclam)]⁺ (L: metionina)

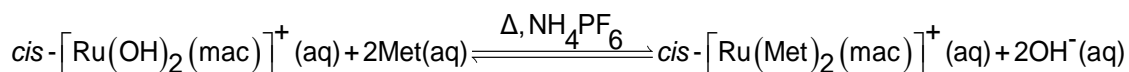
Para a obtenção dos complexos *cis*-[Ru(met)₂(mac)]⁺ (mac:cyclen/cyclam) a partir dos correspondentes *cis*-[RuCl₂(mac)]Cl, dissolveu-se o precursor em meio aquoso, sob atmosfera de argônio. Os complexos *cis*-[RuCl₂(mac)]Cl, em presença de água, passa por uma aquação do ligante cloreto no *cis*-[RuCl₂(cyclen)]⁺ (k_1 : $3,6 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, a 25°C, pH = 4,4) e no *cis*-[RuCl₂(cyclam)]⁺ (k_1 : $2,4 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, a 25°C, pH = 4,4) (CEZAR et al., 2018). A equação que representa a reação de aquação do ligante cloreto em pH neutro que ocorre nessa etapa é ilustrada a seguir (equação 12):



Equação 12

Propõem-se que o produto formado com a adição de água não seja protonado (em meio neutro), conforme representado pela equação 12, com a presença do ligante hidróxido no lugar de um dos cloretos, visto que o pKa da água coordenada é 3,3 (FERREIRA, 2004). Essa proposta é baseada no fato de o Ru(III) possuir relação carga/raio mais acentuada que o Ru(II). Dessa forma, a água coordenada ao Ru(III) se torna mais ácida do que a água não coordenada ao Ru(III), e também do que a água coordenada ao Co(II ou III), devido ao Ru(III) polarizar mais a ligação O-H na água coordenada em comparação à água não coordenada. Assim, a água coordenada ao Ru(III) atua como ácido de Bronsted-Lowry mais forte, frente a moléculas de água vizinhas, do que a água livre ou a água coordenada a Co(II ou III). Dessa forma, justifica-se a proposta para a coordenação do íon hidróxido (base dura) ao Ru(III) ao invés de H₂O (base mole).

Na presença de metionina, ocorre a saída de duas moléculas de água e duas metioninas entram para a esfera de coordenação (equação 13), formando o $cis-[Ru(Met)_2(mac)]^+$, o que é evidenciado experimentalmente pela alteração de cor (de laranja para amarelo no complexo com cyclen e de amarelo para castanho no complexo com cyclam). Propõe-se que as duas moléculas do ligante metionina se coordenam ao Rutênio, de forma monodentada, o que pode ser confirmado pelos dados de espectroscopia vibracional apresentados mais adiante. A reação de substituição é controlada pela cinética, sendo a saída do ligante hidróxido mais lenta do que a saída da água. Assim, uma alternativa para induzir a formação do complexo com dois ligantes metionina coordenados foi aumentar o tempo de reação, além do uso de excesso de metionina.



Equação 13

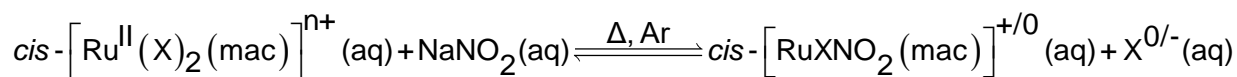
Não há parâmetros para justificar, do ponto de vista termodinâmico, a substituição dos ligantes hidróxido pelos ligantes metionina (coordenado através do átomo de oxigênio do grupo carboxílico), visto que o átomo doador dos ligantes é o mesmo, e não há alteração da quantidade de espécies químicas nem da carga dos produtos em relação aos reagentes. Assim, a substituição de ligantes representada pela equação 13 é justificada, sob o ponto de vista cinético, considerando-se que se o cátion complexo $cis-[Ru(Met)_2(mac)]^+$ se forma, OH^- é mais lábil.

Destaca-se que não foi adicionado base nessa etapa, tal como para a síntese com cobalto, visto que, em meio básico, além de favorecer a oxidação do cyclen, pode desprotonar totalmente a água, formando oxoespécies de Ru(IV), $[Ru(O^{2-})_2(cyclen)]^+$ (CHE e POON, 1988).

4.1.6 $cis-[Ru(NO)(Met)(cyclen)]^{2+}$ e $trans-[Ru(NO)(Met)(cyclam)]^{2+}$

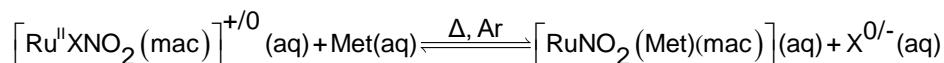
Para a obtenção dos complexos $[Ru(NO)(Met)_2(mac)]^{2+}$ (mac:cyclen ou cyclam) a partir do precursor $cis-[RuCl_2(DMSO)_4]$, dissolveu-se o precursor em meio aquoso, sob atmosfera de argônio, e adicionou-se o macrociclo em mistura

de etanol+água (50%v/v), etapa já discutida representada pela equação 6. Em seguida, é adicionado nitrito de sódio, induzindo a saída de um ligante X (Cl⁻ ou DMSO), e experimentalmente é verificada alteração da coloração das soluções de marrom para avermelhado, o que é um indício da coordenação de NO₂⁻, processo representado pela equação 14.



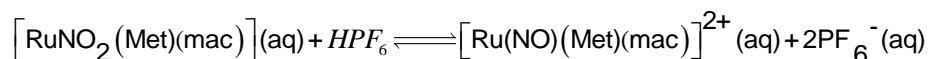
Equação 14

Na presença de metionina, ocorre a substituição do ligante X (DMSO ou Cl⁻) por metionina (equação 15), formando [Ru(NO₂)(Met)(mac)], o que é evidenciado experimentalmente pela progressiva alteração de cor (de vermelho para marrom), em ambos os complexos (com cyclen e cyclam)



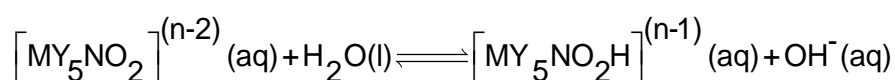
Equação 15

Por fim, a solução é acidulada e nitrito coordenado é convertido a NO⁺ coordenado, obtendo-se o complexo [Ru(NO)(Met)(mac)]²⁺, conforme representado pela equação 16.

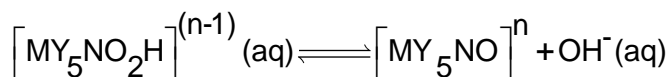


Equação 16

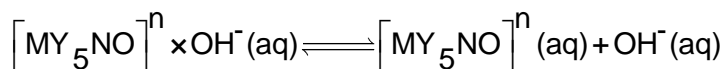
A conversão do íon nitrito (NO₂⁻) ao cátion nitrosil (NO⁺) coordenado pode ser representada pelas equações 17 a 19 (RONCAROLI et al., 2002; OLIVEIRA NETO et al., 2020). Através de uma reação ácido-base de Bronsted-Lowry, na qual o íon NO₂⁻ reage com H₂O, o intermediário [MY₅NO₂H]⁽ⁿ⁻¹⁾ é formado (equação 17). O segundo passo consiste na reação de eliminação nucleofílica (equação 18). O último passo ilustra o equilíbrio na formação de íons, resultando no produto final com NO⁺ coordenado (equação 19).



Equação 17



Equação 18



Equação 19

A substituição de DMSO ou Cl^{-} por NO^{+} ou NO_2^{-} e metionina, pode ser justificada pelo fato do NO^{+} , NO_2^{-} e metionina atuarem como σ -doador e π -aceptor frente a Ru(II), enquanto Cl^{-} atua exclusivamente como σ -doador e DMSO é um π -aceptor menos eficiente que NO^{+} , NO_2^{-} e metionina. Dessa forma, a densidade eletrônica compartilhada, e portanto a força da ligação, será maior entre Ru(II)-NO (ou Ru(II)- NO_2^{-}) e Ru(II)-Met do que entre Ru(II)-Cl ou Ru(II)-dmsO (OLIVEIRA NETO et al., 2020). Isso porque, além da ligação simples de simetria sigma M-L (átomo doador de NO e metionina é nitrogênio e do DMSO é enxofre), a ligação de simetria π retrodoativa também contribui para a força da ligação metal-ligante. Isso contribui para justificar a substituição de ligantes representada pelas equações 14 e 16 (OLIVEIRA NETO et al., 2020). Além disso, o aumento da temperatura também contribui para deslocar o equilíbrio no sentido da formação do nitrosilo complexo com metionina.

Propõe-se que a molécula do ligante metionina se coordena aos centros metálicos cobalto e rutênio, de forma monodentada, e que NO está coordenado na forma de NO^{+} , nos complexos inéditos sintetizados e descritos neste trabalho, o que pode ser confirmado pelos dados de espectroscopia vibracional apresentados mais adiante.

Para nitrosilo complexos de rutênio com cyclam, é relatado ocorrer isomerização, formando complexo com geometria *trans* (VIDAL et al., 2012). Assim, propõe-se isomerização *cis-trans* no processo de obtenção do $[Ru(NO)(Met)(cyclam)]^{2+}$, o que é ratificado pelos dados obtidos através do espectro de RMN.

4.2 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H

A ressonância magnética nuclear (RMN) é um método microscópico adequado para estudar compostos que contêm elementos com núcleos magnéticos. Assim, é verificada sua importância na determinação de estruturas de espécies contendo hidrogênio e carbono. Além de fornecer informações sobre a forma e simetria das espécies, indica a velocidade e natureza da troca de ligantes em moléculas fluxionais. A sensibilidade do espectro de RMN depende de fatores como abundância do isótopo e tamanho do seu momento magnético nuclear (SHRIVER & ATKINS, 2008).

Neste trabalho foram registrados os espectros de RMN de ^1H para os complexos diamagnéticos sintetizados, e estes estão apresentados nas figuras 20 a 23 (item 4.2.1) e figura 32 (item 4.2.2). Através da análise dos espectros foi possível inferir informações acerca da estrutura dos compostos, como o modo de coordenação do ligante metioninal ao centro metálico, bem como a quantidade de metionina coordenada em cada composto.

4.2.1 Complexos com metionina

Nas figuras 20 a 23 estão apresentados os espectros RMN de ^1H dos complexos inéditos: *cis*-[Co(Met)₂(cyclen)](TFA), *trans*-[Co(Met)(OH₂)(cyclam)](TFA)₂, *cis*-[Ru(NO)(Met)(cyclen)](PF₆)₂ e *trans*-[Ru(NO)(Met)(cyclam)](PF₆)₂.

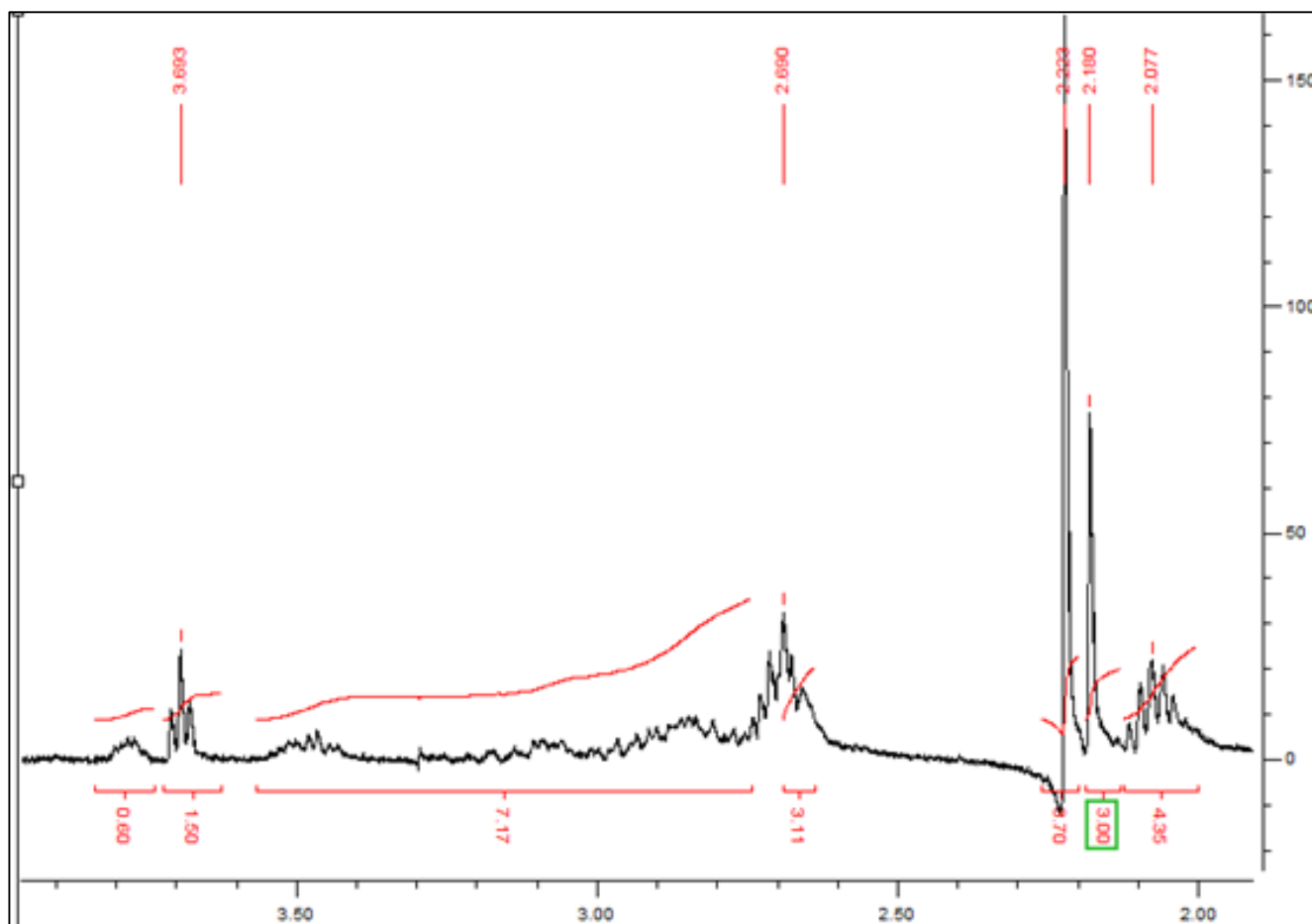
Figura 20 - Espectro RMN de ^1H do *cis*-[Co(Met)₂(cyclen)](TFA) em D₂O.

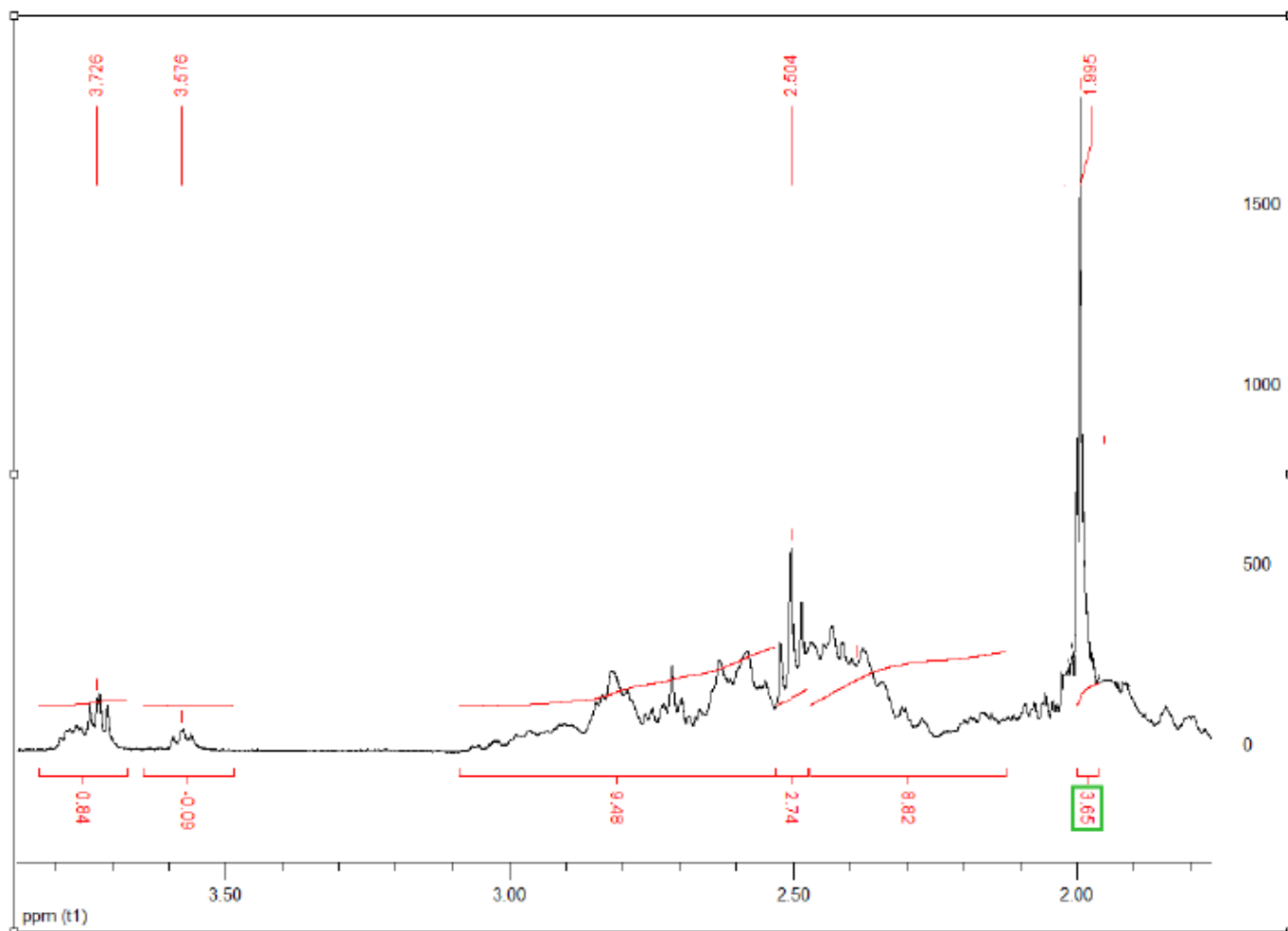
Figura 21 – Espectro RMN de ^1H do $\text{trans-[Co(Met)(OH}_2\text{)(cyclam)](TFA)}_2$ em D_2O .

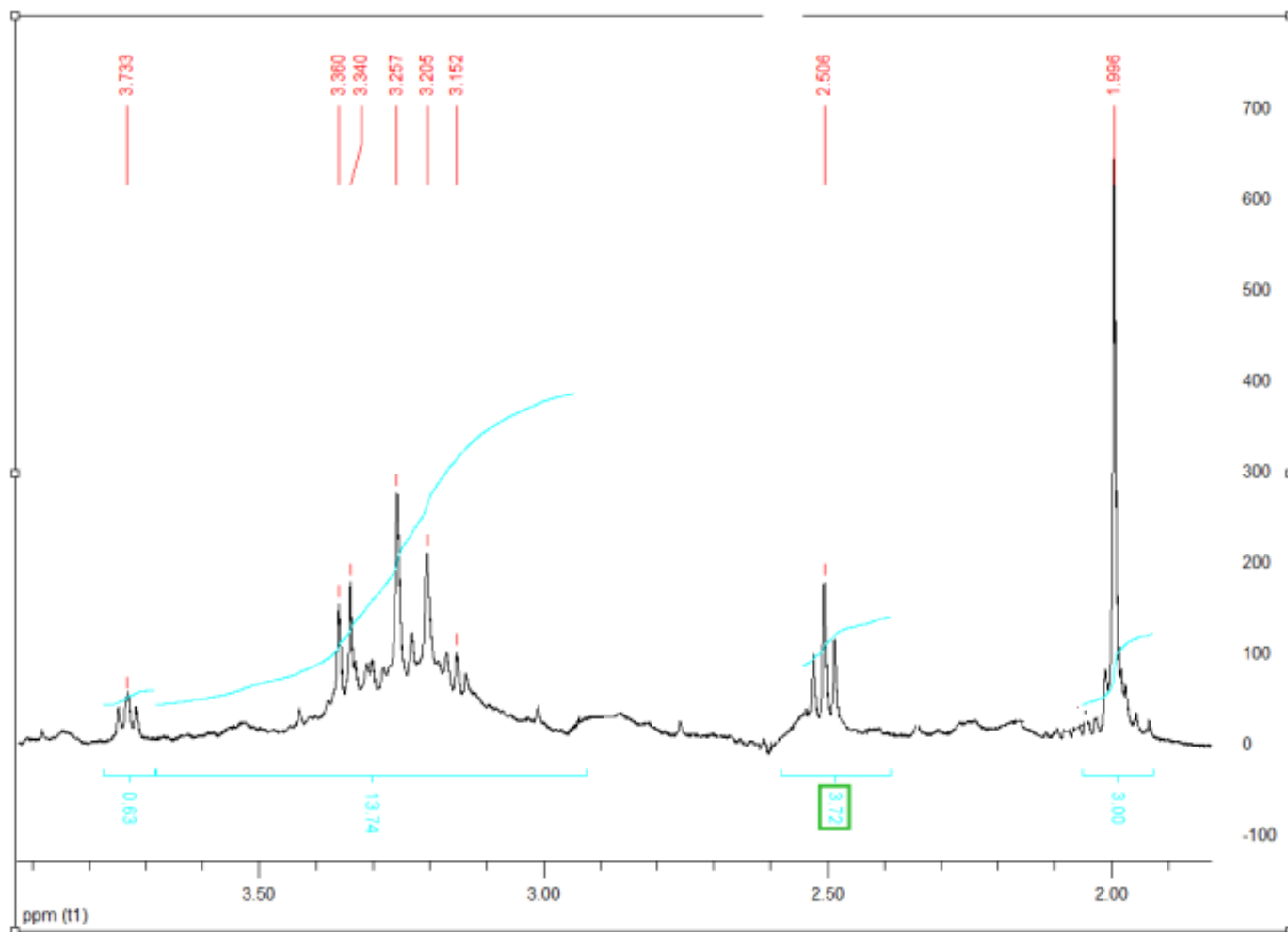
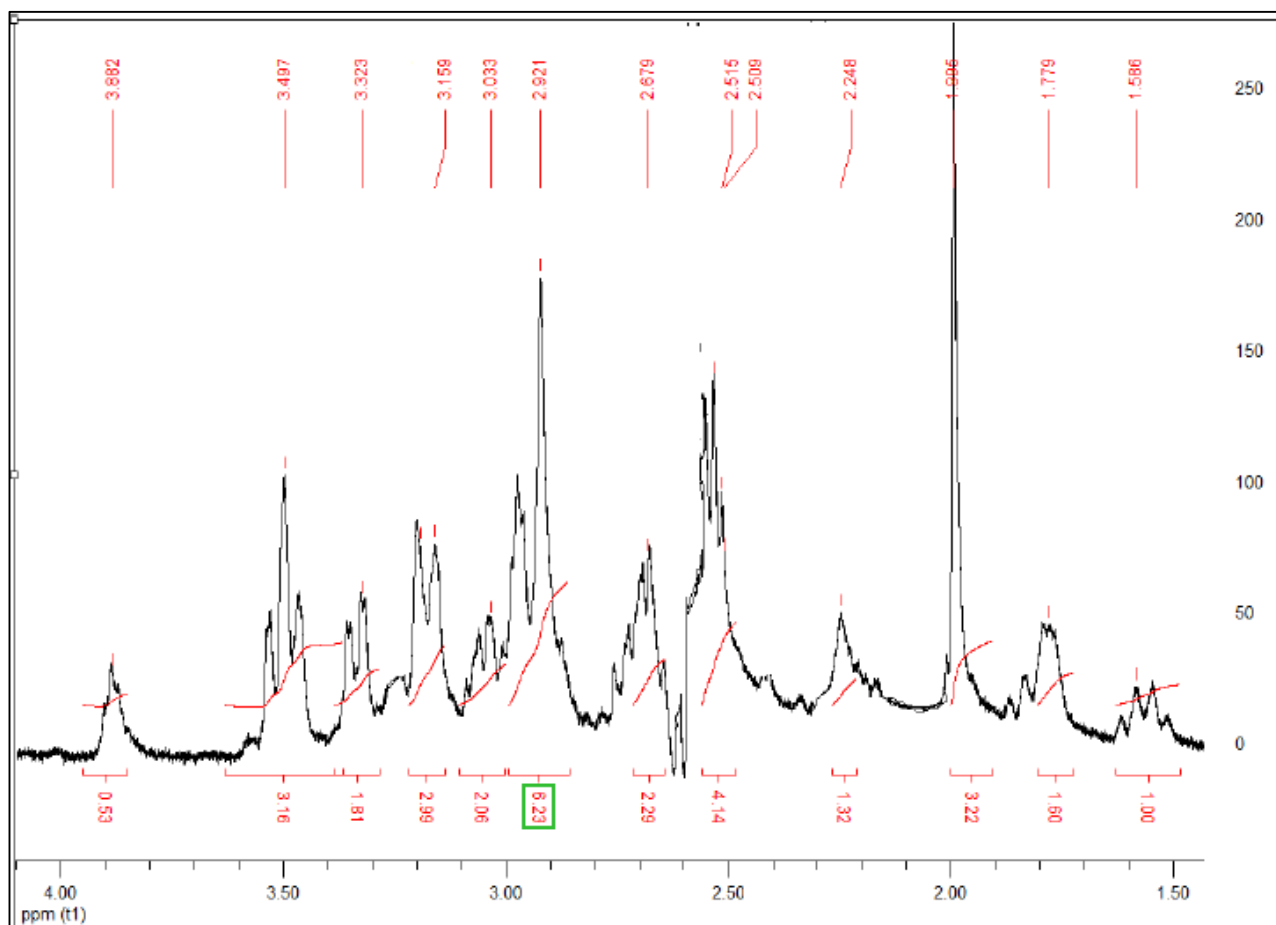
Figura 22 - Espectro RMN de ^1H do $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{Met})(\text{cyclen})](\text{PF}_6)_2$ em D_2O .

Figura 23 - Espectro RMN de ^1H do *trans*-[Ru(NO)(Met)(cyclam)](PF₆)₂ em D₂O.

Para auxiliar na discussão dos dados obtidos no espectro de ^1H dos complexos com ligante metionina (figuras 20 a 23), serão utilizadas as respectivas representações estruturais (em linhas e em 3D), ilustradas nas figuras 24 a 31.

Figura 24 - Representação da estrutura em linhas proposta para o *cis*-[Co(Met)₂(cyclen)](TFA).

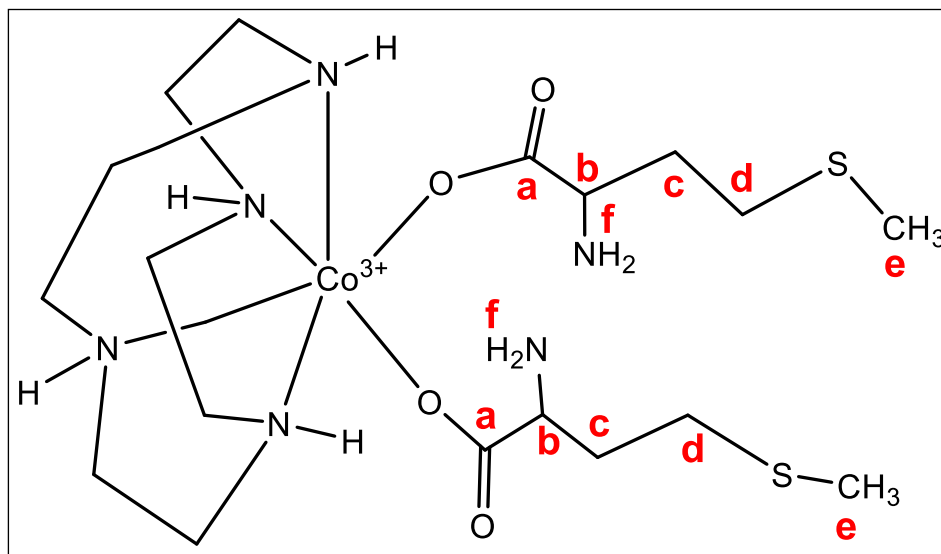


Figura 25 - Representação da estrutura em 3D proposta para o *cis*-[Co(Met)₂(cyclen)](TFA).

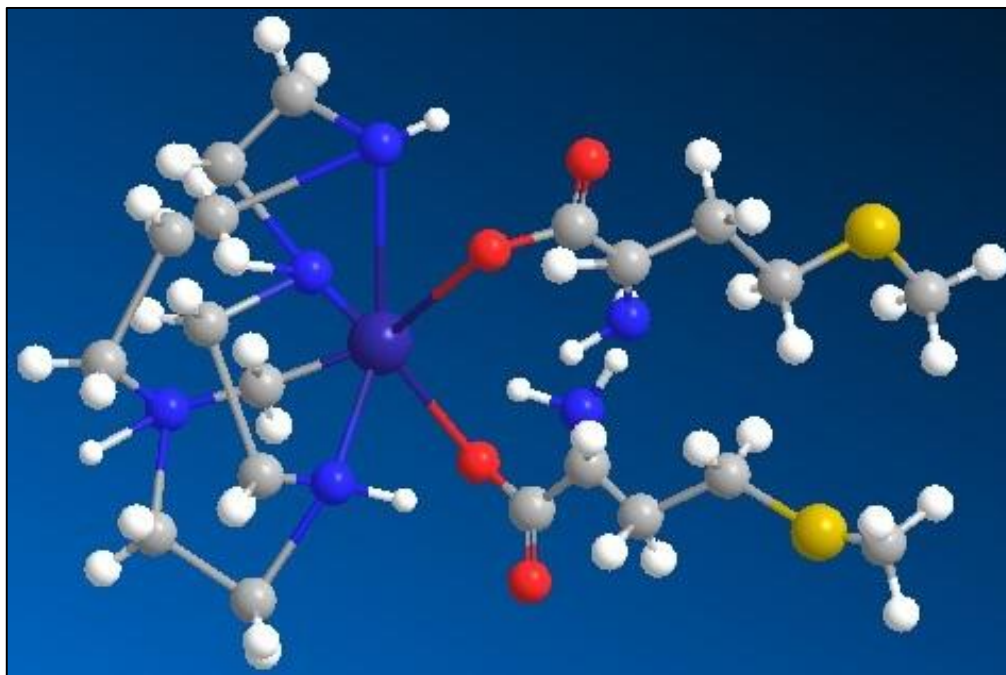


Figura 26 - Representação da estrutura em linhas proposta para o *trans*-[Co(Met)(OH₂)(cyclam)](TFA)₂.

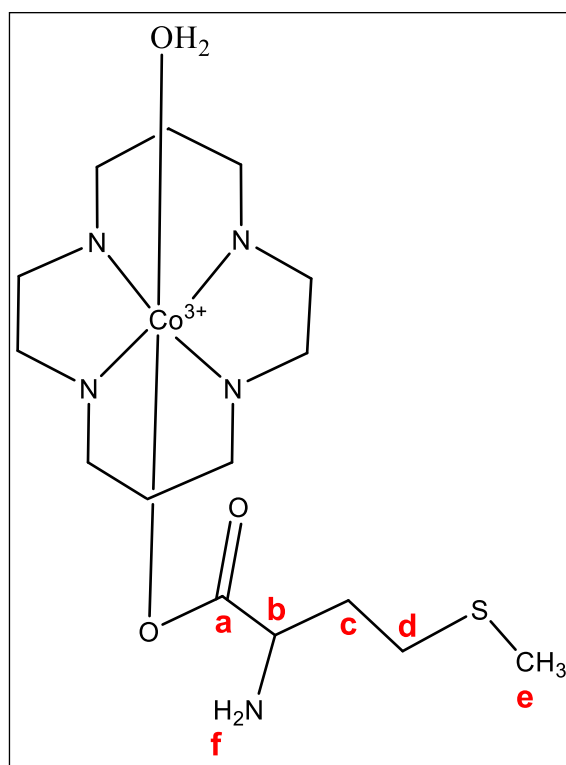


Figura 27 - Representação da estrutura em 3D proposta para o *trans*-[Co(Met)(OH₂)(cyclam)](TFA)₂.

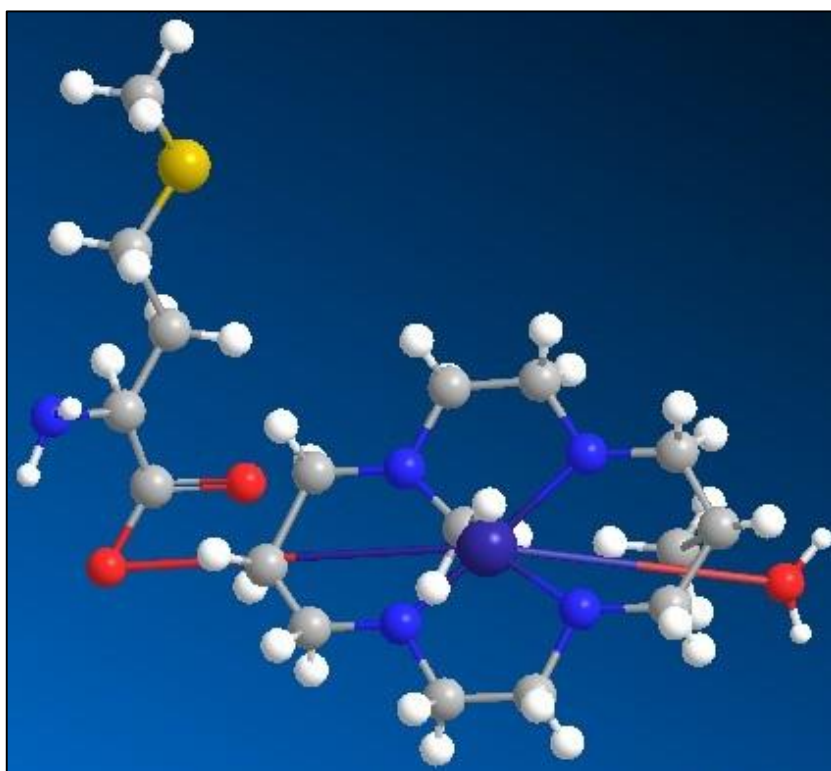


Figura 28 - Representação da estrutura em linhas proposta para o *cis*-[Ru(NO)(Met)(cyclen)](PF₆)₂.

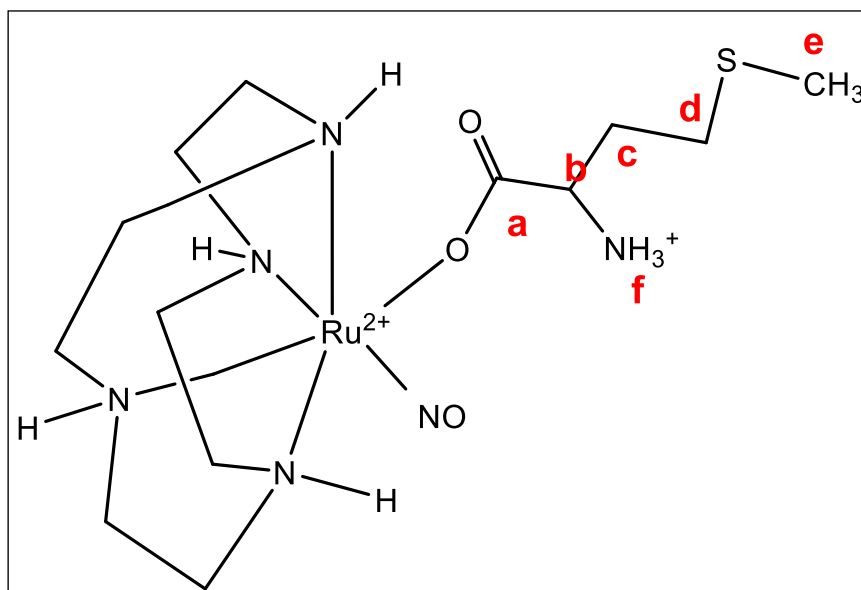


Figura 29 - Representação da estrutura 3D proposta para o *cis*-[Ru(NO)(Met)(cyclen)](PF₆)₂.

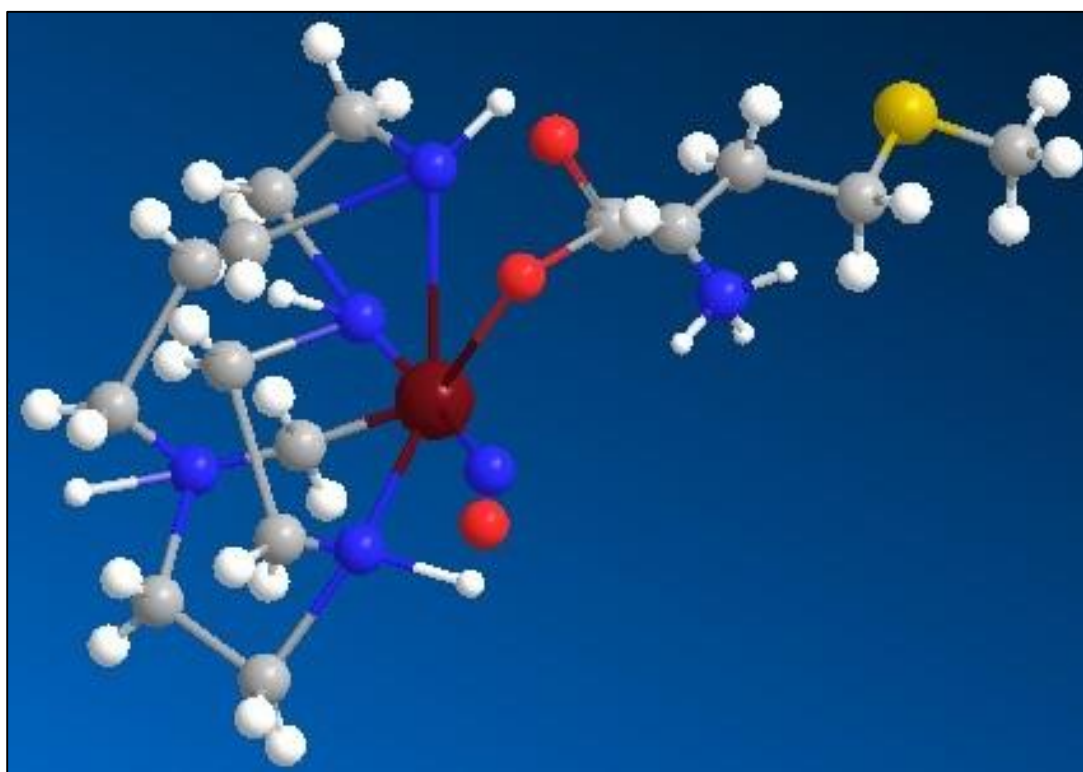


Figura 30 - Representação da estrutura em linhas proposta para o *trans*-[Ru(NO)(Met)(cyclam)](PF₆)₂.

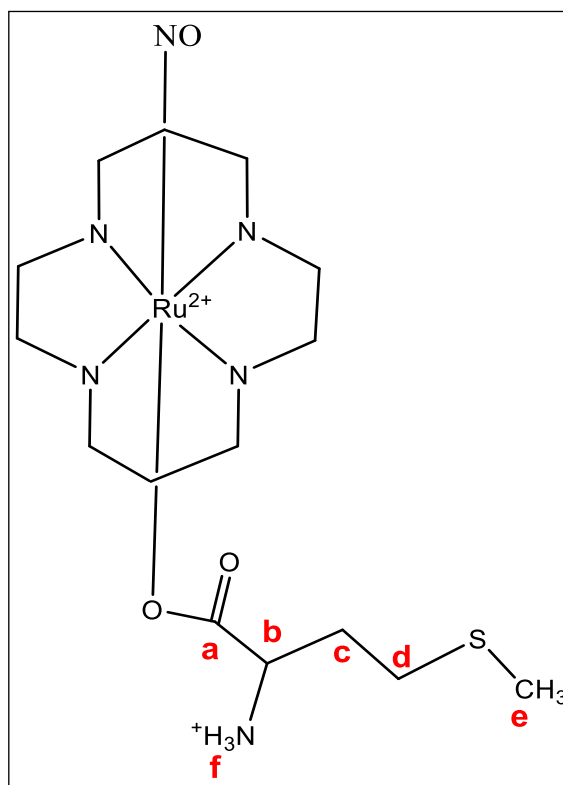
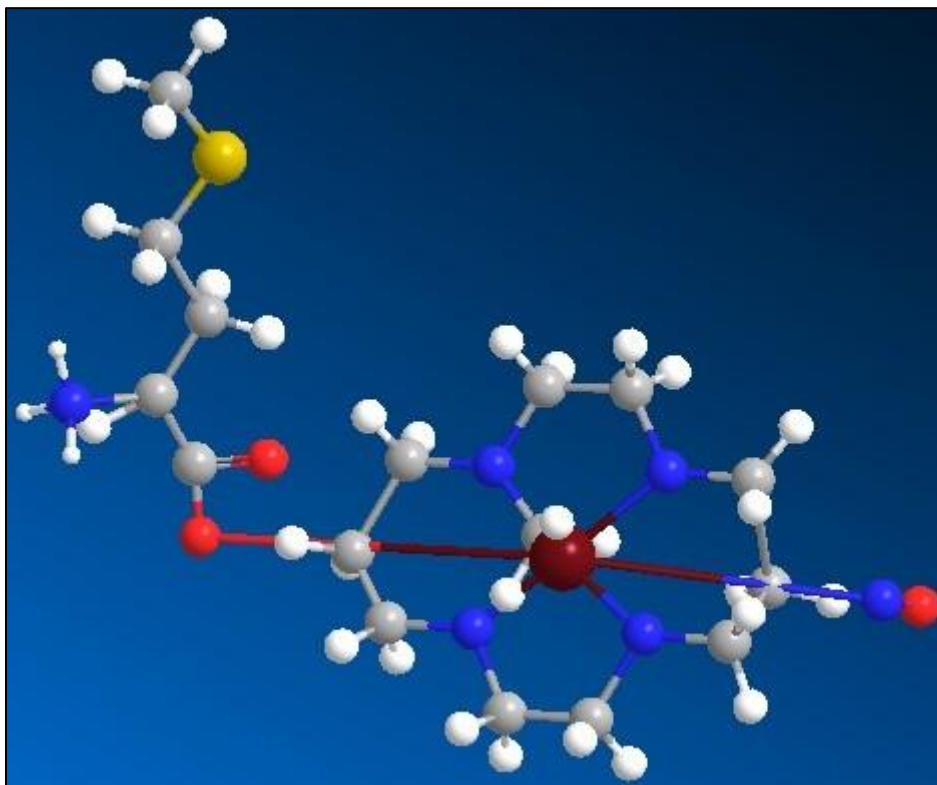


Figura 31 - Representação da estrutura 3D proposta para o *trans*-[Ru(NO)(Met)(cyclam)](PF₆)₂.



Nos espectros de RMN de ^1H dos complexos de cobalto e rutênio com metionina (figura 20 a 23), foram observados sinais na região de deslocamento químico característica de grupos CH_3 , CH_2 , CH e NH_2 (referente a metionina) e de aminas cíclicas (referente ao cyclen) (PAVIA et al., 2010). O sinal da água (HOD), solvente em que foi realizado o experimento, aparece em 4,4 ppm, usado como referência, foi cortado nas figuras devido a alta intensidade.

As atribuições tentativas de multiplicidade dos hidrogênios na região da metionina foram feitas com base nas figuras 24 a 31 e em outros trabalhos da literatura com aminoácidos (DOS SANTOS et al, 2017; REFAT et al., 2008) e encontram-se registrados na tabela 4.

Com base nas figuras 24, 26, 28 e 30, o tripleto em aproximadamente $\delta=3,7$ ppm, atribuído ao H_b (do grupo CH da metionina), e o tripleto em aproximadamente $\delta=3,5$ ppm (ou 3,8 ppm para *cis*-Co e *trans*-NO) (H_f do grupo NH_x da metionina), são os hidrogênios mais desprotegidos (região de maior deslocamento químico) devido à proximidade com os grupos carboxilato e amino (ambos retiradores de elétrons por indução mais eficientes que o enxofre). Já o tripleto em aproximadamente 2,5 ppm pode ser atribuído aos hidrogênios H_c e H_d (dos grupos $-\text{CH}_2$ da metionina). Esperava-se que os sinais desses hidrogênios estivessem separados no espectro, porém, o tripleto nessa região integra para 4, o que pode ser atribuído a muitos acoplamentos entre os hidrogênios da metionina e do macrociclo. O singlete em aproximadamente $\delta= 1,9$ ppm (2,1 e 2,2 ppm para *cis*-Co), pode ser atribuído ao H_e (do grupo $-\text{CH}_3$ da metionina), hidrogênio mais protegido (região de menor deslocamento químico) devido sua posição em relação aos grupos carboxilato e amino.

Na região entre 2,7 e 4 ppm aparecem os sinais atribuídos aos hidrogênios dos grupos $-\text{CH}_2$ do cyclen e entre 1,5 e 3,5 dos grupos $-\text{CH}_2$ do cyclam (VIDAL et al., 2012).

Os complexos *trans*- $[\text{Co}(\text{Met})(\text{OH}_2)(\text{cyclam})]^{2+}$ e *trans*- $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{Met})(\text{cyclam})]^{2+}$ pertencem ao grupo de simetria C_2 (que possui apenas os elementos identidade (E) e o eixo de rotação C_2). Enquanto os complexos *cis*- $[\text{Co}(\text{Met})_2(\text{cyclen})]^{2+}$ e *cis*- $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{Met})(\text{cyclen})]^{2+}$ pertencem aos grupos C_{2v} (possui E, C_2 e planos verticais) e C_1 (possui apenas E), respectivamente. Como os complexos pertencem a grupos de baixa simetria e também devido a muitos

acoplamentos entre os hidrogênios presentes no macrociclo, não foi possível fazer atribuições detalhadas de todos os sinais, já que aparecem como um multiplete largo. Experimentos de RMN bidimensionais são necessários para uma atribuição mais detalhada.

A partir do espectro de RMN de ^1H unidimensional do complexo de Co com cyclen (figura 20), pôde-se verificar a presença de 7 sinais, parcialmente ou totalmente sobrepostos, que mostram extensivo acoplamento escalar atribuído para aos hidrogênios do ligante cyclen. A integração dos sinais é consistente com a presença de 15 átomos de hidrogênio quimicamente distintos na região da metionina e 16 átomos de hidrogênio quimicamente distintos na região do cyclen (entre 2,7 e 3,5 ppm). Os sinais que aparecem em aproximadamente 3,6 e 3,8 ppm (atribuídos a $-\text{NH}_2$ da metionina) não integram para 2 devido a troca de hidrogênio com D_2O . Alguns sinais característicos de hidrogênio de metionina não foram identificados, como o sinal de $-\text{CH}$, o que pode ser atribuído aos acoplamentos com hidrogênios do cyclen. Entretanto, a interpretação feita sugere a coordenação de duas moléculas de metionina ao cobalto e, portanto, está coerente com a formulação $\text{cis-}[\text{Co}(\text{Met})_2(\text{cyclen})]^{2+}$ para esse composto.

A partir dos dados dos espectros de RMN de ^1H unidimensional do complexo de Co com cyclam (figura 21), pôde-se verificar a presença de 4 sinais, parcialmente ou totalmente sobrepostos, que mostram extensivo acoplamento escalar atribuído ao hidrogênio $-\text{CH}_2$ no ligante cyclam. A integração dos sinais é consistente com a presença de 9 átomos de hidrogênio quimicamente distintos na região da metionina e 20 átomos de hidrogênio quimicamente distintos na região do cyclam. O sinal que aparece em aproximadamente 3,57 ppm (atribuído a NH_2 da metionina) não integra para 3 devido a troca de hidrogênio com D_2O . Essa interpretação sugere a coordenação de uma molécula de metionina ao cobalto e, portanto, está coerente com a formulação $\text{trans-}[\text{Co}(\text{Met})(\text{OH}_2)(\text{cyclam})]^{2+}$ para esse composto.

O espectro de RMN de ^1H unidimensional do nitrosilo complexo de Ru com cyclen (figura 22) apresenta 8 sinais, parcialmente ou totalmente sobrepostos, que mostram extensivo acoplamento escalar atribuído para aos hidrogênios $-\text{CH}_2$ no ligante cyclen. As integrações dos sinais mostram a existência de 16 núcleos de hidrogênios (diretamente ligados a átomos de carbono) quimicamente distintos, na região de deslocamento químico correspondente a amins cíclicas

(FERREIRA, 2005 e PAVIA, 2010) e de 9 núcleos de hidrogênio quimicamente distintos na região da metionina. O tripleto (morro) que aparece em 3,57 ppm (atribuído a NH_3^+ da metionina) não integra para 2 devido a troca de hidrogênio com D_2O . Essa interpretação sugere a coordenação de uma molécula de metionina ao rutênio e, portanto, está coerente com a formulação *cis*- $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{Met})(\text{cyclen})]^{2+}$ para esse composto.

De acordo com os dados do espectro de RMN de ^1H unidimensional do nitrosilo complexo de Ru com cyclam (figura 23), foram identificados 13 sinais, parcialmente ou totalmente sobrepostos, que mostram extensivo acoplamento escalar atribuído aos hidrogênios $-\text{CH}_2$ no ligante cyclam. As integrações dos sinais mostram a existência de 20 núcleos de hidrogênios (diretamente ligados a átomos de carbono) quimicamente distintos, na região de deslocamento químico correspondente a amins cíclicas (FERREIRA, 2005 e PAVIA, 2010) e de 7 núcleos de hidrogênio quimicamente distintos na região da metionina. O multipletto que aparece em 3,82 ppm (atribuído a NH_3^+ da metionina) não integra devido a troca de hidrogênio com D_2O . O sinal característico de núcleo de hidrogênio de grupo $-\text{CH}$ (metionina), que aparece em torno de 3,7 ppm, não é verificado no espectro. A ausência deste sinal neste experimento pode ser atribuída ao elevado tempo de relaxamento destes núcleos, conferindo uma baixa relação sinal/ruído. Portanto, seria necessário um maior tempo de aquisição do espectro. Conquanto, a interpretação sugere a coordenação de uma molécula de metionina ao rutênio. Além disso, o perfil do espectro de RMN bem resolvido sugere que ocorreu isomerização, coerente com a formulação *trans*- $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{Met})(\text{cyclam})]^{2+}$ para esse composto (VIDAL et al., 2012).

A tabela 4 resume as atribuições dos sinais observados nos espectros dos complexos de Co e Ru sintetizados.

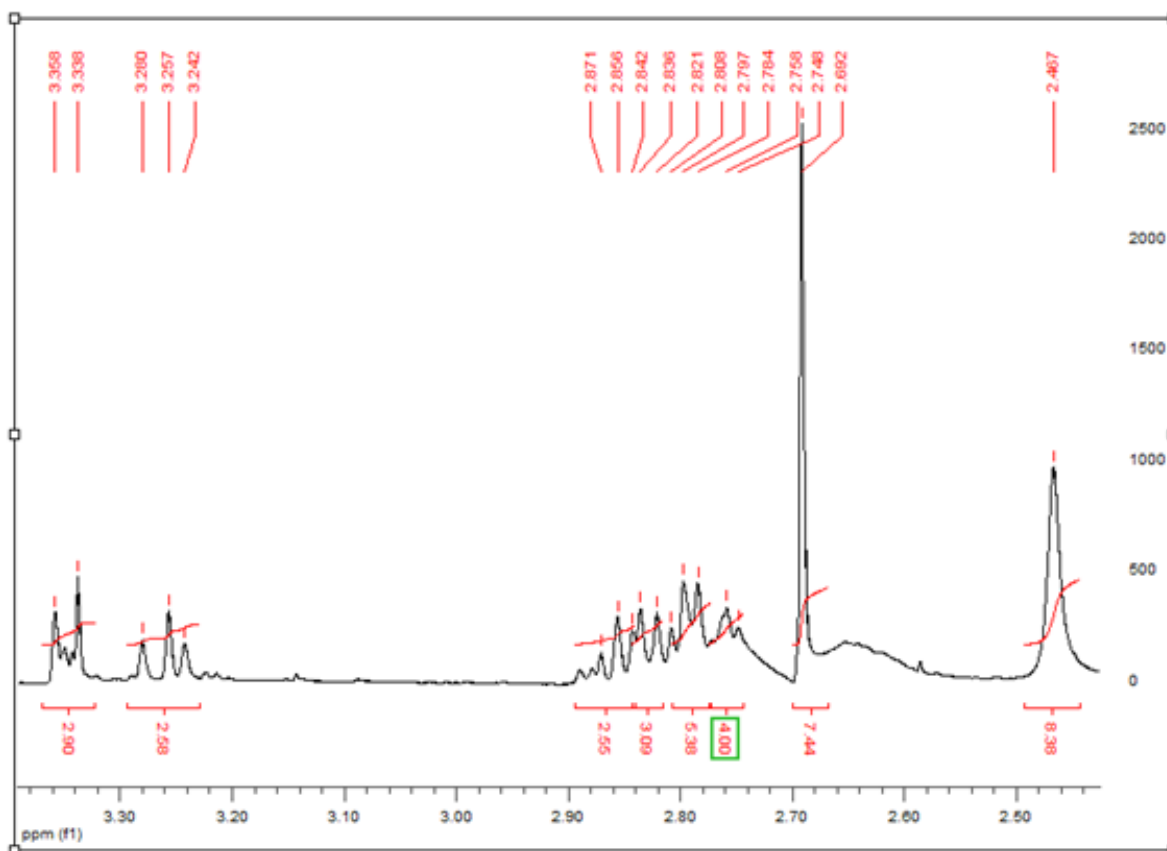
Tabela 4 - Dados de RMN de ^1H , atribuições e multiplicidades associados aos sinais para os complexos inéditos de Co e Ru, na região da metionina.

Símbolo	Atribuição	δ (ppm)	Multiplicidade	Ref
b	-CH	3,7	Tripleto	DOS SANTOS et al., 2017
c,d	-CH ₂	2,5	Tripleto	DOS SANTOS et al., 2017
e	-CH ₃	1,9	Singleto	DOS SANTOS et al., 2017
f	-NH ₂	3,5 (<i>cis</i> -Co e <i>trans</i> -NO: 3,8)	Tripleto (<i>trans</i> -NO: multiplete)	DOS SANTOS et al., 2017

As estruturas dos compostos de Ru(III) sintetizados (paramagnéticos), *cis*-[Ru(Met)₂(im-cyclen)](PF₆) e *cis*-[Ru(Met)₂(cyclam)](PF₆), foram propostas com base nos dados de espectroscopia vibracional acrescidos do estudo eletroquímico (vide representação das estruturas no apêndice deste trabalho).

4.2.2 Complexo sem metionina

Na figura 32 está apresentado o espectro RMN de ^1H do complexo inédito *cis*-[Ru(dmsO)₂(Et-cyclen)]Cl₂.

Figura 32 - Espectro RMN de ^1H do *cis*- $[\text{Ru}(\text{dmsO})_2(\text{Et-cyclen})]\text{Cl}_2$ em D_2O .

Para auxiliar na discussão dos dados obtidos no espectro de ^1H do *cis*- $[\text{Ru}(\text{dmsO})_2(\text{Et-cyclen})]\text{Cl}_2$ (figura 32), serão utilizadas as respectivas representações estruturais (em linhas e em 3D), ilustradas nas figuras 33 e 34.

Figura 33 - Representação da estrutura em linhas proposta para o *cis*-[Ru(dmsos)₂(Et-cyclen)]Cl₂.

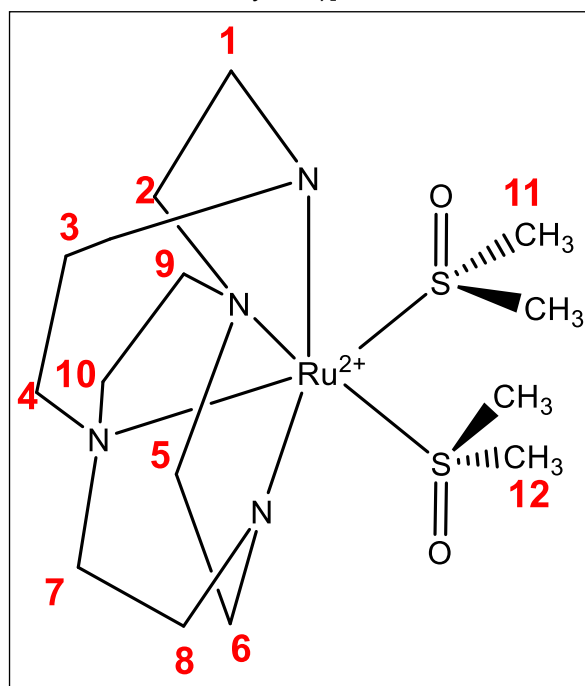
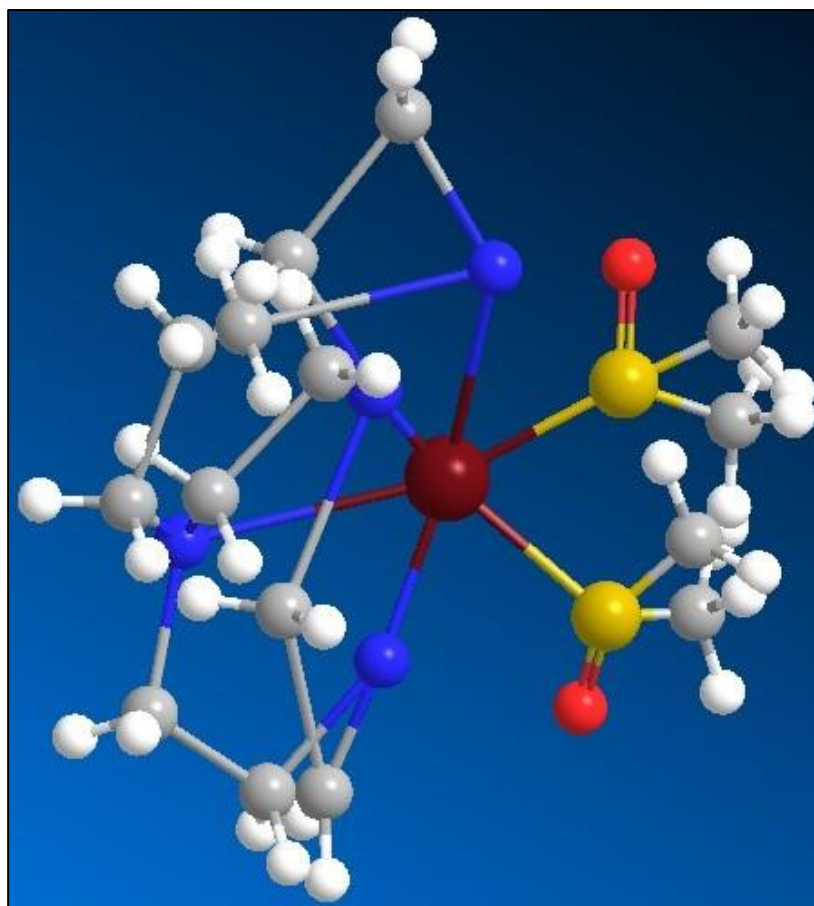


Figura 34 - Representação da estrutura em linhas proposta para o *cis*-[Ru(dmsos)₂(Et-cyclen)]Cl₂.



As atribuições tentativas de multiplicidade dos hidrogênios no *cis*-[Ru(dms_o)₂(Et-cyclen)]Cl₂ foram feitas com base na figura 33 e em outros trabalhos da literatura (VIDAL et al., 2012) e encontram-se resumidas na tabela 5.

O espectro de RMN de ¹H unidimensional do complexo de Ru(II) com cyclen substituído (figura 32) apresenta 17 sinais, parcialmente ou totalmente sobrepostos, que indicam extensivo acoplamento escalar atribuído aos hidrogênios do ligante cyclen substituído. As integrações dos sinais mostram a existência de 17 núcleos de hidrogênios (diretamente ligados a átomos de carbono) quimicamente distintos, na região de deslocamento químico correspondente a amins cíclicas (FERREIRA, 2005 e PAVIA, 2010), cujas atribuições tentativas estão listadas na tabela 5.

Os dois singletos em aproximadamente 2,5 e 2,7 ppm, integram para 6 hidrogênios, cada um, sendo atribuídos aos dois grupos –CH₃ (H₁₁ e H₁₂) dos dois DMSO. Mesmo havendo a substituição de DMSO por água, conforme evidenciado através dos estudos preliminares de reatividade química apresentados neste trabalho, os sinais de hidrogênio característicos do DMSO são verificados no espectro. Isso pode ser atribuído ao fato da substituição (aquação do DMSO) ser lenta, na escala de tempo da medida.

Tabela 5 - Dados de RMN de ¹H, atribuições e multiplicidades associados aos sinais para o *cis*-[Ru(dms_o)₂(Et-cyclen)]Cl₂.

Símbolo	Atribuição	δ (ppm)	Multiplicidade
H ₁ - H ₈	CH ₂	2,7-2,9	Multipletos
H ₉ , H ₁₀	CH ₂	3,2 e 3,3	Tripletos
H ₁₁	CH ₃	2,7	Singleto
H ₁₂	CH ₃	2,5	Singleto

Embora experimentos de RMN bidimensionais sejam necessários para uma atribuição mais detalhada, os dados dos espectros de RMN ¹H unidimensionais apresentados, em conjunto com os resultados das análises espectroscópicas, eletroquímicas e estudos de reatividade (apresentados, respectivamente, nos itens 4.3 e 4. 4 deste trabalho), contribuíram para ratificar as estruturas propostas para os complexos inéditos sintetizados.

4.3 CARACTERIZAÇÃO

4.3.1 Caracterização por espectroscopia vibracional

A espectroscopia vibracional é importante na caracterização de complexos inorgânicos, uma vez que permite a identificação de grupos funcionais, bem como investigar o modo de ligações nos complexos, contribuindo para a determinação da estrutura mais provável do composto. Essa técnica se baseia na incidência de radiação infravermelha sobre a amostra e então o espectro é gerado pelo registro da variação da transmitância em função do número de onda em que os grupos presentes na espécie química analisada absorvem. Ao absorver energia, os átomos vibram, resultando em alterações no comprimento e no ângulo das ligações. Para que a espécie absorva radiação infravermelha, é necessário que haja variação do momento de dipolo elétrico da partícula, como consequência de seu movimento vibracional ou rotacional. Dessa forma, a força e número de ligações no composto a ser analisado tem influência direta na energia necessária para que os átomos, no composto, vibrem (PAVIA et al., 2010).

Neste trabalho foi feita uma comparação das alterações nos modos vibracionais ativos no IV dos ligantes livres em relação aos complexos, o que está relacionado, principalmente, às mudanças de simetria dos complexos, refletindo em diferentes densidades eletrônicas e força de ligação.

4.3.1.1 Ligantes

Foram registrados os espectros vibracionais dos ligantes cyclen (figura 35), cyclam (figura 36) e metionina (figura 37) e do nujol (figura 38), utilizado na preparação de filmes de algumas amostras, cujos principais sinais e atribuições encontram-se expressos na tabela 6.

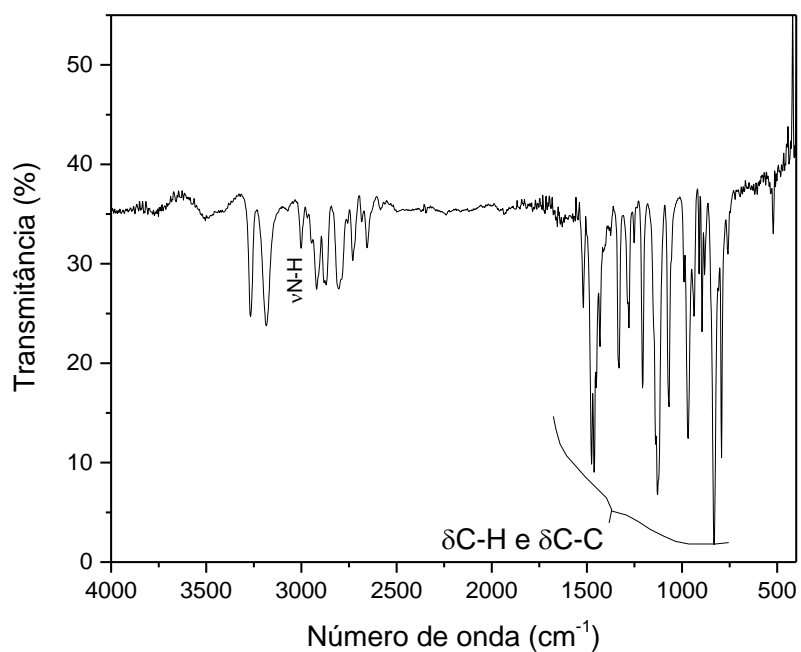
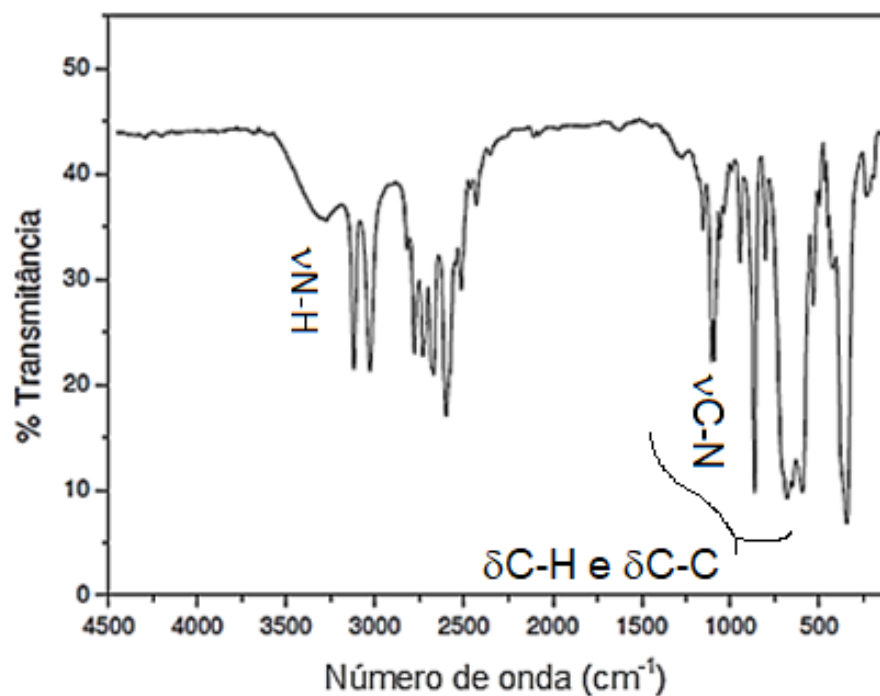
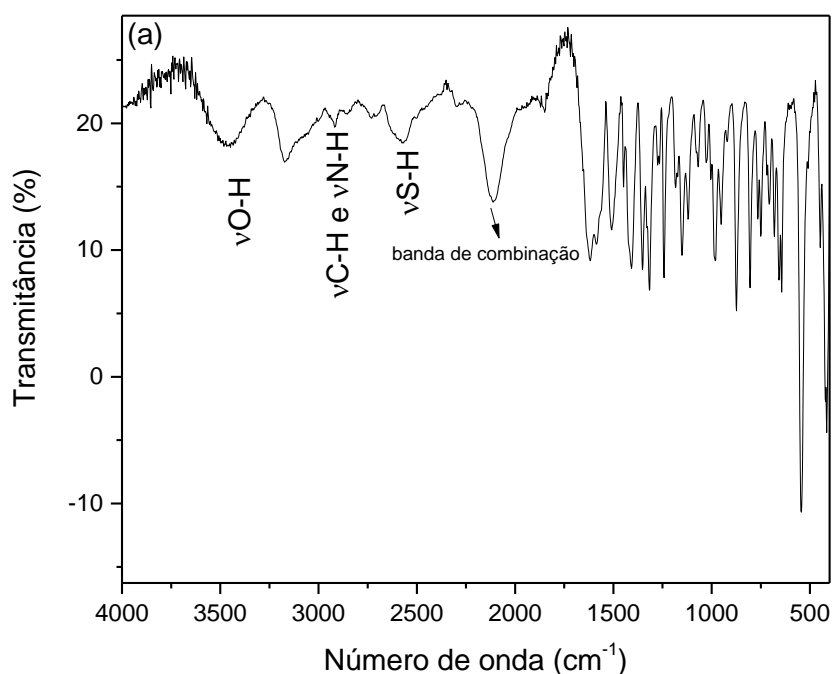
Figura 35 - Espectro vibracional do cyclen em pastilha KBr.**Figura 36** - Espectro vibracional do cyclam em pastilha de KBr.

Tabela 6 - Atribuição das bandas na região do infravermelho para os ligantes.

Ligante	Sinal (cm ⁻¹)	Atribuição
Cyclen	3003	vN-H
	800-1600	δC-H e δC-C
Cyclam	3267	vN-H
	1130	vC-N
	800-1500	δC-H e δC-C

Os espectros vibracionais do cyclen (figura 20) e do cyclam (figura 21) mostram bandas atribuídas a estiramentos de ligações N-H e C-N, bem como dos grupamentos CH₂ do anel macrocíclico. A banda na região de 3500 cm⁻¹ no espectro do cyclam é referente à presença de água de hidratação presente no KBr (FERREIRA, 2004).

Figura 37 - Espectro vibracional da Metionina em pastilha de KBr (a) e espectro ampliado na região de 1900-400 cm⁻¹ (b).



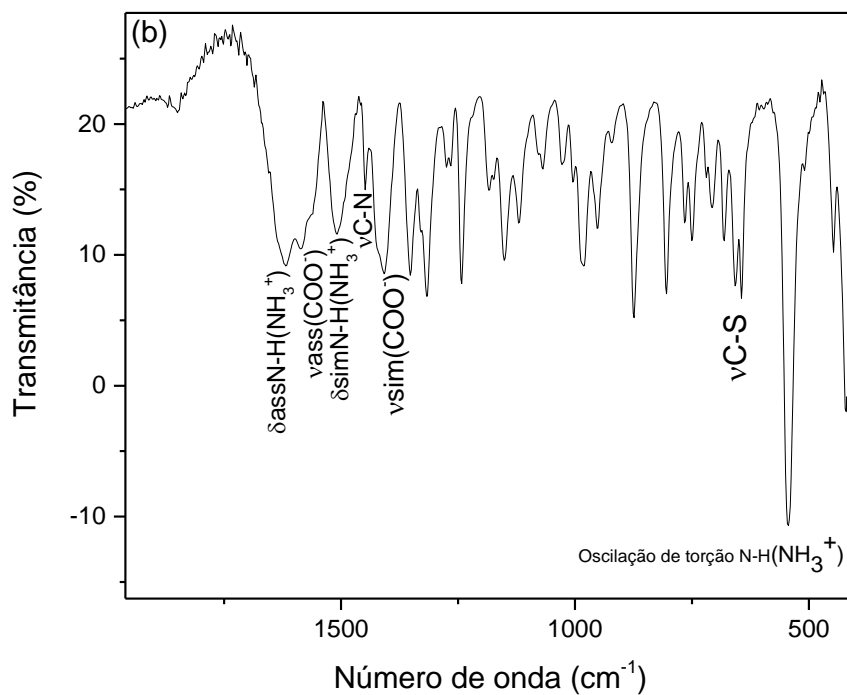


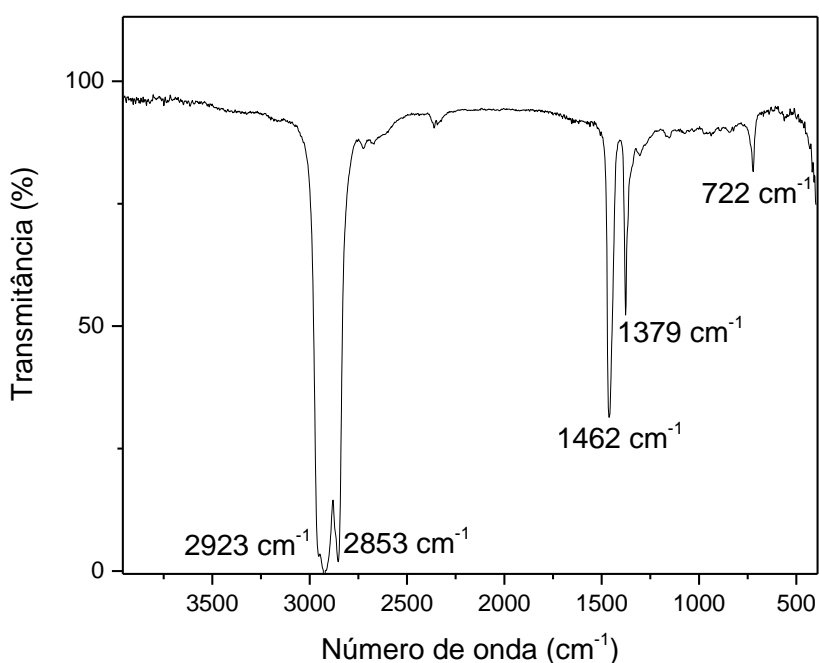
Tabela 7 - Atribuição das bandas na região do infravermelho para os ligantes.

Ligante	Sinal (cm ⁻¹)	Atribuição
	3477	νO-H
	2939	νC-H e νN-H
	2595	νS-H
	2114	Banda de combinação
	1618	δ _{ass} N-H(NH ₃ ⁺)
	1509	δ _{sim} N-H(NH ₃ ⁺)
Metionina	1450	νC-N
	552	Oscilação de torção N-H(NH ₃ ⁺)
	650	νC-S
	650-1300	νC-C
	Abaixo de 500	δC-C
	1582	ν _{ass} (COO ⁻)
	1410	ν _{sim} (COO ⁻)
	73	Δν(COO ⁻)

Os aminoácidos apresentam como principais bandas no espectro de infravermelho, as atribuídas a estiramento assimétrico e simétrico do grupo COO^- que se encontram na faixa de $1580\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$ e $1340\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$, respectivamente, sendo que a banda atribuída ao estiramento simétrico, em geral, possui menor intensidade que a banda atribuída ao estiramento assimétrico (ALMEIDA, 2009). No espectro vibracional do aminoácido metionina (figura 22), a banda atribuída ao estiramento simétrico COO^- aparece em 1410 cm^{-1} , e a banda atribuída ao estiramento assimétrico aparece em 1582 cm^{-1} , o que está de acordo com os valores de frequências relatados (SILVERSTEIN et al., 2007). O sinal característico de estiramento $\text{C}=\text{O}$ não aparece no espectro do aminoácido livre, visto que, nessa forma as duas ligações C-O do grupamento COO^- têm caráter de ligação simples, com carga negativa em ressonância entre os dois átomos de oxigênio.

Foi registrado o espectro vibracional do nujol (figura 38), a fim de utilizá-lo na identificação das bandas características dos complexos cujos espectros vibracionais foram feitos em emulsão de nujol.

Figura 38 - Espectro vibracional do Nujol.



4.3.1.2 Complexos sintetizados

Foram registrados os espectros vibracionais dos complexos de cobalto e rutênio sintetizados (com cyclen funcionalizado, com metionina e com óxido nítrico) os quais encontram-se apresentados nas figuras a seguir. Os espectros foram registrados em pastilha de KBr e, para analisar a presença de água na esfera de coordenação dos referidos complexos, foram registrados espectros em filme (para complexo de cobalto) e em emulsão de nujol (para complexo de rutênio).

As principais atribuições para as bandas observadas no espectro do complexo de rutênio com cyclen substituído (figura 39), $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{dms})_2(\text{Et-cyclen})]^{2+}$, encontram-se resumidas na tabela 8.

Figura 39 - Espectro vibracional do $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{dms})_2(\text{Et-cyclen})]^{2+}$ em pastilha de Kbr.

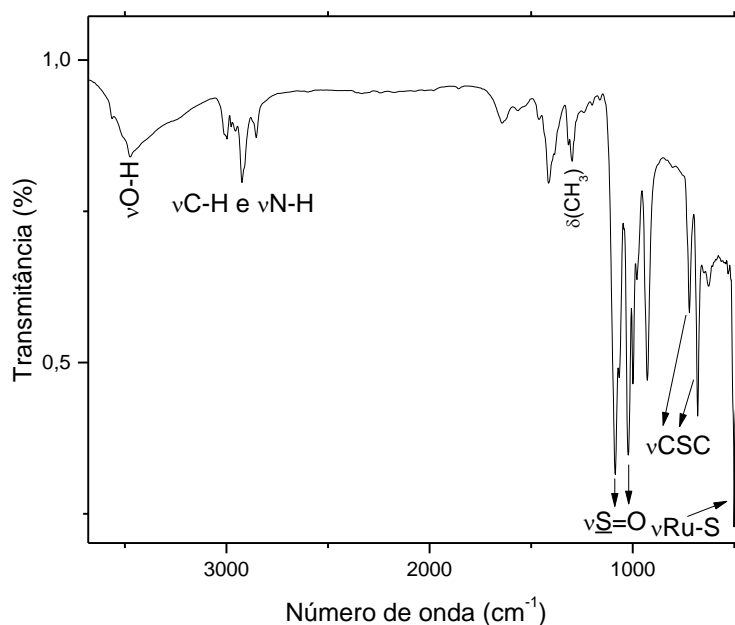


Tabela 8 – Atribuição das bandas na região do infravermelho para o complexo cis -[Ru(dms_o)₂(Et-cyclen)]²⁺.

Complexo	Sinal (cm ⁻¹)	Atribuição
<i>cis</i> -[Ru(dms _o) ₂ (Et-cyclen)] ²⁺	3476	νO-H
	3007; 2928	νC-H e νN-H
	800-1600	δC-H e δC-C
	1299	δ(CH ₃)
	1086; 1019	νS=O
	721; 679	ν(CSC)
	493	νRu-S

No espectro vibracional do *cis*-[Ru(dms_o)₂(Et-cyclen)]²⁺ (figura 39), é observado sinal de baixa intensidade na região próxima de 3476 cm⁻¹, que pode ser atribuído ao estiramento da ligação O-H, indicando a presença de água que, por sua vez, pode estar associada a presença de umidade.

São observados sinais característicos da presença de DMSO coordenado ao centro metálico, através do átomo de enxofre. As bandas que aparecem em 1086 e 1019 cm⁻¹ correspondem ao estiramento S=O quando o ligante DMSO encontra-se coordenado pelo enxofre ao centro metálico. A banda em 493 cm⁻¹ corresponde ao estiramento Ru-S. Isso é um indício da labilização de 2 cloretos e 2 DMSO (e não de 4 DMSO), ao passo que ocorre a substituição por R-cyclen no precursor *cis*-[RuCl₂(dms_o)₄], conforme relatado nos estudos de BERBEN (2006).

Também são observados, porém em baixa intensidade, sinais característicos de estiramento N-H e C-H de Et-cyclen.

As figuras 40 a 46 ilustram os espectros vibracionais dos complexos com metionina, cujas atribuições foram feitas com base em atribuições de compostos análogos com aminoácidos (DOS SANTOS et al., 2017).

Figura 40 – Espectro vibracional do *trans*-[Co(Met)(OH₂)(cyclam)](TFA)₂ em pastilha de Kbr (a) e espectro ampliado na região de 1900-450 cm⁻¹ (b).

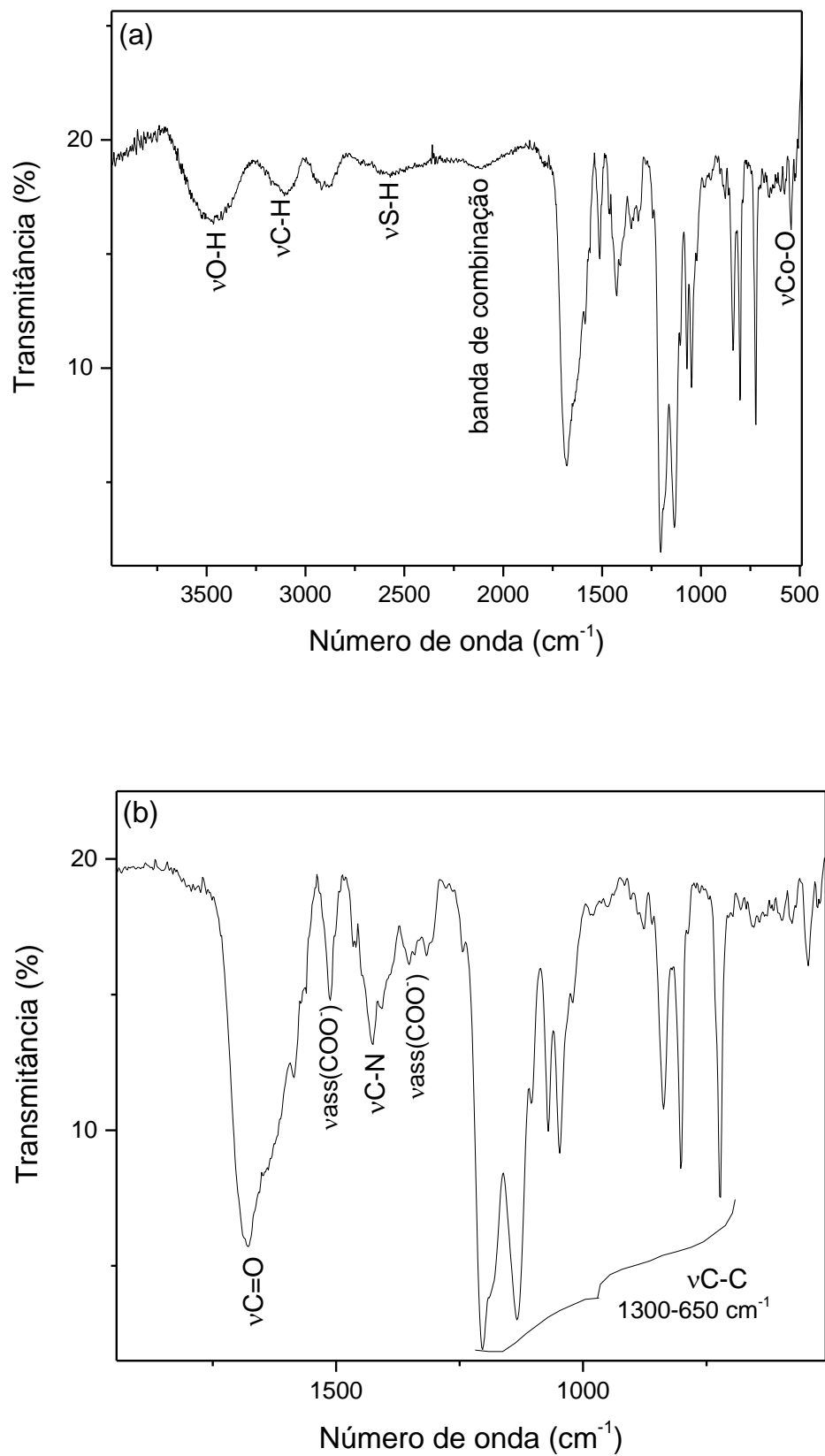
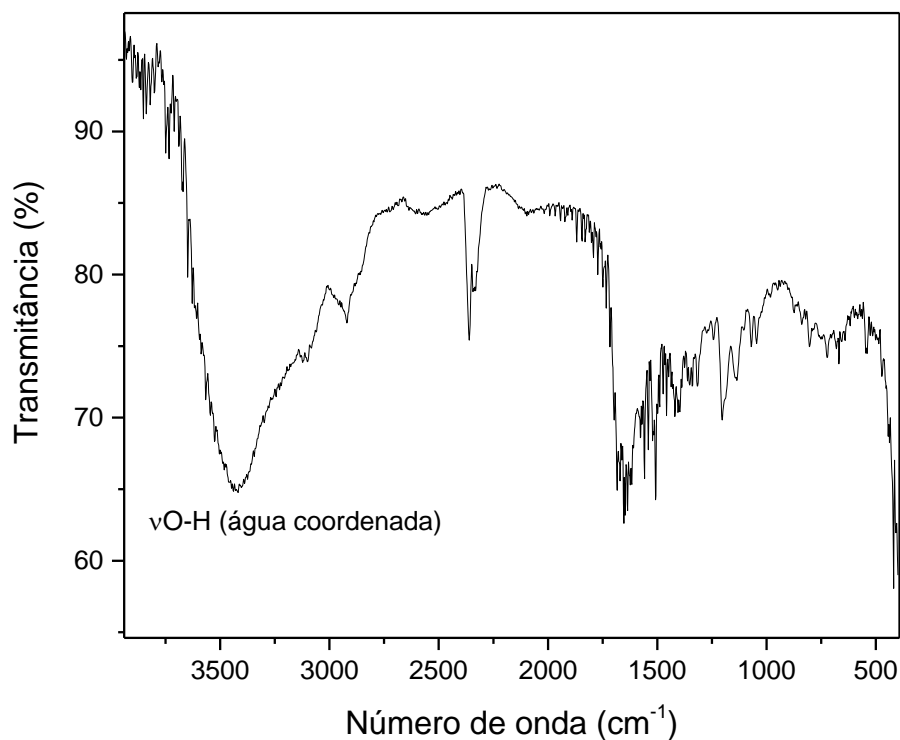


Figura 41 - Espectro vibracional do *trans*-[Co(Met)(OH₂)(cyclam)](TFA)₂ em filme sobre janela de KBr.



As principais atribuições para as bandas observadas nos espectros do complexo de cobalto com metionina encontram-se resumidas na tabela 9.

Tabela 9 - Atribuição das bandas na região do infravermelho para o complexo de Co com metionina.

Complexo	Sinal (cm ⁻¹)	Atribuição
<i>trans</i> - [Co(Met)(OH ₂)(cyclam)](TFA) ₂	3473	νO-H
	2900	νC-H
	2597	νS-H
	2117	Banda de combinação
	1676	ν(C=O)
	1511	ν _{ass} (COO ⁻)
	1348	ν _{sim} (COO ⁻)
	163	Δν(COO ⁻)
	1426	ν(C-N)
	1300-650	ν(C-C)
542	ν(Co-O)	

Figura 42 - Espectro vibracional do *cis*-[Ru(Met)₂(imcycLEN)](PF₆) em pastilha de KBr.

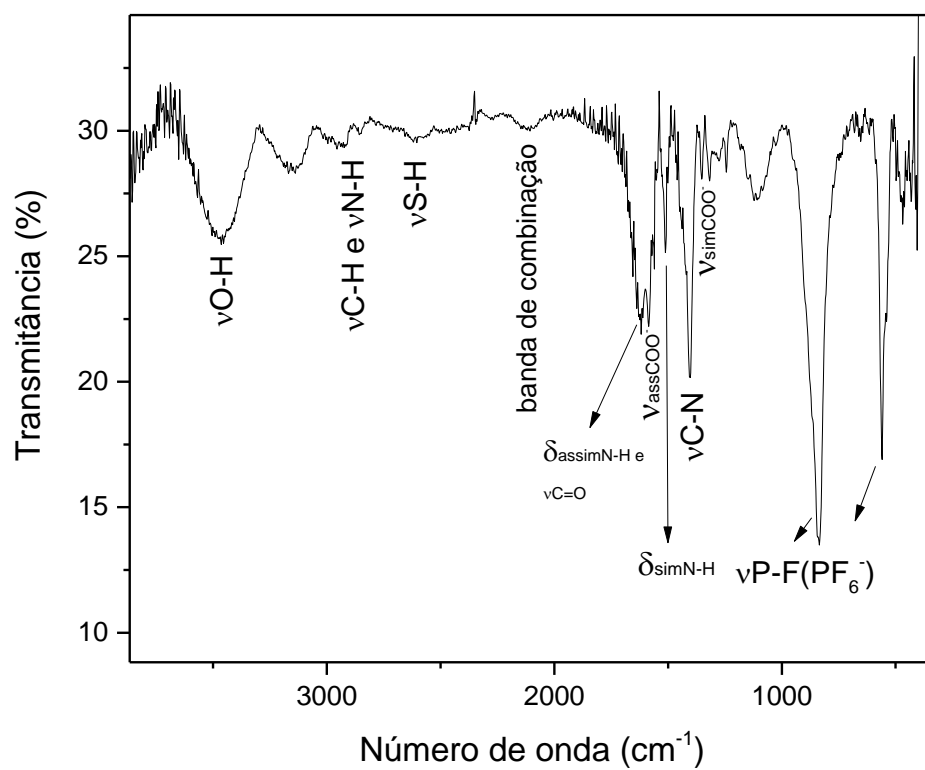
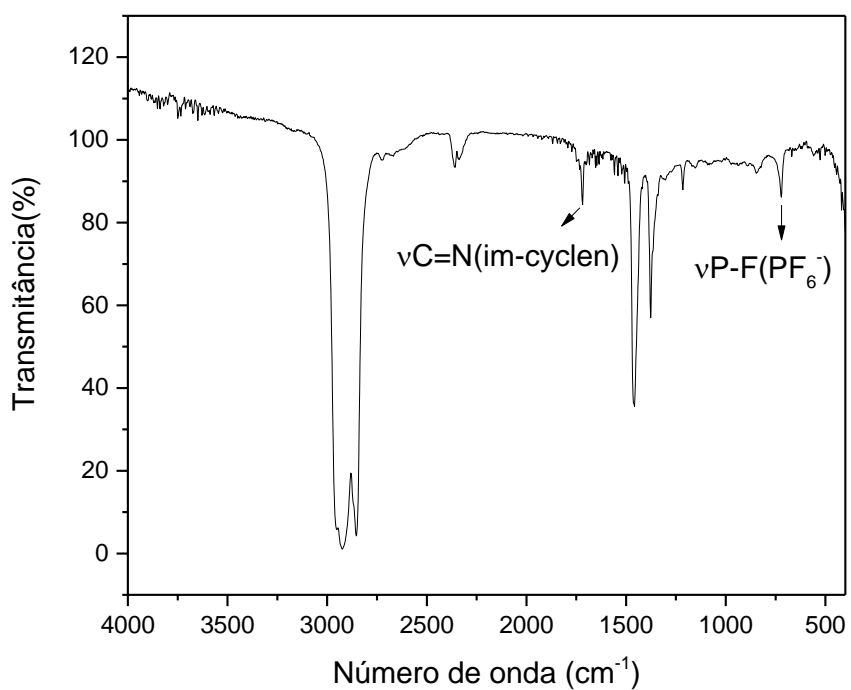


Figura 43 - Espectro vibracional do *cis*-[Ru(Met)₂(imcycLEN)](PF₆) em emulsão de nujol, sobre janela de KBr.

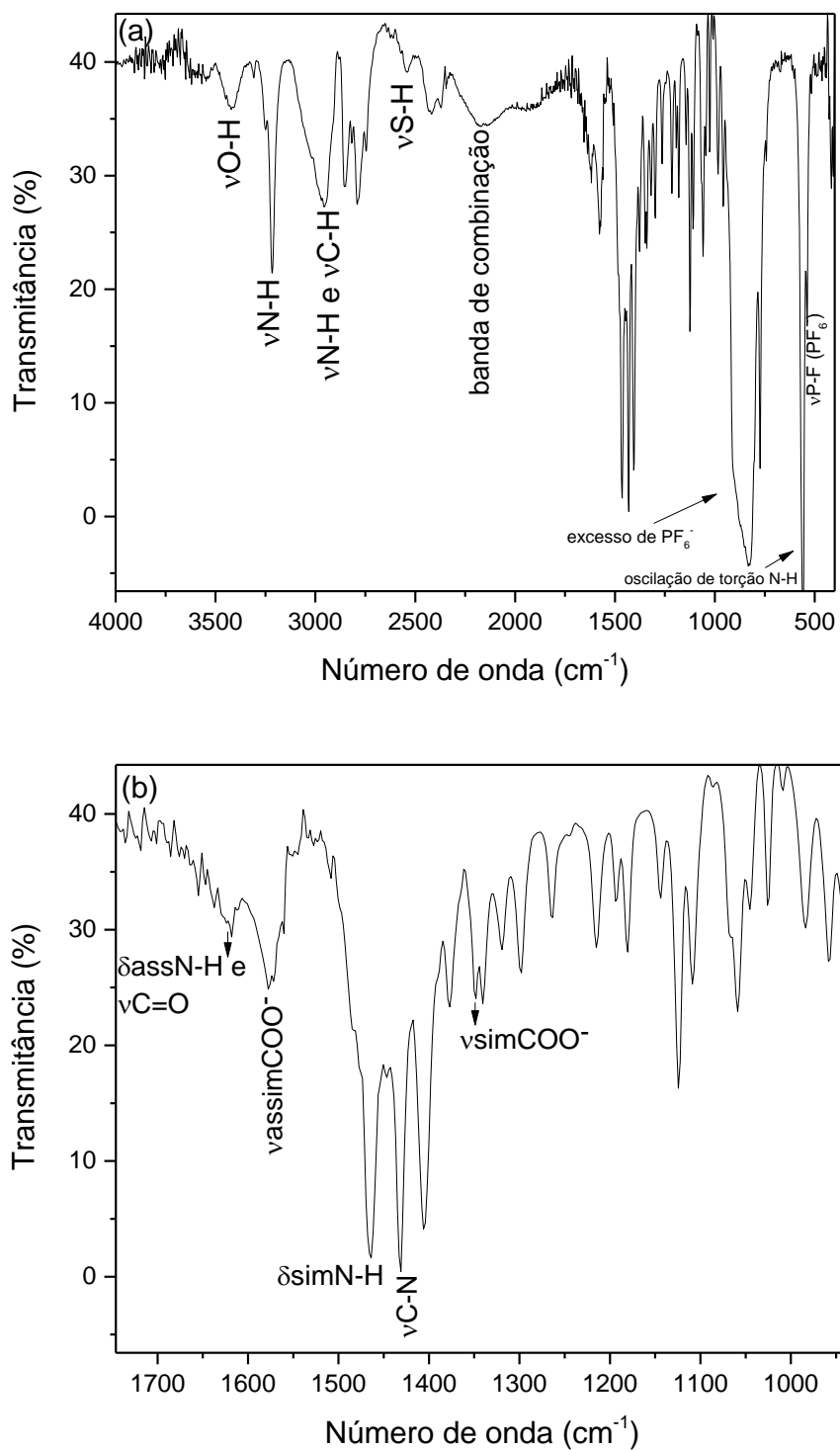


As principais atribuições para as bandas observadas nos espectros do complexo de rutênio com cyclen e metionina encontram-se resumidas na tabela 10.

Tabela 10 - Atribuição das bandas na região do infravermelho para o complexo de Ru com metionina.

Complexo	Sinal (cm ⁻¹)	Atribuição
<i>cis</i> -[Ru(Met) ₂ (imcyclen)](PF ₆)	3470	vO-H
	2937	vC-H e vN-H
	2595	vS-H
	2119	Banda de combinação
	1617	δ _{assN-H} (NH ₃ ⁺) e v(C=O)
	1585	v _{ass} (COO ⁻)
	1510	δ _{simN-H} (NH ₃ ⁺)
	1403	v(C-N)
	1348	v _{sim} (COO ⁻)
	237	Δv (COO ⁻)
	838	v _{P-F} (PF ₆ ⁻)
	567	v(Ru-O)
	554	v _{P-F} (PF ₆ ⁻)
497	v _{Ru-NH}	
1300-650	v(C-C)	

Figura 44 - Espectro vibracional do *cis*-[Ru(Met)₂(cyclam)](PF₆) em pastilha de KBr (a). Ampliado na região de 1800-1000 (b)



As principais atribuições para as bandas observadas no espectro do complexo de rutênio com cyclam e metionina encontram-se resumidas na tabela 11.

Tabela 11 - Atribuição das bandas na região do infravermelho para o complexo de Ru com metionina.

Complexo	Sinal (cm ⁻¹)	Atribuição
<i>cis</i> -[Ru(Met) ₂ (cyclam)](PF ₆)	3422	vO-H
	2954	vC-H e vN-H
	2542	vS-H
	2151	Banda de combinação
	1617	$\delta_{\text{assN-H}}$ (NH ₃ ⁺) e v(C=O)
	1580	ν_{ass} (COO ⁻)
	1463	$\delta_{\text{simN-H}}$ (NH ₃ ⁺)
	1405	v(C-N)
	1350	ν_{sim} (COO ⁻)
	230	$\Delta\nu$ (COO ⁻)
	824	$\nu_{\text{P-F}}$ (PF ₆ ⁻)
	537	$\nu_{\text{P-F}}$ (PF ₆ ⁻)
	552	Oscilação de torção N-H
1300-650	v(C-C)	

Figura 45 - Espectro vibracional do *cis*-[Ru(NO)(Met)(cyclen)](PF₆)₂ em pastilha de KBr.

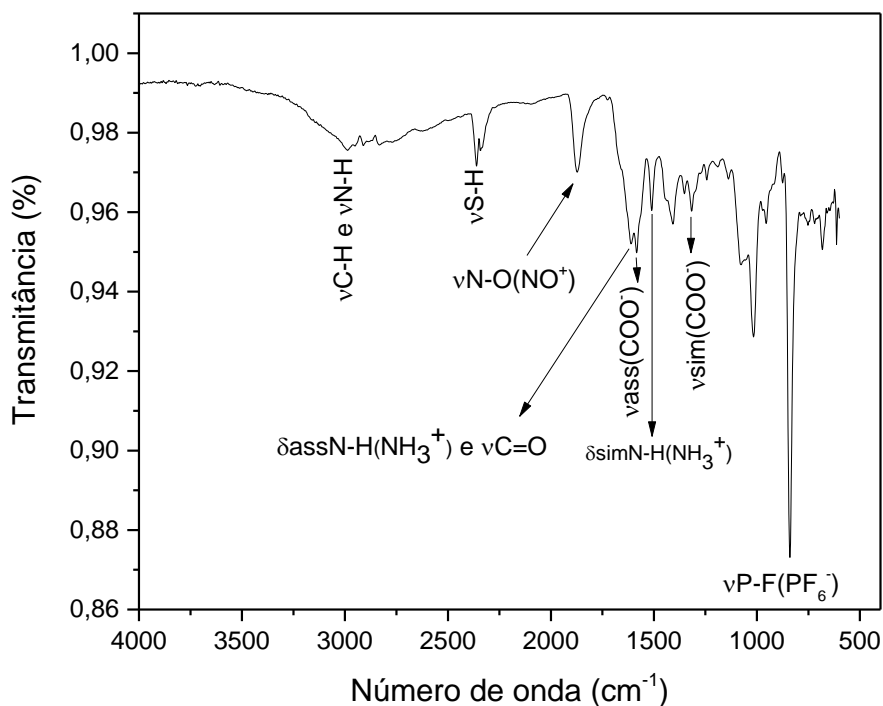
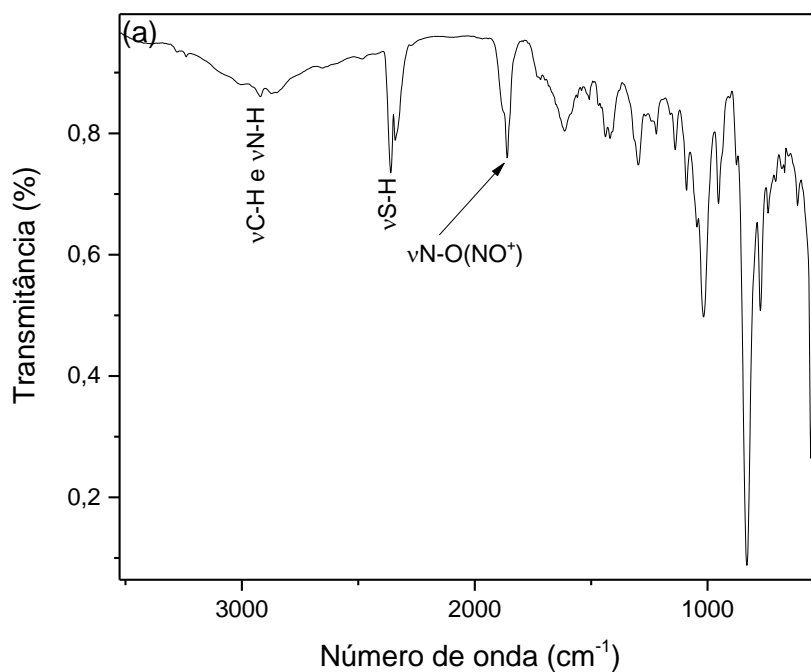
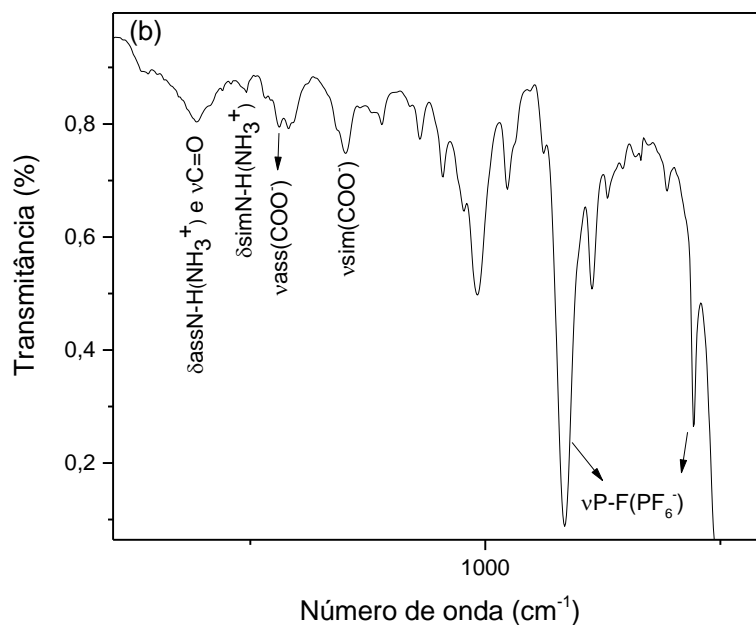


Figura 46- Espectro vibracional do *trans*-[Ru(NO)(Met)(cyclam)] (PF₆)₂ em pastilha de KBr (a). Ampliado na região de 1800-400 (b).





As principais atribuições tentativas para as bandas observadas nos espectros dos nitrosilo complexos de rutênio com metionina encontram-se resumidas na tabela 12.

Tabela 12 - Atribuição das bandas na região do infravermelho para os nitrosilo complexos de Ru com metionina.

Complexo	Sinal (cm ⁻¹)	Atribuição
<i>cis</i> - [Ru(NO)(Met)(cyclen)](PF ₆) ₂	2982	νC-H e νN-H
	2368	νS-H
	1872	ν _{N-O} (NO ⁺)
	1620	δ _{assN-H} (NH ₃ ⁺) e ν(C=O)
	1586	ν _{ass} (COO ⁻)
	1508	δ _{simN-H} (NH ₃ ⁺)
	1411	ν(C-N)
	1313	ν _{sim} (COO ⁻)
	273	Δν (COO ⁻)
	831	ν _{P-F} (PF ₆ ⁻)
	1300-650	ν(C-C)
<i>trans</i> - [Ru(NO)(Met)(cyclam)](PF ₆) ₂	2925	νC-H e νN-H
	2364	νS-H

Complexo	Sinal (cm ⁻¹)	Atribuição
	1862	$\nu_{N-O} (NO^+)$
	1617	$\delta_{assN-H} (NH_3^+)$ e $\nu(C=O)$
	1509	$\delta_{simN-H} (NH_3^+)$
	1436	$\nu_{ass} (COO^-)$
	1414	$\nu(C-N)$
	1298	$\nu_{sim} (COO^-)$
	138	$\Delta\nu (COO^-)$
	558	$\nu_{P-F}(PF_6^-)$
	831	$\nu_{P-F}(PF_6^-)$
	1300-650	$\nu(C-C)$

O modo de coordenação mais comum de aminoácidos a centros metálicos nos complexos ocorre através do íon carboxilato (SANTOS et al., 2017), o que pode ser evidenciado através dos espectros de infravermelho dos complexos comparando-os com os espectros dos respectivos aminoácidos livres, baseando-se, principalmente, nos deslocamentos das bandas características dos estiramentos simétrico e assimétrico do grupo carboxilato. Os aminoácidos podem se coordenar a centros metálicos através do íon carboxilato de duas formas: monodentada, via um átomo de oxigênio do íon carboxilato, ou bidentada, via os dois átomos de oxigênio do íon carboxilato. A distinção entre os referidos modos de coordenação pode ser feita, utilizando-se a técnica de infravermelho, calculando-se a diferença entre os estiramentos simétrico e assimétrico do íon carboxilato $\Delta\nu_{(COO^-)}$. Para ambas as formas de coordenação dos aminoácidos, o valor de $\Delta\nu_{(COO^-)}$ é maior do que esse valor para o aminoácido livre. De acordo com essa proposta valores de $\Delta\nu_{(COO^-)}$ maiores do que 100 são encontrados para coordenação monodentada, considerando a coordenação através do íon carboxilato, enquanto que valores de $\Delta\nu_{(COO^-)}$ menores do que 100 e aproximadamente iguais a 150 correspondem aos modos de coordenação bidentado e em ponte, respectivamente (TRINCHERO et al., 2004).

As principais atribuições para as bandas observadas nos espectros dos complexos de cobalto e rutênio com metionina encontram-se resumidas nas tabelas 9 a 12.

A partir dos espectros vibracionais dos complexos *trans*-[Co(Met)(OH₂)(cyclam)](TFA)₂ (figuras 40 e 41), *cis*-[Ru(Met)₂(imcycloen)](PF₆) (figuras 42 e 43), *cis*-[Ru(Met)₂(cyclam)](PF₆) (figura 44), *cis*-[Ru(NO)(Met)(cycloen)](PF₆)₂ (figura 45) e *trans*-[Ru(NO)(Met)(cyclam)](PF₆)₂ (figura 46), e das atribuições tentativas listadas nas tabelas 9 a 12, podemos propor algumas informações acerca da estrutura dos complexos. Pode-se inferir que, em todos os complexos a coordenação da metionina ao centro metálico, pelo grupo carboxílico, se dá de forma monodentada, a partir do valor de $\Delta_{\nu(\text{COO})}$ dos complexos, que se apresentaram superiores ao do ligante metionina livre e superiores a 100, conforme relatado para complexos com aminoácidos coordenados através do íon carboxílico de forma monodentada (TRINCHERO et al., 2004; VERSIANI et al., 2006).

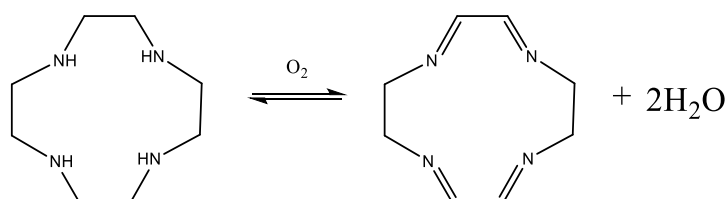
Também apareceram nos espectros dos complexos sinal atribuído a estiramento C=O, o que ratifica a coordenação do aminoácido através de um dos átomos de oxigênio do grupo carboxilato, já que na forma complexada uma ligação C-O do aminoácido tem caráter de ligação dupla, aparecendo o sinal no infravermelho (VERSIANI et al., 2006).

Os sinais característicos de estiramento N-H não aparecem no infravermelho do complexo *trans*-[Co(Met)(OH₂)(cyclam)](TFA)₂ (figura 40), consistente com a presença da base conjugada da metionina coordenada na forma totalmente desprotonada. Já para os complexos de rutênio *cis*-[Ru(Met)₂(imcycloen)](PF₆), *cis*-[Ru(Met)₂(cyclam)](PF₆)₂, *cis*-[Ru(NO)(Met)(cycloen)](PF₆)₂ e *trans*-[Ru(NO)(Met)(cyclam)](PF₆)₂, os referidos sinais aparecem no infravermelho dos complexos, indicando a presença da base conjugada da metionina coordenada na forma desprotonada apenas no grupo carboxílico. Isso é coerente com as condições de síntese destes complexos, cujo meio (neutro) não era suficiente para desprotonar o grupo amino da metionina.

É observado sinal alargado na região próxima de 3400 cm⁻¹ nos espectros dos complexos *trans*-[Co(Met)(OH₂)(cyclam)](TFA)₂, *cis*-[Ru(Met)₂(imcycloen)](PF₆) e *cis*-[Ru(Met)₂(cyclam)](PF₆), que pode ser atribuído ao estiramento da ligação O-H, indicando a presença de água que, por sua vez, pode estar associada a presença de umidade ou de água coordenada, refletindo no alargamento da banda.

Também são observados, porém em baixa intensidade, sinais característicos de estiramento N-H e C-H de cyclam/cyclen. Estes sinais (do cyclam/cyclen) foram encobertos por sinais característicos de estiramentos O-H de água, que aparecem nos espectros.

A fim de confirmar a presença ou não de água coordenada na formulação dos complexos, foi registrado o espectro infravermelho em filme do complexo *trans*-[Co(Met)(OH₂)(cyclam)](TFA)₂ (figura 41), onde foi confirmada a presença de água através do aparecimento da banda larga em 3436 cm⁻¹, ratificando a presença de água coordenada ao Co(III) no referido complexo e, assim, a formulação proposta. Já para o complexo *cis*-[Ru(Met)₂(imcyclyen)](PF₆), insolúvel em acetona, foi registrado espectro infravermelho de amostra do mesmo em emulsão de nujol (figura 43), cujo espectro apresenta bandas intensas características no nujol (2933, 1460, 1375 e 712 cm⁻¹), além de sinal do íon PF₆⁻ (838 cm⁻¹). O espectro vibracional em nujol do complexo *cis*-[Ru(Met)₂(imcyclyen)](PF₆)₂ (figura 43) também mostra uma banda característica de estiramento C=N de grupos imínicos (1725 cm⁻¹) ausente no espectro do cyclen. Os grupos imínicos presentes neste complexo são produto de uma desidrogenação oxidativa do ligante cyclen (reação representada pela equação 20), formando o ligante imcyclyen, o que também é relatado ocorrer para outros complexos de rutênio com aminas (FERREIRA, 2004; POON e CHE, 1981). Uma vez que no espectro infravermelho em emulsão de nujol não foi identificada banda característica de estiramentos O-H de água, pode-se inferir que o complexo de rutênio com metionina não possui água coordenada, ratificando a formulação proposta.



Equação 20

Os espectros vibracionais dos complexos de Ru com NO (figuras 45 e 46), além das bandas características da metionina complexada e do ligante macrocilo, apresentam banda característica de estiramento N-O na forma de NO⁺, em aproximadamente 1800 cm⁻¹ (TFOUNI et al., 2005; VIDAL et al., 2012; DORO et al., 2015).

4.3.2 Caracterização por espectroscopia eletrônica

A espectroscopia eletrônica é uma técnica que se baseia na absorção de radiação eletromagnética por uma dada espécie, nas regiões do visível e ultravioleta. Essa energia absorvida é usada para excitar os elétrons das espécies para níveis eletrônicos de energia mais altos e, por isso, a técnica é denominada adequadamente por espectroscopia eletrônica (SHRIVER & ATKINS, 2008).

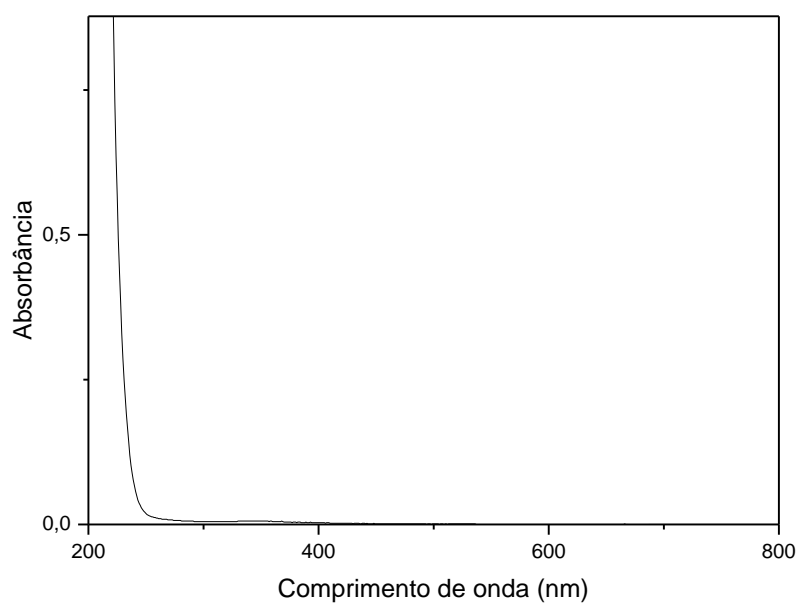
Essa técnica é muito utilizada na caracterização de compostos inorgânicos. A caracterização dos complexos é feita a partir da identificação de bandas associadas a transições internas do ligante (IL), π - π^* , caso apresentem ligantes insaturados na sua composição, σ - σ^* para ligantes saturados, ou n - π^* / n - σ^* se o ligante tem pares de elétrons descritos por orbitais não ligantes. Quando a transição envolve orbitais associados a ligantes distintos tem-se as bandas de transferência de carga ligante ligante (TCLL) (SILVA et al., 2018). Além das bandas de transferência de carga do ligante para o metal (TCLM), do metal para o ligante (TCML) e do metal para o metal (TCMM), característica de complexos binucleares, e de bandas centradas em orbitais do centro metálico, denominadas d-d ou campo ligante (CL) (GORELSKY et al., 2000).

Neste trabalho foram registrados os espectros eletrônicos do ligante metionina, do sal de Co(II) e dos complexos sintetizados que, por sua vez, foram analisados comparando-os com dados dos espectros dos ligantes e de complexos análogos relatados na literatura (COLLMAN e SCHNEIDER, 1966; TFOUNI et al., 2005; MAIA, 2011).

4.3.2.1 Ligantes

O espectro eletrônico do ligante metionina está ilustrado na figura a seguir (figura 47). De acordo com o espectro, tem-se que a metionina não absorve radiação na região de 200 a 800 nm.

Figura 47 – Espectro eletrônico da metionina em água ($C = 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$).



4.3.2.2 Complexos sintetizados

Foram registrados os espectros eletrônicos dos complexos sintetizados, tanto dos precursores como dos complexos inéditos com aminoácido, bem como do sal de cobalto. Os dados e as atribuições das bandas analisadas estão apresentados nas tabelas 13 a 18.

Figura 48 – Espectro eletrônico do $\text{CoCl}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ em metanol ($C = 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$).

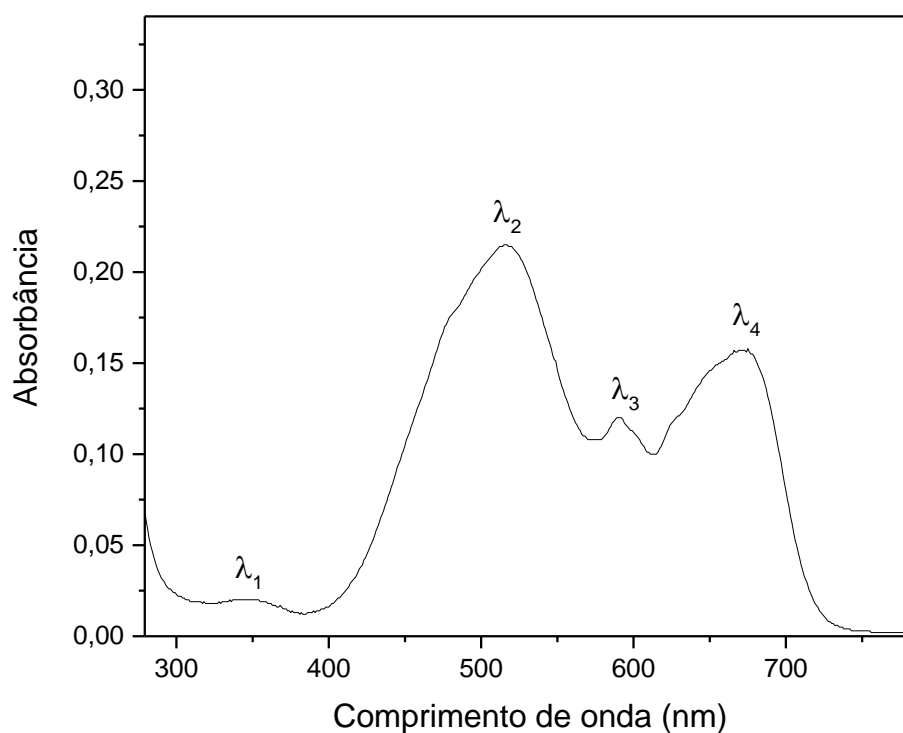


Tabela 13 – Dados do espectro eletrônico do $\text{CoCl}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$.

Complexo	λ (nm)	$\epsilon(\text{L.mol}^{-1}\text{.cm}^{-1})$	Atribuição	Referência
$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	345	2,5	d-d	(LEVER, 1968)
	516	30	d-d	(LEVER, 1968)
	591	24	d-d	(LEVER, 1968)
	674	34	d-d	(LEVER, 1968)

No espectro eletrônico do sal de cobalto (II), figura 48, destacam-se quatro bandas de energia próximas a transições do tipo d-d, cujas atribuições estão descritas na tabela 13.

Figura 49 – Espectro eletrônico do complexo *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl em metanol, (C= 10⁻⁴ mol L⁻¹ (a) e (C= 10⁻³ mol L⁻¹ (b), ampliado na região de 400-800 nm).

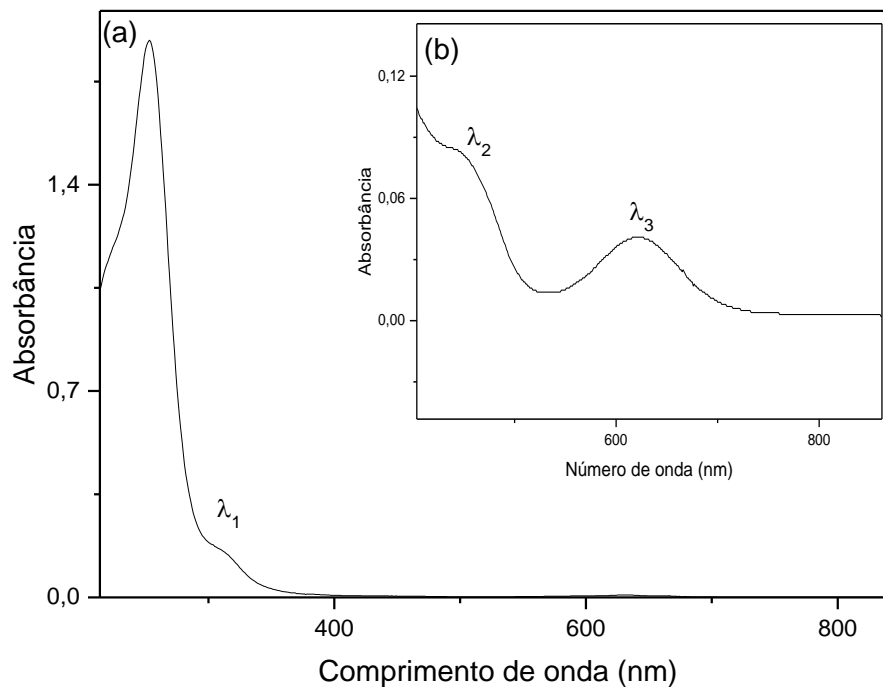


Figura 50 – Espectro eletrônico do complexo *trans*-[Co(OH₂)₂(cyclam)]³⁺ em água (C_{estimada}= 8,1.10⁻³mol L⁻¹), ampliado na região de 400-800 nm (a) e C_{estimada}=7,3.10⁻⁵mol L⁻¹ (b).

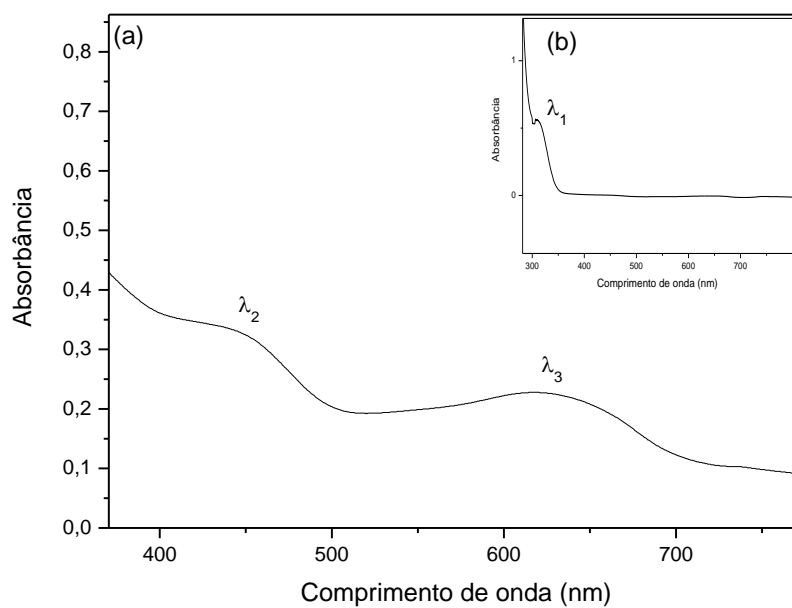


Figura 51 - Espectro eletrônico do complexo $trans\text{-[Co(Met)(OH}_2\text{)(cyclam)]}^{2+}$ em metanol, ($C= 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ (a)) e ($C= 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ (b)), ampliado na região de 400-800 nm).

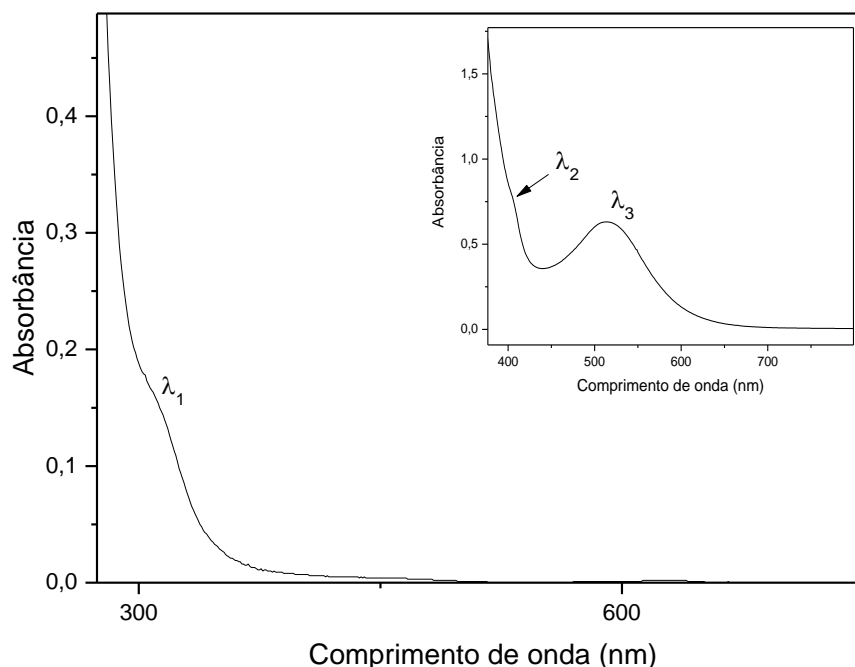


Tabela 14 – Dados dos espectros eletrônicos dos complexos de Co com cyclam sintetizados.

Complexo	λ (nm)	$\epsilon(\text{L.mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$	Atribuição	Referência
$trans\text{-[CoCl}_2\text{(cyclam)]Cl}$	315	1200	TCLM ($d_{xy,yz}(\text{Co})\leftarrow\pi(\text{Cl})$)	(LEVER, 1968)
	450	81	d-d	(LEVER, 1968)
	621	40	d-d	(LEVER, 1968)
$trans\text{-[Co(OH}_2\text{)}_2\text{(cyclam)]}^{3+}$	315	7400	TCLM ($d_{xy,yz}(\text{Co})\leftarrow\pi(\text{OH}_2)$)	(LEVER, 1968)
	447	41	d-d	(LEVER, 1968)
	618	28	d-d	(LEVER, 1968)
$trans\text{-[Co(Met)(OH}_2\text{)(cyclam)]}^{2+}$	314	1200	TCLM ($d_{xy,yz}(\text{Co})\leftarrow\pi(\text{Met})$)	*a
	405	76	d-d	*a
	515	86	d-d	*a

*Complexo inédito; a: atribuição feita com base na referência LEVER, 1968.

Nos espectros eletrônicos dos complexos de Co(III) com cyclam (figuras 49 a 51), destaca-se a banda atribuída a uma transferência de carga do ligante para o metal (TCLM), dos orbitais p de simetria π dos cloretos (para o dicloro complexo) e dos orbitais de simetria π da água e/ou do grupo $-\text{OOC}$ (da metionina)

(para o complexo com metionina e o aquacomplexo), para os orbitais d_{π^*} ($d_{xy,yz}$) do metal ($d_{\pi^*}(\text{Co}^{3+}) \leftarrow p_{\pi}(\text{Cl}^-/\text{OH}_2/\text{-OOC})$). Para melhor visualização das bandas d-d, os espectros dos complexos foram analisados em duas concentrações, sendo que as bandas d-d proibidas por spin e, portanto, de baixa intensidade, são claramente perceptíveis quando a solução está mais concentrada. Também é observado significativo deslocamento hipsocrômico das bandas d-d, deslocamento da banda de absorção para um comprimento de onda menor, à medida que há a substituição de ligantes Cl^- por OH_2 e por metionina, como consequência da substituição por um ligante de campo mais forte (LEVER, 1968).

Figura 52 – Espectro eletrônico do complexo *cis*- $[\text{CoCl}_2(\text{cyclen})]\text{Cl}$ em metanol ($C=10^{-2}$ mol L^{-1}).

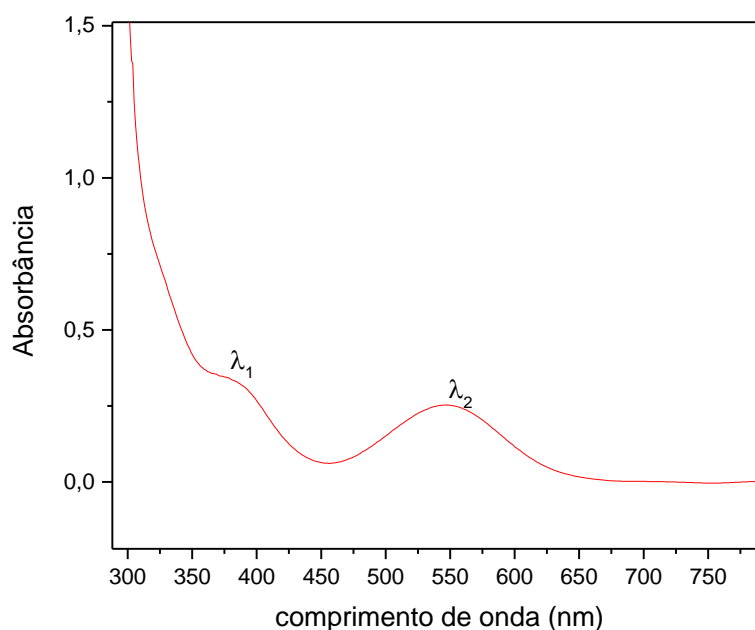


Figura 53 - Espectro eletrônico do complexo $cis-[Co(Met)(L)(cyclen)]^{n+}$ (L: Met ou H₂O) em metanol, (C= 10⁻⁴ mol L⁻¹ e (C= 10⁻² mol L⁻¹)

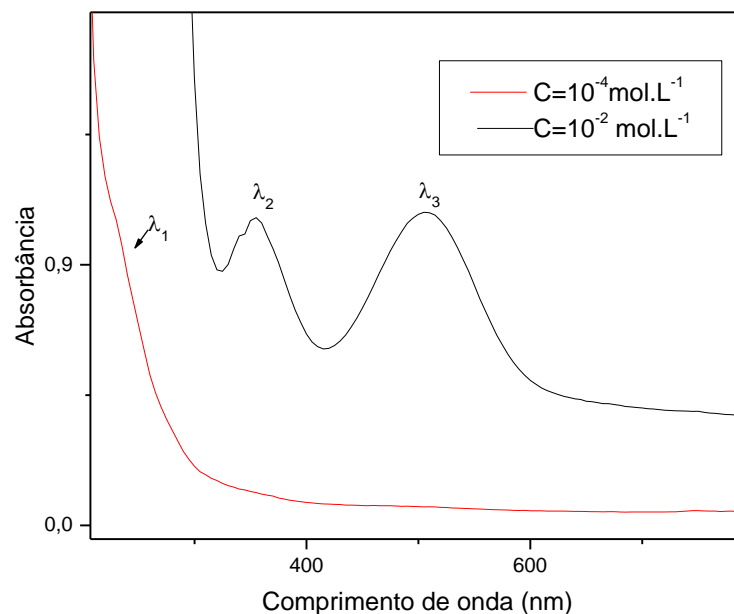


Tabela 15 – Dados dos espectros eletrônicos dos complexos de Co com cyclen sintetizados.

Complexo	λ (nm)	ϵ (L.mol ⁻¹ 1.cm ⁻¹)	Atribuição	Referência
$cis-[CoCl_2(cyclen)]Cl$	384	33	d-d	(LEVER, 1968)
	548	25	d-d	(LEVER, 1968)
$cis-[Co(Met)(L)(cyclen)]^{n+}$	231	10100	TCLM ($d_{xy,yz}(Co) \leftarrow \pi(Met)$)	*a
	354	106	d-d	*a
	507	108	d-d	*a

*Complexo.inédito; a: atribuição feita com base na referência LEVER, 1968.

No espectro eletrônico do complexo $cis-[CoCl_2(cyclen)]Cl$ (figura 52) aparecem duas bandas, atribuídas a transições d-d, sendo a de maior energia atribuída a uma transição do tipo ${}^1T_{2g} \leftarrow {}^1A_{1g}$ e a de menor energia a transição do tipo ${}^1T_{1g} \leftarrow {}^1A_{1g}$. Visto que no complexo trans (com cyclam) as duas bandas d-d são do tipo ${}^1T_{1g} \leftarrow {}^1A_{1g}$, a atribuição dessas bandas é uma forma de diferenciar o complexo cis do análogo trans (LEVER, 1968).

Já no espectro eletrônico do complexo $cis-[Co(Met)(L)(cyclen)]^{n+}$ (figura 53) aparecem três bandas: uma de maior energia, em 232 nm, atribuída à TCLM

dos orbitais de simetria π do grupo ^-OOC (da metionina) para os orbitais d_{π^*} ($d_{xy,yz}$) do metal ($d_{\pi^*}(Co^{3+}) \leftarrow p_{\pi}(Cl^-/OH_2^-/OOC)$). E duas em menor energia (354 nm e 507 nm) atribuídas a transições d-d.

Figura 54 – Espectro eletrônico do complexo $cis-[RuCl_2(cyclen)]^+$ em HCl 6,0 mol L $^{-1}$ ($C=2,3 \times 10^{-4}$ mol L $^{-1}$).

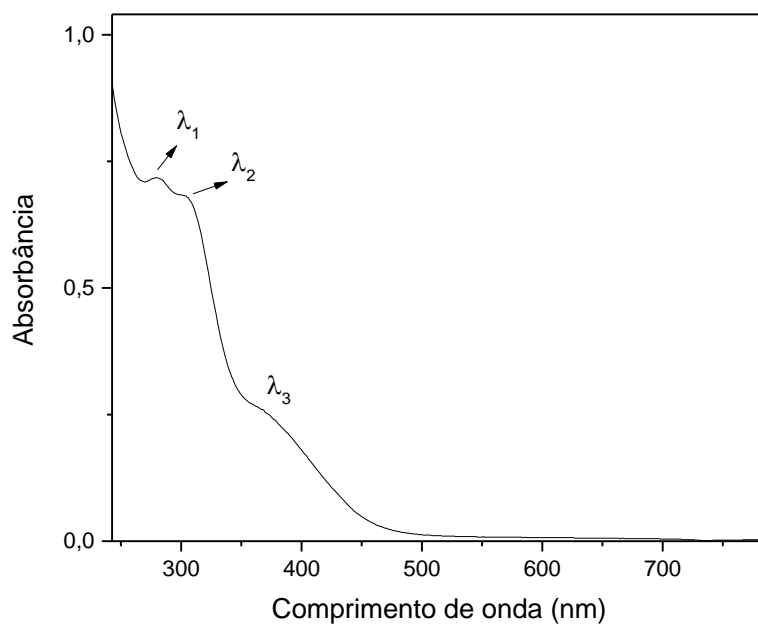


Figura 55 - Espectro eletrônico do complexo $cis-[RuCl_2(cyclam)]^+$ em HCl 6,0 mol L $^{-1}$ ($C=10^{-4}$ mol L $^{-1}$).

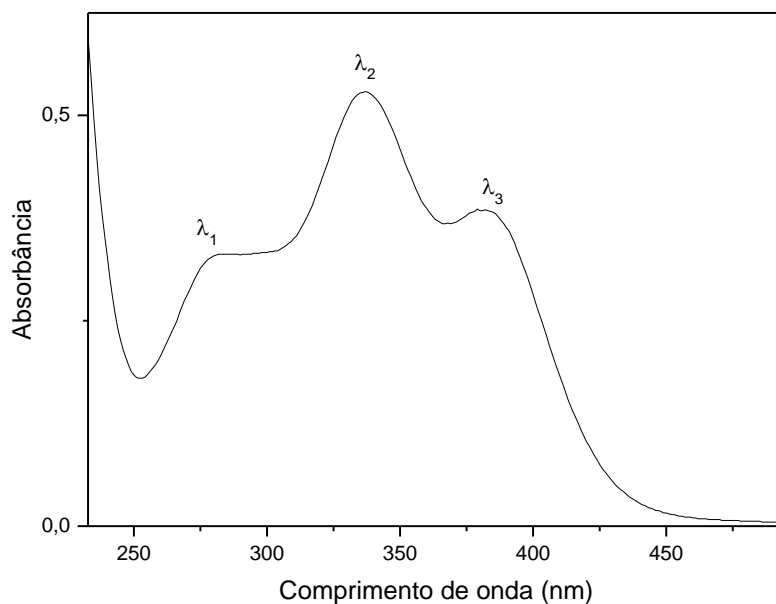


Figura 56 - Espectro eletrônico do complexo $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{Met})_2(\text{imcycLen})]^+$ em $\text{HCl } 6,0 \text{ mol L}^{-1}$ ($C=10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$).

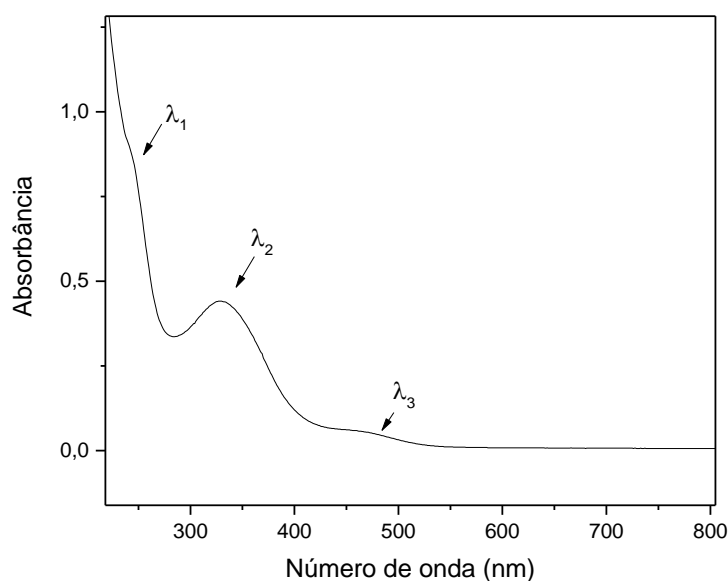


Tabela 16 – Dados dos espectros eletrônicos dos complexos de Ru(III) sintetizados.

Complexo	λ (nm)	$\epsilon(\text{L.mol}^{-1}\text{.cm}^{-1})$	Atribuição	Referência
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (cyclen)]Cl	280	3087	TCLM ($d_{z^2}(\text{Ru}) \leftarrow \sigma(\text{Cl})$)	(FERREIRA et al., 2002)
	308	2913	TCLM ($d_{xy,yz}(\text{Ru}) \leftarrow \pi(\text{Cl})$)	(FERREIRA et al., 2002)
	380	1000	TCLM ($d_{xy,yz}(\text{Ru}) \leftarrow \pi(\text{Cl})$)	(FERREIRA et al., 2002)
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (cyclam)]Cl	279	3200	TCLM ($d_{z^2}(\text{Ru}) \leftarrow \sigma(\text{Cl})$)	(FERREIRA et al., 2002)
	336	5200	TCLM ($d_{xy,yz}(\text{Ru}) \leftarrow \pi(\text{Cl})$)	(FERREIRA et al., 2002)
	382	3800	TCLM ($d_{xy,yz}(\text{Ru}) \leftarrow \pi(\text{Cl})$)	(FERREIRA et al., 2002)
<i>cis</i> -[Ru(Met) ₂ (imcycLen)] ⁺	244	8600	TCLM ($d_{z^2}(\text{Ru}) \leftarrow \sigma(\text{met})$)	*b
	330	4300	TCLM ($d_{xy,yz}(\text{Ru}) \leftarrow \pi(\text{met})$)	*b
	463	600	?	-

*Complexo inédito; b: atribuição feita com base na referência FERREIRA et al., 2002.

Nos espectros eletrônicos dos complexos de Ru(III) destaca-se a presença de três bandas para os complexos *cis*-[RuCl₂(mac)]Cl (figuras 54 e 55), e de duas bandas para o complexo *cis*-[Ru(Met)₂(imcyclyclen)]⁺ (figura 56), atribuídas a transição de carga do ligante para o metal (TCLM) do tipo ($d_{\pi^*}(\text{Ru}^{3+}) \leftarrow p_{\pi}(\text{Cl}^-/\text{OOC}^-)$), para as bandas de menor energia, e do tipo ($d_{\pi^*}(\text{Ru}^{3+}) \leftarrow p_{\sigma}(\text{Cl}^-/\text{OOC}^-)$) para a banda de maior energia (menor comprimento de onda). A origem dessas bandas é dependente da natureza dos ligantes L, tais como Cl⁻ e ⁻OOC⁻ (da metionina) (FERREIRA et al., 2002; TFOUNI et al., 2005). Para o complexo *cis*-[Ru(Met)₂(imcyclyclen)]⁺ também é verificada uma banda na região do visível (463 nm) cuja atribuição encontra-se em investigação. Uma proposta para justificar o aparecimento dessa banda é que paralelo à oxidação do cyclyclen ocorre a redução do Ru(III), de esfera interna, e então esta banda pode ser atribuída a uma TCML (Ru(II)-imcyclyclen). Entretanto, o valor de ϵ associado a esta banda não corresponde, em ordem de grandeza, aos valores característicos de bandas de transição de carga, e sim a transições do tipo d-d, sendo esta outra proposta de atribuição para a referida banda. Deve-se realizar experimentos de espectroscopia eletrônica em diferentes solventes (solvatocromismo) para uma atribuição com maior segurança.

Figura 57 - Espectro eletrônico do complexo *cis*-[Ru(dms_o)₂(Et-cyclen)]²⁺ em HCl 6,0 mol L⁻¹ (C=10⁻³ mol L⁻¹).

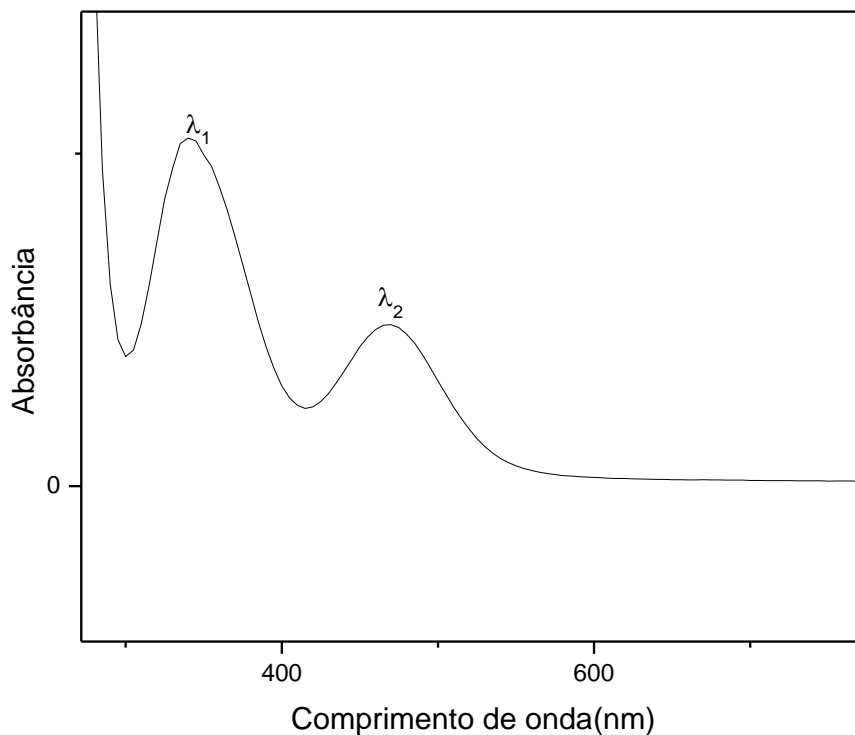


Figura 58 - Espectro eletrônico do complexo *cis*-[Ru(dms_o)₂(Et-cyclen)]²⁺ em água (C=10⁻³ mol L⁻¹).

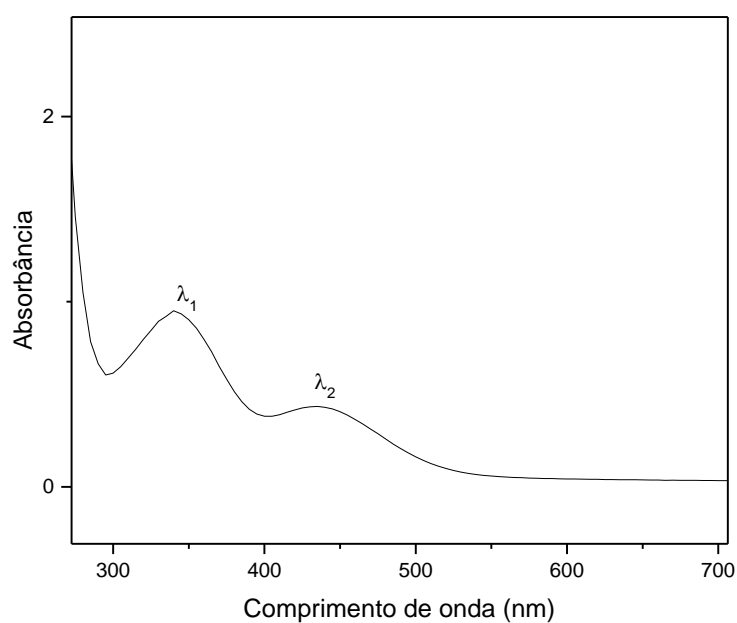


Tabela 17 – Dados dos espectros eletrônicos do complexo de Ru com Et-cyclen sintetizado.

Complexo	λ (nm)	ϵ (L.mol ⁻¹ . 1.cm ⁻¹)	Atribuição	Referência
<i>cis</i> -[Ru(dms _o) ₂ (Et-cyclen)]Cl ₂	340	1040	TCML ($\pi^*(\text{DMSO}) \leftarrow d_{xy,yz}(\text{Ru})$)	*b
	468	480	TCML ($\pi^*(\text{DMSO}) \leftarrow d_{xy,yz}(\text{Ru})$)	*b

*Complexo inédito; b: atribuição feita com base na referência FERREIRA et al., 2002.

Os espectros eletrônicos do complexo de Ru(II) com cyclen substituído (R-cyclen), figuras 57 e 58, apresentam duas bandas, atribuídas à TCML do tipo ($\pi^*(\text{DMSO}) \leftarrow d_{xy,yz}(\text{Ru})$). Também é observado um deslocamento hipsocrômico da banda de TCML em menor energia, deslocamento da banda de absorção para um comprimento de onda menor, quando o espectro foi registrado em água (figura 58). Isso pode ser um indício da substituição de ligantes DMSO⁻ por OH₂, em meio aquoso (LEVER, 1968). Para ratificar tal a aquação, foi feito estudo preliminar da reatividade do complexo *cis*-[Ru(dms_o)₂(R-cyclen)]Cl₂ em meio aquoso, cujos resultados encontram-se apresentados no item de reatividade química deste trabalho.

Figura 59 – (a) Espectro eletrônico do complexo *cis*-[Ru(NO)(Met)(cyclen)]²⁺ em HCl 1,0 mol L⁻¹ (C=2,3 x10⁻⁴ mol L⁻¹) e (b) diluído (C=6,9 x10⁻⁵ mol L⁻¹).

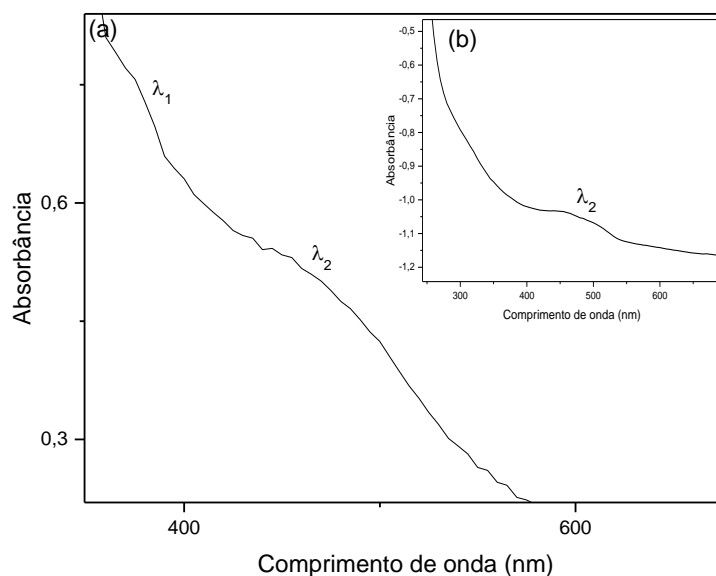


Figura 60 - Espectro eletrônico do complexo *trans*-[Ru(NO)(Met)(cyclam)]²⁺ em HCl 1,0 mol L⁻¹ (C=2,3 x10⁻⁴ mol L⁻¹).

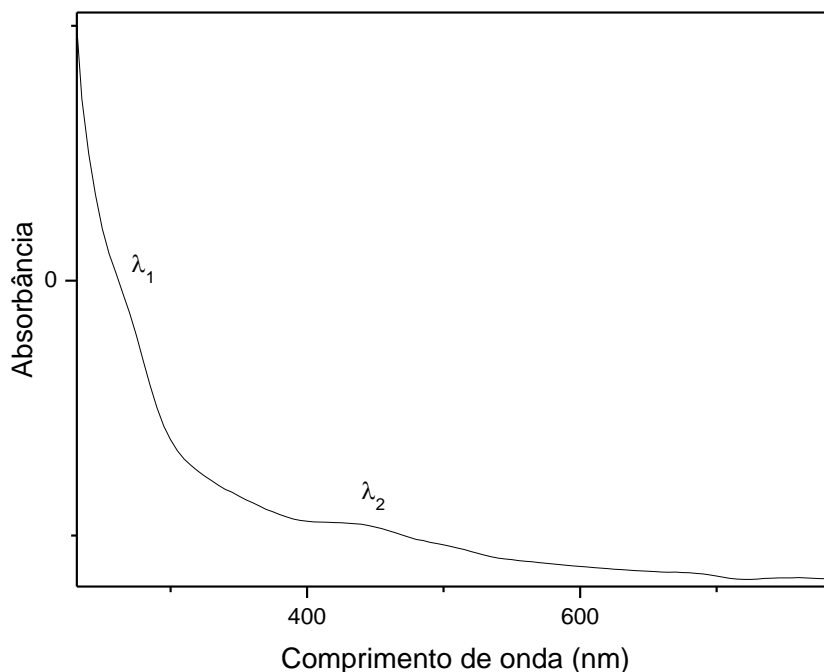


Tabela 18 – Dados dos espectros eletrônicos dos nitrosilo complexos de Ru sintetizados.

Complexo	λ (nm)	ϵ (L.mol ⁻¹ 1.cm ⁻¹)	Atribuição	Referência
<i>cis</i> -[Ru(NO)(Met)(cyclen)] ²⁺	375	3261	CL TCLM (Ru (dx ² -y ²) ← σ(met))	*b
	470	2174	TCML (π*(NO) ← dxy,yz)	*b
<i>trans</i> -[Ru(NO)(Met)(cyclam)] ²⁺	269	521	CL TCLM (Ru (dx ² -y ²) ← σ(met))	*b
	442	4157	TCML (π*(NO) ← dxy,yz)	*b

*Complexo inédito; b: atribuição feita com base na referência FERREIRA et al., 2002.

Nos espectros eletrônicos dos nitrosilo complexos de Ru(II) com metionina (figuras 59 e 60) há uma banda em maior energia atribuída a duas transições: uma transição de campo ligante (CL) somada a uma TCLM do tipo (d_{Ru}(dx²-y²) ← σ(met)). A banda acima de 400 nm, menor energia, é atribuída a uma TCML do tipo (π*(NO) ← d_{Ru}(dxy,yz)). Essas atribuições estão de acordo com a atribuição de complexos análogos (TFOUNI et al., 2003; GORELSKY et al., 2000).

Os espectros eletrônicos dos nitrosilos *cis* e *trans* são ligeiramente diferentes, entretanto as atribuições das transições eletrônicas são as mesmas (TFOUNI et al., 2003; GORELSKY et al., 2000).

A caracterização dos complexos também foi feita por voltametria, conforme apresentado no item 4.3.3.

4.3.3 Caracterização por voltametria de pulso diferencial e voltametria cíclica e estudo de reatividade eletroquímica

A análise voltamétrica é uma ferramenta importante na avaliação da reatividade de compostos de coordenação, uma vez que se trata de método eletroquímico que pode estudar os processos de transferência de elétrons associados ao centro metálico e/ou ligantes no composto. A análise é feita medindo-se a corrente gerada nas reações redox ao ser aplicado determinado potencial. Sendo assim, sabendo-se que metais de transição apresentam variabilidade no estado de oxidação, essa técnica é extremamente útil para estudar a reatividade de complexos.

Uma das técnicas voltamétricas bastante utilizadas no estudo de compostos inorgânicos trata-se da voltametria cíclica (VC), a qual acompanha o fluxo de corrente entre os eletrodos enquanto a diferença de potencial é variada ciclicamente, permitindo que se obtenha uma visão qualitativa das propriedades de oxirredução de uma espécie (SHRIVER & ATKINS, 2008). Já a voltametria de pulso diferencial (VPD) é uma alternativa mais sensível, pois permite detectar a formação de intermediários em baixas concentrações ou que são rapidamente consumidos (BARD, 2001), possibilitando ter indícios da pureza dos compostos. Neste trabalho, foram empregadas as técnicas de VC e VPD na caracterização e estudo de reatividade dos compostos sintetizados.

Dentre os materiais usados nos experimentos eletroquímicos tem-se a célula eletroquímica. Os componentes e suas respectivas funções são:

- Solução eletrolítica – um sal (ora denominado eletrólito suporte) é dissolvido no solvente e tem a função de diminuir a resistência da solução à passagem de carga e assim manter a neutralidade elétrica da solução. Um bom eletrólito de suporte deve ser altamente solúvel no solvente escolhido e

quimicamente e eletroquimicamente inerte nas condições do experimento. Um bom solvente, por sua vez, deve ser líquido em condições experimentais, dissolver completamente o analito e altas concentrações do eletrólito suporte, ser estável em relação à oxidação e redução do intervalo de potencial do experimento, não levar a reações deletérias com o analito ou eletrólito de suporte. As soluções eletrolíticas utilizadas nos experimentos neste trabalho consistiram em solução de HCl/KCl ($0,5 - 0,1 \text{ mol L}^{-1}$) e HTFA/TFA⁻ ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$), pH=1,0.

- Eletrodos de trabalho, auxiliar e de referência - a corrente flui entre os eletrodos de trabalho e o auxiliar, enquanto o eletrodo de referência mede o potencial aplicado em relação a uma reação de referência estável (de potencial elétrico fixo e definido). Um potenciostato é usado para controlar o potencial aplicado do eletrodo de trabalho (na superfície desse eletrodo ocorre o processo eletroquímico de interesse) como uma função do potencial do eletrodo de referência. Neste trabalho foram utilizados eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, eletrodo de Ag/AgCl como referência e fio de platina como auxiliar, além de um potenciostato EG&G PAR, modelo 273A acoplado a um microcomputador para aquisição dos voltamogramas. Todos os experimentos foram realizados a 25°C.

Estudos do comportamento redox dos compostos metionina, sal complexo $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e dos complexos de cobalto e rutênio sintetizados foram realizados, utilizando as técnicas de voltametria cíclica e de pulso diferencial.

4.3.3.1 Ligante/precursor

Foram registrados o VPD do ligante metionina e do sal complexo de cobalto(II), utilizado como precursor das sínteses dos complexos de cobalto, e os mesmos encontram-se apresentados nas figuras 61 e 62.

Figura 61 - VDP da metionina ($C = 6,70 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), usando solução de HCl/KCl pH 1,0 ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de 1,0 a -0,7 V vs Ag/AgCl. $V = 50 \text{ mV s}^{-1}$.

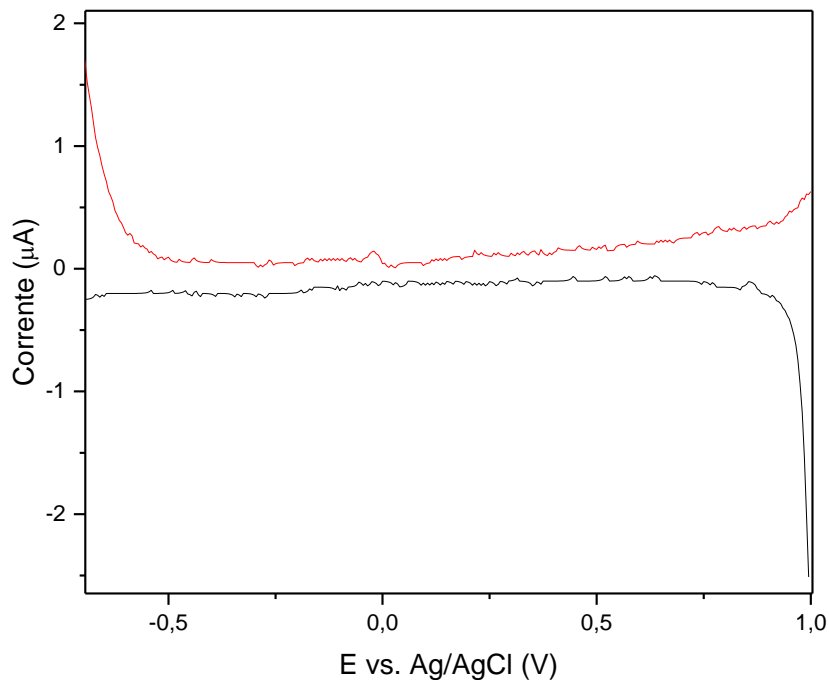
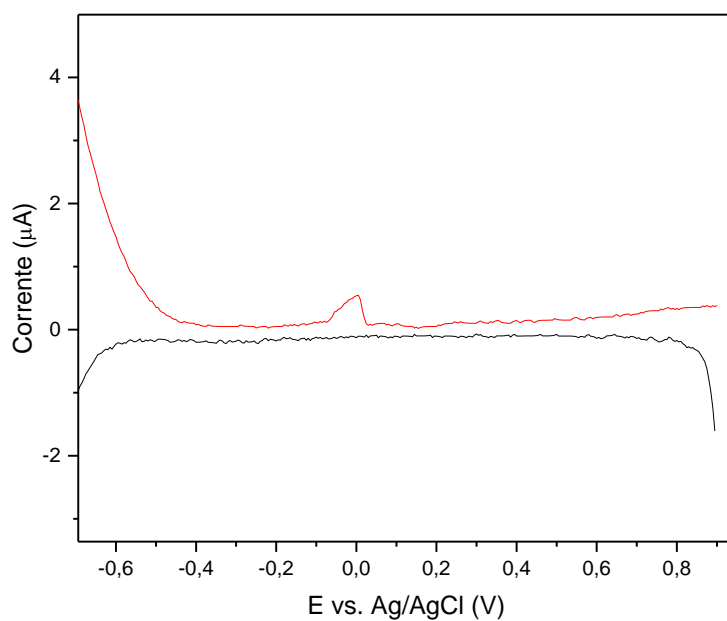


Figura 62 - VDP do $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ($C = 4,20 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), usando solução de HCl/KCl pH 1,0 ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de 1,0 a -0,7 V vs Ag/AgCl. $V = 50 \text{ mV s}^{-1}$.



Ao analisar os VPD da metionina (figura 61) e do $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (figura 62) não são observados, na faixa de varredura, sinais catódicos nem anódicos atribuídos a processos redox do ligante nem do Co no sal complexo. Dessa forma, o ligante metionina e o complexo $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ não são eletroativos na faixa de potencial analisada, sendo a onda anódica em torno de 0,0V que aparece no VPD do $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (figura 62) atribuída a adsorção na superfície do eletrodo. O $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ deve apresentar potencial de oxidação de Co(II)/Co(III) , o que é coerente com o uso de O_2 ou peróxido de hidrogênio durante a síntese do $[\text{CoCl}_2(\text{cyclam})]^+$ para promover a oxidação de Co(II) a Co(III) , porém esse potencial cai fora da faixa permitida com o eletrólito suporte usado (meio aquoso ácido com Cl^-). Uma alternativa para verificar o sinal atribuído a esse processo redox no VPD do sal complexo é usar acetonitrila, solvente não aquoso, e eletrodo de trabalho de ouro ou de platina, para varrer em potenciais acima de 1,0V.

A faixa de potencial foi escolhida de acordo com os processos redox da solução eletrolítica (branco). Visto que os processos redox associados a redução da água (ou de H^+ , em meio ácido) e à oxidação de TFA^- ocorrem abaixo de -1,0 e acima de +1,0 V, respectivamente, a varredura do analito não deve ser até estes potenciais. Dessa forma, todas as medidas foram realizadas na faixa de +1,0 a -0,7 V, sendo que fora dessa faixa não é possível realizar a medida.

Uma dificuldade na condução dos experimentos de voltametria consistiu na escolha adequada da solução eletrolítica. Os complexos sintetizados apresentam maior solubilidade em solventes aquosos, porém, tanto água como cloreto são coordenantes, podendo interferir nas medidas.

4.3.3.2 Complexos sintetizados

4.3.3.2.1 Complexos de cobalto com cyclen

Nas figuras 63 a 72 estão apresentados os voltamogramas dos complexos $\text{cis-}[\text{CoCl}_2(\text{cyclen})]\text{Cl}$, $\text{cis-}[\text{Co(OH}_2)\text{X}(\text{cyclen})]^{2+}$, (X: TFA^- ou Cl^-) e $\text{cis-}[\text{Co}(\text{met})_2(\text{cyclen})](\text{TFA})$.

Figura 63 - VDP do *cis*-[CoCl₂(cyclen)](Cl) ($C = 1,00 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), usando solução de HTFA/TFA⁻ (pH 1,0; $0,1 \text{ mol L}^{-1}$) como eletrólito suporte. Curvas anódica (a) e catódica (b). Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. $V = 100,0 \text{ mV s}^{-1}$.

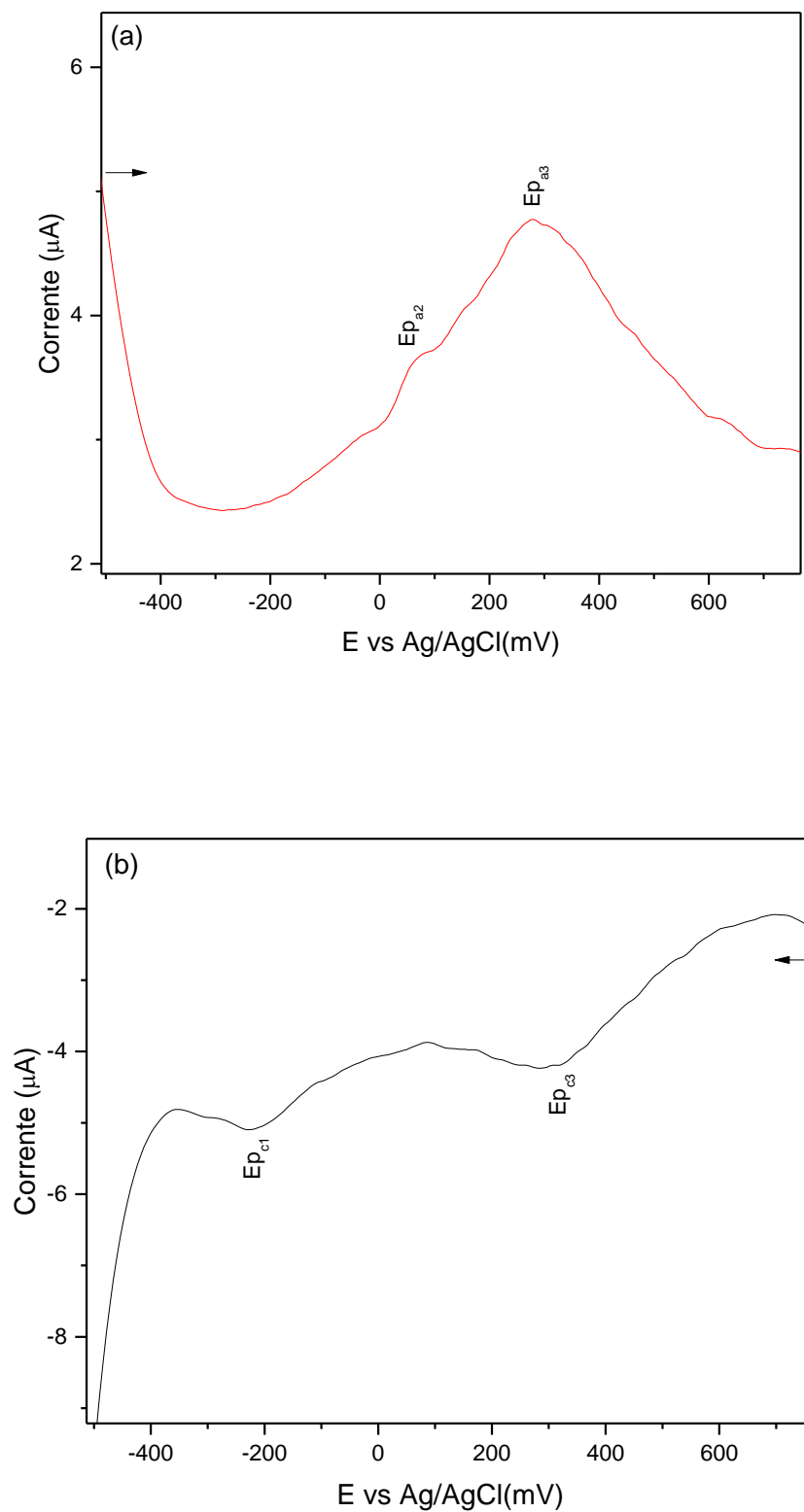
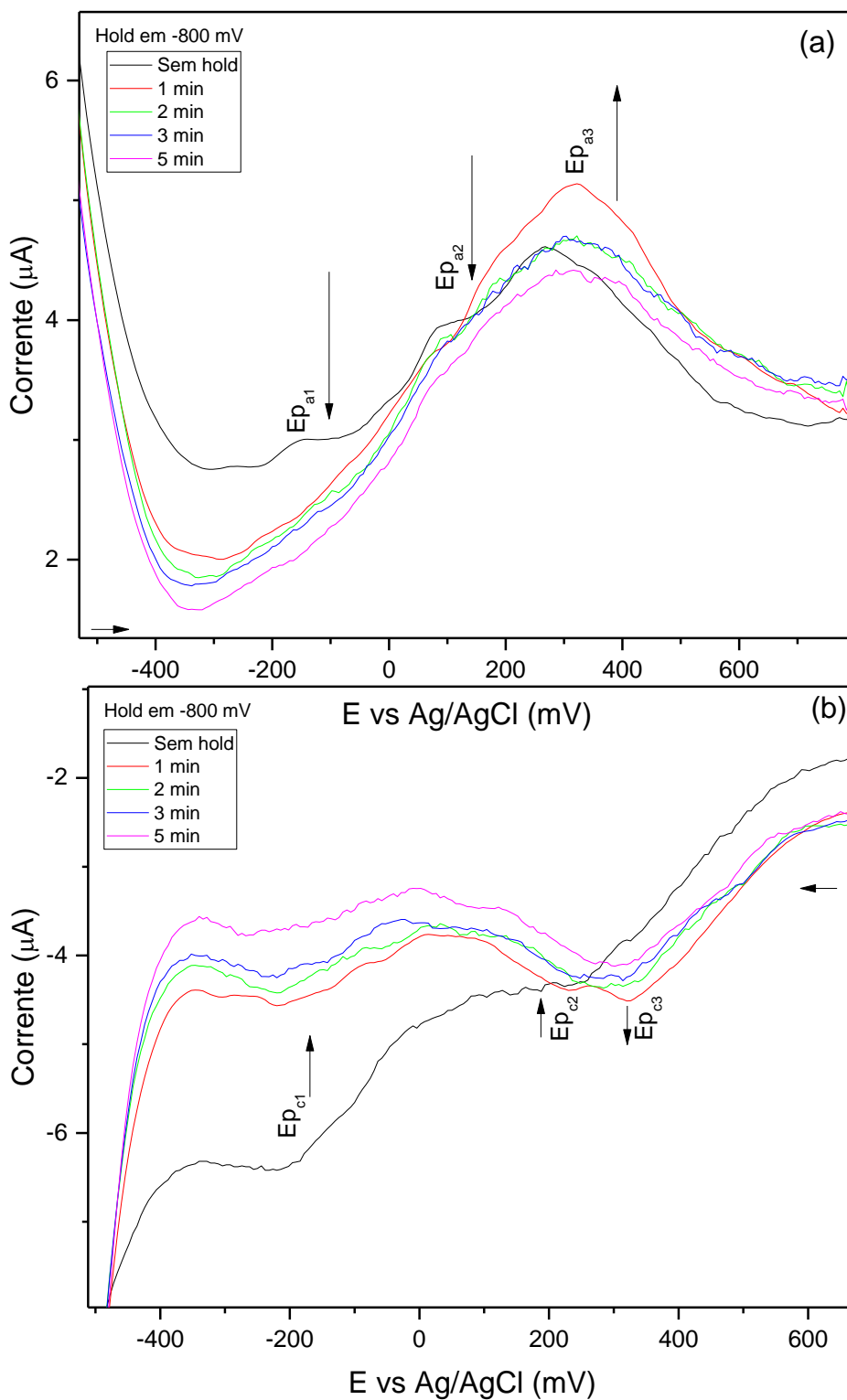
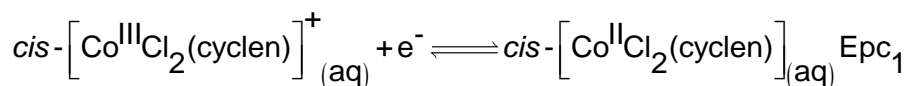


Figura 64 – VDP do *cis*-[CoCl₂(cyclen)](Cl) ($C = 1,00 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), usando solução de HTFA/TFA⁻ (pH 1,0; $0,1 \text{ mol L}^{-1}$) como eletrólito suporte. Varredura temporariamente paralisada em -800 mV. Curvas anódicas (a) e catódicas (b). Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. $V = 100,0 \text{ mV s}^{-1}$.



O voltamograma de pulso diferencial do *cis*-[CoCl₂(cyclen)]Cl (figura 63), apresenta sinal catódico em região de potencial negativo $E_{pc1} = -220$ mV. Esse sinal é característico da redução do centro metálico no complexo *cis*-[CoCl₂(cyclen)]Cl, processo representado pela equação 21 (BANZIGER, et al., 2015).



Equação 21

Foi indentificado um sinal anódico pouco intenso ($E_{pa2} = +147$ mV), que parece estar encoberto com outro sinal anódico de maior área. Também é verificado um par de picos (vs Ag/AgCl), de maior área e intensidade, em região de potencial positivo: um catódico largo ($E_{pc3} = +284$ mV) e o correspondente anódico ($E_{pa3} = +284$ mV). Visto que as medidas foram realizadas em meio aquoso e a água é um agente coordenante, os referidos picos podem ser atribuídos à espécie formada após reação química acoplada (aquação), que ocorre após redução $Co^{3+/2+}$, pela labilização do cloreto e simultânea substituição por água no complexo, com posterior formação de aquacomplexo. Assim, estes sinais estão associados, respectivamente, à redução e oxidação no diquacomplexo, processo redox representado pela equação 25.

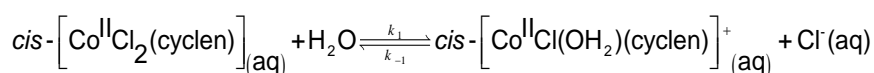
A aquação é favorecida com o processo redox $Co^{3+/2+}$, visto que, Co(II) é um ácido de Lewis mais mole (ou menos duro) que Co(III) e, portanto, estabelece ligação química mais forte com bases de Lewis de mesma natureza (nesse caso, H₂O é uma base menos dura do que Cl). Dessa forma, paralelo à reação redox há uma reação ácido-base de Lewis (reação de substituição de ligantes da esfera de coordenação do Co(II)).

Entretanto, visto que E_{pc3} já aparece na varredura catódica, que é iniciada do positivo para o negativo, podemos inferir que há aquação também envolvendo o complexo de Co(III), mesmo que em menor proporção quando comparado ao Co(II), conforme representado nas equações 26 e 27. Então, sendo a VPD uma técnica muito sensível, é possível identificar os processos redox envolvendo espécies mesmo em baixas concentrações.

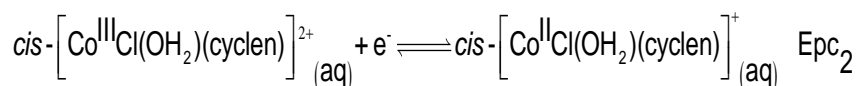
A área alargada dos picos E_{pc3} e E_{pa3} indica que estes sinais encobrem os sinais E_{pc2} e E_{pa2} , respectivamente, que, por sua vez, são atribuídos à reação redox no aquaclorido, conforme representado pela equação 23.

A diferença na área dos picos anódico e catódico pode ser atribuída ao fato da aquação ser rápida, na escala de tempo da voltametria de pulso, e o dicloridocomplexo é convertido em aquaclorido e diaqua complexo (equações 22 e 24, respectivamente), cujos valores de potenciais redox são positivos e próximos (BANZIGER, et al., 2015). Assim, ao realizar a varredura anódica, o centro metálico encontra-se com o estado de oxidação 2+, e, sendo a aquação do Co(II) favorecida em relação à do Co(III), isso reflete em uma maior área do pico anódico (E_{pa3}) comparado a E_{pc3} .

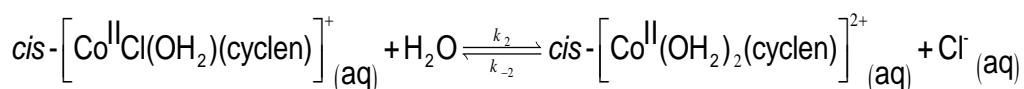
Os valores de potenciais podem ser justificados usando a Teoria do Campo Cristalino (TCC). De acordo com a TCC, o cloreto, comparado à água, é um ligante de campo fraco, provocando um menor desdobramento do campo octaédrico do que a água. Portanto, maior a tendência de oxidar Co(II) a Co(III) no diclorido (valores de potenciais negativos) e maior a tendência de reduzir Co(III) a Co(II) no aquaclorido e diaqua, sendo maior para o diaqua (valores de potenciais positivos).



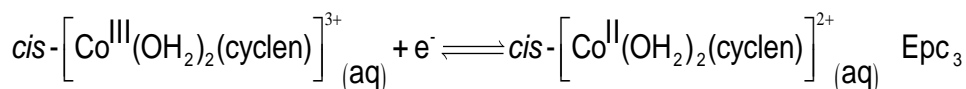
Equação 22



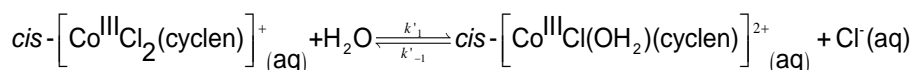
Equação 23



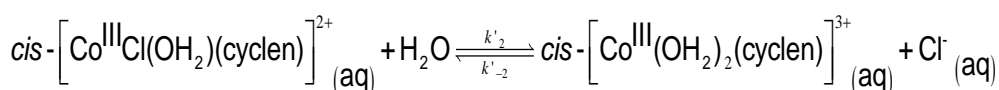
Equação 24



Equação 25



Equação 26



Equação 27

O estudo da reatividade eletroquímica do complexo *cis*-[CoCl₂(cyclen)]Cl consistiu em realizar experimentos de eletrólise, aplicando potencial controlado em -800 mV durante intervalo de tempo pré determinado. Os voltamogramas (figura 64) apresentam três pares de ondas: $E_{pc1} = -220$ mV e $E_{pa1} = -160$ mV, $E_{pc2} = +225$ mV e $E_{pa2} = +167$ mV, e $E_{pc3} = +324$ mV e $E_{pa3} = +319$ mV, sendo que as ondas E_{pc3} e E_{pa3} se apresentam em potenciais maiores que as demais.

Através desse estudo, verificou-se uma progressiva redução na intensidade dos sinais atribuídos ao processo redox no diclorido (E_{pc1} e E_{pa1}), à medida que se aumentou o tempo de potencial aplicado. Simultaneamente também se verificou uma progressiva diminuição dos sinais E_{pc2} e E_{pa2} , até desaparecerem, ficando apenas os sinais E_{pc3} e E_{pa3} , com o aumento do tempo de potencial aplicado.

Esses resultados ratificam a ocorrência de reação química acoplada (aquação), paralelo à redução $Co^{3+/2+}$, com formação dos complexos aquaclorido e diaqua. Além disso, pode-se inferir que a segunda aquação é favorecida com a eletrólise.

O aparecimento das ondas E_{pc3} e E_{pa3} em potenciais maiores ao fazer eletrólise é mais um indício da segunda aquação e, portanto, formação do diaquacomplexo, cujos valores de potenciais de oxirredução são ainda mais positivos do que os associados ao aquacloro correspondentes. Ou seja, ao eletrolisar, parte do aquacloro passa por aquação, e começa a ser convertido no diaqua (equação 24).

Para avaliar os processos redox centrados no Co que envolvem apenas o dicloridocomplexo é preciso realizar as medidas em meio não aquoso, tal como acetona e diclorometano, visto que a água é um agente coordenante. Porém, limitações da solubilidade do complexo nesse solvente dificultaram a análise.

As figuras 65 e 66 apresentam os VPD do *cis*-[Co(OH₂)X(cyclen)]²⁺ (X: TFA⁻ ou Cl⁻) em solução aquosa de HTFA/TFA⁻ (pH 1,0; 0,1 mol L⁻¹, 100.0 mV s⁻¹), no intervalo de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. Tal complexo foi isolado ao tratar o diclorido complexo correspondente com solução de prata.

Figura 65 - VDP do $cis\text{-}[\text{Co}(\text{OH}_2)\text{X}(\text{cyclen})](\text{TFA})_2$ (X: Cl^- ou TFA^-) ($C = 1,00 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), usando solução de HTFA/ TFA^- pH 1,0 ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) como eletrólito suporte, Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. $V = 100,0 \text{ mV s}^{-1}$.

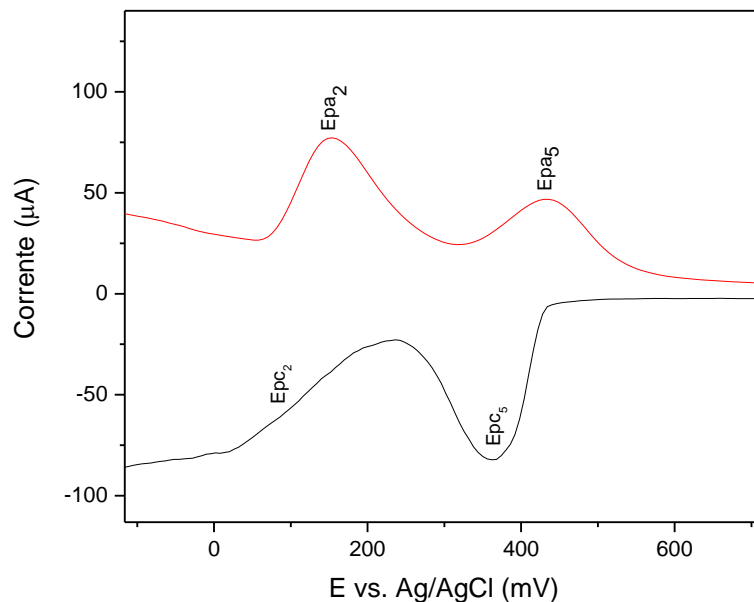
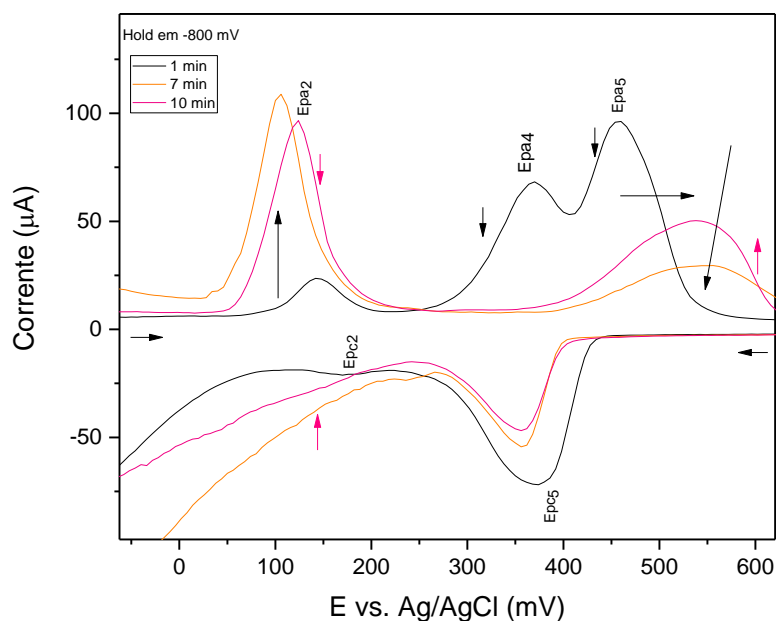


Figura 66 - VDP do $cis\text{-}[\text{Co}(\text{OH}_2)\text{X}(\text{cyclen})](\text{TFA})_3$ (X: Cl^- ou TFA^-) ($C = 1,00 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), usando solução de HTFA/ TFA^- (pH 1,0; $0,1 \text{ mol L}^{-1}$) como eletrólito suporte. Aplicando potencial emtemporariamente paralizada em -800 mV. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. $V = 100,0 \text{ mV s}^{-1}$.



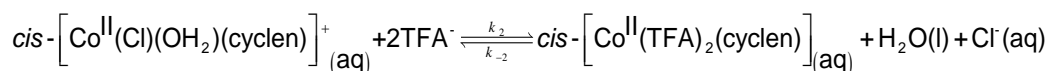
Foi adicionado um excesso de 6 vezes de sal de prata (AgTFA) à solução do diclorido complexo, a fim de retirar todo o cloreto (coordenado e contraíon), evitando a interferência do mesmo na medida, e isolar o aquacomplexo.

O voltamograma do aquacomplexo (figura 65) apresenta um par de picos em região de potencial positivo: um sinal menos intenso $E_{pc2} = 152$ mV, e outro mais intenso $E_{pa2} = +153$ mV. Estes sinais aparecem na mesma faixa de potencial dos sinais atribuídos ao processo redox do Co no complexo $cis-[CoCl(OH_2)(cyclen)]^{2+}$ apresentado na figura 63.

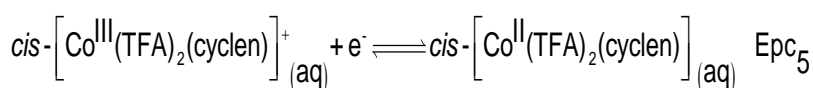
O VPD do aquacomplexo também exibe outro par de picos em região de potencial mais positivo: um catódico ($E_{pc5} = 364$ mV) intenso e o respectivo anódico ($E_{pa5} = 433$ mV), de menor intensidade. Esses picos encontram-se em região de potencial mais positivo do que aqueles atribuídos ao processo redox do Co no complexo $cis-[Co(OH_2)_2(cyclen)]^{3+}$ (figura 63).

A presença de dois pares de picos em região de potencial positivo indica a presença de, pelo menos, uma espécie química, além do aquaclorido. Isso significa que, mesmo usando excesso de AgTFA, não foi suficiente para eliminar Cl^- totalmente, pois também havia Cl^- como contraíon. Além disso, alteração dos sinais E_{pc5} e E_{pa5} para valores de potenciais mais positivos em comparação aos valores de E_{pc3} e E_{pa3} (figura 63), pode estar relacionado à presença de TFA^- coordenado. Assim, a substituição de Cl^- , ligante de campo fraco, e água, por TFA^- (coordenado pelo átomo de oxigênio, mesmo átomo doador da água), ligante de campo mais forte, explica esse deslocamento.

Não foram observados sinais característicos de processo redox no diaqua, pois, ao passo que ocorre a aquação do aquaclorido, o TFA^- presente no meio coordena, sendo esta reação ácido-base mais favorecida (cinética e termodinamicamente). Ou seja, quando o aquaclorido é reduzido, há reação acoplada, com substituição de ligantes Cl^- por TFA^- , não permitindo a formação do diaqua. Tal substituição de ligantes está representada na equação 28.



Equação 28



Equação 29

Assim, os sinais E_{pc2} e E_{pa2} (figura 65) podem ser atribuídos ao processo redox no aquaclorido (equação 23), enquanto que os sinais E_{pc5} e E_{pa5} (figura 65) são característicos da oxirredução do Co no complexo com TFA^- coordenado (bisTFA), conforme representado na equação 29.

Dessa forma, verifica-se a necessidade de realizar as medidas em solvente não aquoso ou, devido às limitações de solubilidade, isolar o complexo com PF_6^- como contraíon, usando coluna de troca iônica, evitando a interferência do Cl^- e do TFA^- nas medidas.

A fim de avaliar a reatividade eletroquímica do complexo *cis*- $[Co(OH_2)X(cyclen)]^{2+}$ ($X: Cl^-$ ou TFA^-), foi aplicado potencial em -800 mV (figura 66) durante um minuto e verificou-se a presença de três picos anódicos (um sinal a mais do que na medida sem aplicar potencial): um de maior intensidade ($E_{pa5}=457$ mV) atribuído à oxidação (Co(II)/Co(III)) no bis-TFA, outro de intensidade intermediária ($E_{pa4}=368$ mV) atribuído à oxidação do Co(II) no aquaTFA complexo e, um sinal de baixa intensidade ($E_{pa2}=143$ mV) atribuído à oxidação do Co(II) no aquaclorido complexo. Isso é coerente com a presença de TFA^- no meio e, portanto, da substituição de Cl^- e H_2O por TFA^- .

Ao aplicar potencial, é identificado um sinal a mais (E_{pa4}), comparado à medida sem aplicar potencial. Esse sinal pode ser atribuído à formação da espécie aquaTFA.

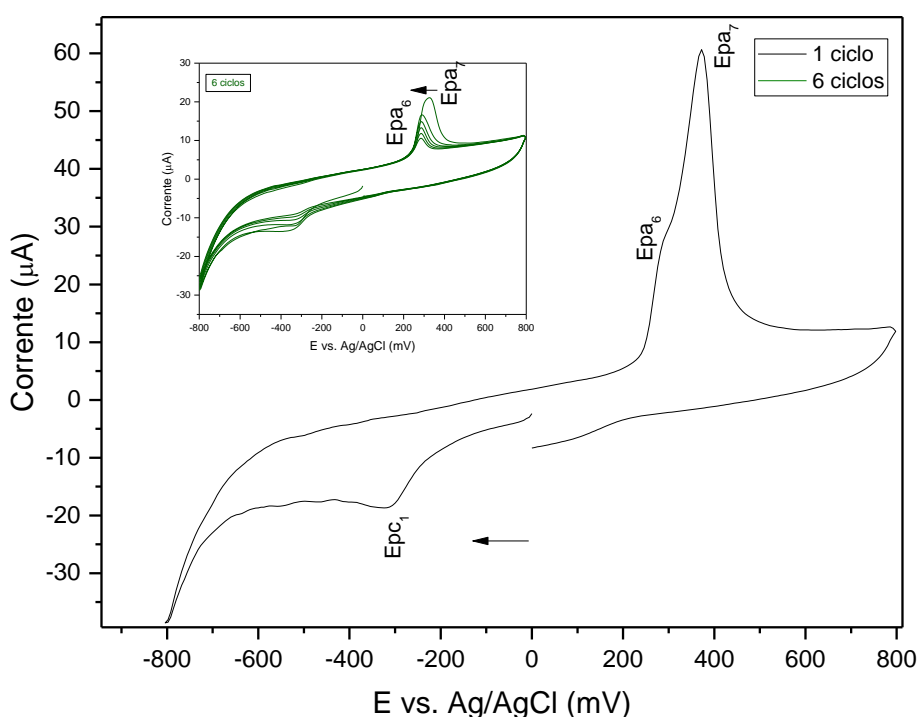
Ao aumentar o tempo de potencial aplicado (10 minutos), verifica-se que os sinais E_{pc2} e E_{pa2} diminuem de intensidade, ao passo que o sinal E_{pa4} desaparece e aumenta o sinal E_{pa5} (área e intensidade), sendo deslocado para potencial mais positivo (530 mV) (vide curva rosa do VPD apresentado na figura 66). Não foi verificado sinal E_{pc4} , devendo estar encoberto com o sinal E_{pc5} , refletindo numa maior área deste último. Isso ratifica a substituição de ligantes representada pela equação 27, e indica que essa troca de ligantes é favorecida com o aumento do tempo de eletrólise.

Dessa forma, pode-se propor a presença de duas espécies: aquaclorido e bisTFA. Além disso, paralelo ao processo redox no aquaclorido, há reação acoplada, com substituição de ligantes (Cl^- por TFA^-).

Para isolar o aquacomplexo é preciso garantir ausência de Cl^- e TFA^- (ambos coordenantes), isolando o diaqua com PF_6^- como contraíon.

As figuras 67 e 68 apresentam os VPD do *cis*-[Co(Met)₂(cyclen)](TFA) em solução aquosa de HTFA/TFA⁻ (pH 1,0; 0,1 mol L⁻¹, 100.0 mV s⁻¹), no intervalo de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. A numeração dos sinais que aparecem nos voltamogramas foi feita considerando a sequência usada para o sistema anterior (sem metionina).

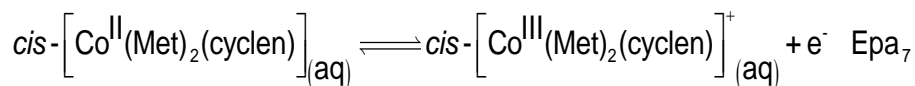
Figura 67 - VC do *cis*-[Co(Met)₂(cyclen)](TFA) (C = 1,00 x 10⁻³ mol L⁻¹), curvas de 1 a 4 ciclos, usando solução de HTFA/TFA⁻(pH 1,0; 0,1 mol L⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura no intervalo de -800 a +800mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV s⁻¹.



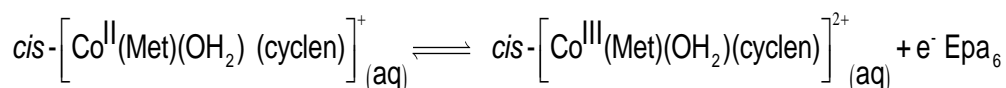
O voltamograma cíclico do complexo *cis*-[Co(Met)₂(cyclen)](TFA) (figura 67) apresenta um pico catódico (Epa₇= 373 mV), intenso, atribuído à oxidação Co^{II/III} no complexo bismetionina (equação 30). Além disso, foi identificado um ombro (Epa₆=283 mV), em menor proporção (menor área do sinal), que pode ser atribuído à oxidação do Co no complexo *cis*-[Co(Met)(OH₂)(cyclen)](TFA)₂ (equação 30). O sinal que aparece em Epc₁=-373 mV, é característico do processo redox no diclorido, sendo um indício de contaminação. Como os processos redox do Co nos complexos aquametionina e bismetionina ocorrem em faixa de potencial próxima, as ondas não são bem resolvidas.

Não foi indentificado o sinal catódico correspondente à redução (Epc₇) no complexo bismetionina. Além disso, o sinal anódico Epa₇ desloca para região de

potencial menos positivo, ao passo que o sinal Epa₆ aumenta, com o aumento do número de ciclos. Isso pode ser atribuído à ocorrência de reação química acoplada, com rápida labilização de metionina (e substituição por água), formando aqua metionina, na escala de tempo da voltametria cíclica.

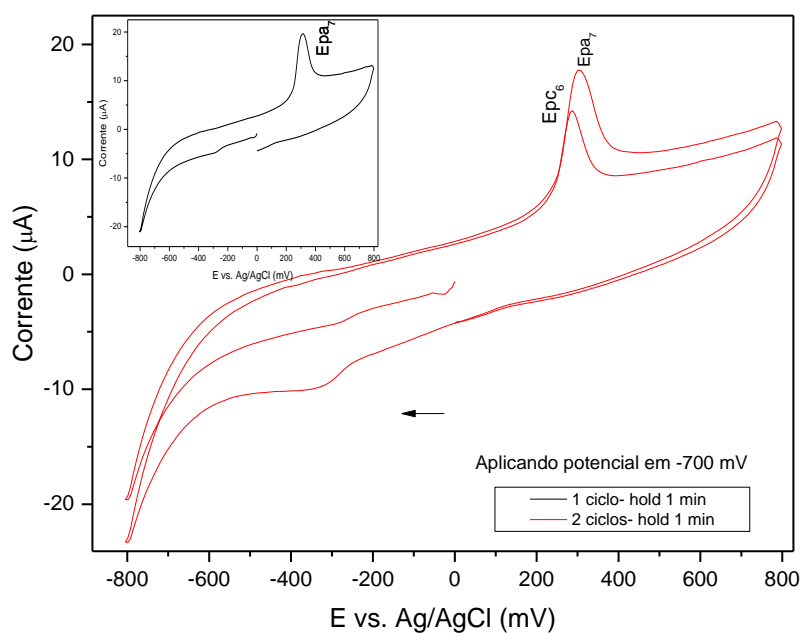


Equação 30



Equação 31

Figura 68- VC do *cis*-[Co(Met)₂(cyclen)](TFA) (C = 1,00 x 10⁻³ mol L⁻¹), curvas de 1 e 2 ciclos, aplicando potencial em -700 mV, usando solução de HTFA/TFA⁻ (pH 1,0; 0,1 mol L⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura intervalo de -800 a +800 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV s⁻¹.



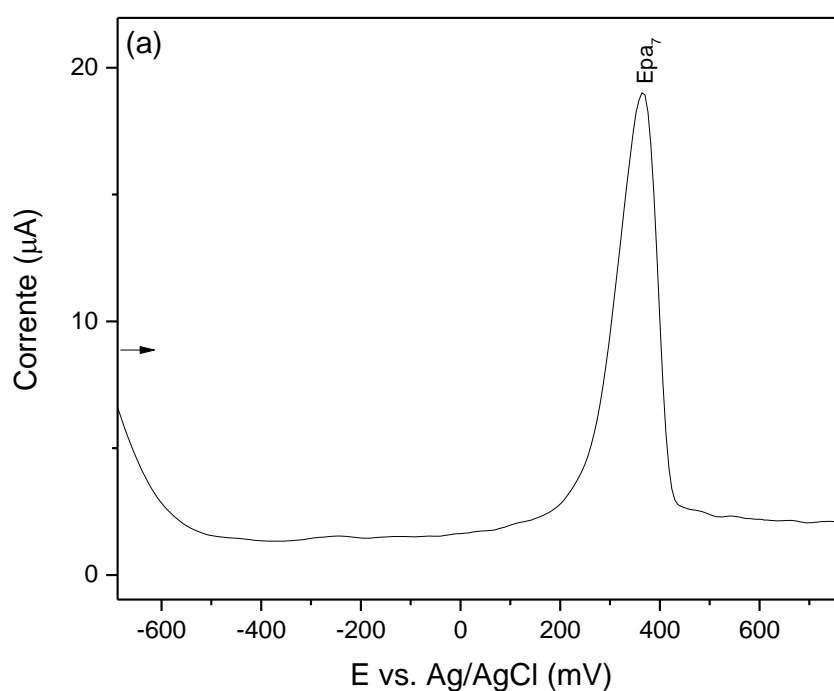
Ao aplicar potencial no negativo por 1 minuto e registrar o voltamograma cíclico (figura 68), observou-se um deslocamento do sinal Epa₇, atribuído ao processo redox Co^{3+/2+} no complexo bismetionina, para valores de potenciais menos positivos, em relação à medida sem aplicar potencial (figura 67). Ao registrar a varredura com dois ciclos, observa-se que, no segundo ciclo, o sinal é deslocado para 286 mV (Epa₆), sendo atribuído à oxidação no complexo aquametionina.

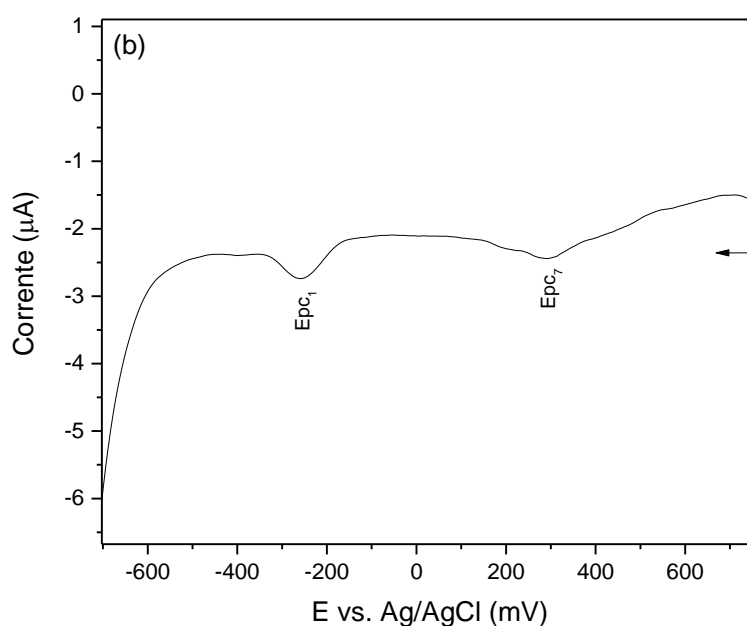
Isso é um indício de que, paralelo ao processo redox no bismetionina, ocorre reação ácido-base de Lewis (aquação), com liberação de metionina e formação de *cis*-[Co(Met)(OH₂)(cyclen)](TFA)₂.

Também podemos propor a presença de mistura de, pelo menos, dois complexos: *cis*-[Co(Met)₂(cyclen)](TFA) e *cis*-[Co(Met)(OH₂)(cyclen)](TFA)₂.

Para sustentar uma proposta, foram realizados experimentos de eletrólise a potencial controlado utilizando a técnica de voltametria de pulso diferencial, uma vez que a mesma se trata de uma técnica mais sensível, que identifica processos redox em espécies em baixas concentrações, podendo ser usada para ter indícios da pureza do composto.

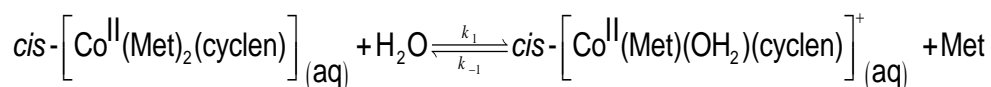
.Figura 69 - VDP do *cis*-[Co(Met)₂(cyclen)](TFA) ($C = 1,00 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), usando solução de HTFA/TFA⁻ (pH 1,0; $0,1 \text{ mol L}^{-1}$) como eletrólito suporte. Curvas anódica (a) e catódica (b). Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. $V = 100,0 \text{ mV s}^{-1}$.





No voltamograma de pulso diferencial do *cis*-[Co(Met)₂(cyclen)](TFA) (figura 69), verifica-se um pico catódico ($E_{pc1} = -238$ mV), de baixa intensidade, característico da redução do centro metálico no complexo *cis*-[CoCl₂(cyclen)](TFA), sendo um indício da presença de outras espécies formadas a partir de reações paralelas.

Também, são verificados outros sinais em região de potencial positivo ($E_{pc7} = +290$ mV e $E_{pa7} = +365$ mV), que podem ser atribuídos ao processo redox no *cis*-[Co(Met)₂(cyclen)](TFA), (equação 30). A maior área do sinal E_{pa7} pode ser justificada pelo fato de que, visto que a varredura se inicia no negativo, paralelo ao processo redox há reação química acoplada (aquação), equação 32, formando o complexo aquametionina. Uma vez que os sinais associados aos processos no bismetionina e no aquametionina ocorrem em faixa de potencial próxima, reflete numa maior intensidade do sinal anódico em relação ao catódico correspondente.

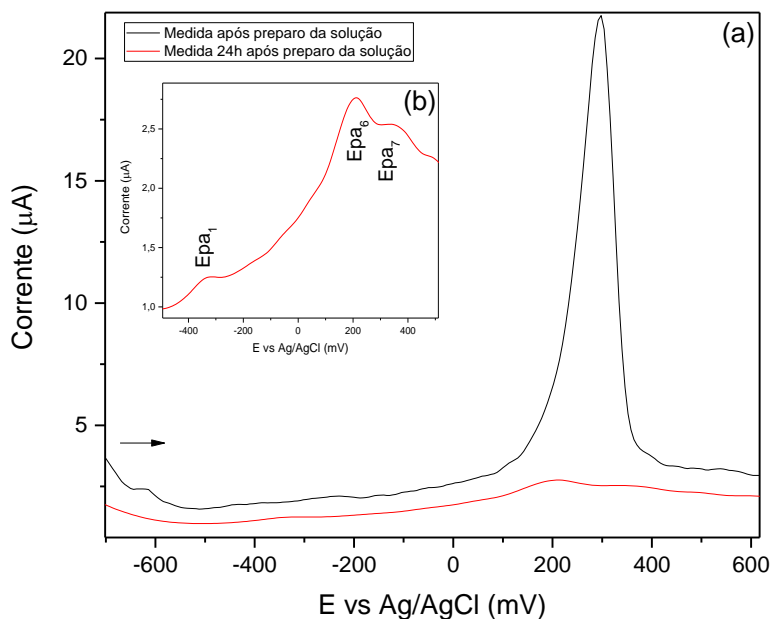


Equação 32

A fim de avaliar se a espécie aquametionina já existia na mistura ou se foi formada no meio pela labilização de metionina, foi feito um estudo da reatividade

eletroquímica da amostra, após 24h do preparo da solução eletrolítica, cujos resultados e discussões se encontram a seguir.

Figura 70 - VDP do *cis*-[Co(Met)₂(cyclen)](TFA) ($C = 1,00 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), curvas anódicas, usando solução de HTFA/TFA⁻ (pH 1,0; $0,1 \text{ mol L}^{-1}$) como eletrólito suporte. Varredura após o preparo e 24h após o preparo da solução eletrolítica (a). Ampliado (b). Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. $V = 100,0 \text{ mV s}^{-1}$.



Ao registrar o voltamograma de pulso do complexo *cis*-[Co(Met)₂(cyclen)](TFA) 24 horas após o preparo da solução eletrolítica (figura 70), foi observado uma redução significativa na intensidade do sinal anódico Epa₇ e, o aparecimento de um sinal anódico a mais (Epa₆), em relação à curva anódica registrada no dia anterior (figura 69). Os sinais anódicos em 375 mV e 212 mV podem ser atribuídos à oxidação $\text{Co}^{2+/3+}$ nos complexos bismetionina e aquametionina, respectivamente. Enquanto que o sinal anódico Epa₁ = -331 mV (menor intensidade), é característico de oxidação $\text{Co}^{2+/3+}$ no diclorido, sendo mais um indício da ocorrência de reações paralelas. Entretanto, os sinais mais intensos reforçam as atribuições propostas.

As figuras a seguir apresentam os voltamogramas do complexo *cis*-[Co(Met)₂(cyclen)](TFA) ao aplicar potencial em -700 mV.

Figura 71 - VDP do *cis*-[Co(Met)₂(cyclen)](TFA) ($C = 1,00 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), curvas anódicas, aplicando potencial em -700 mV, usando solução de HTFA/TFA⁻ (pH 1,0; $0,1 \text{ mol L}^{-1}$) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. $V = 100,0 \text{ mV s}^{-1}$.

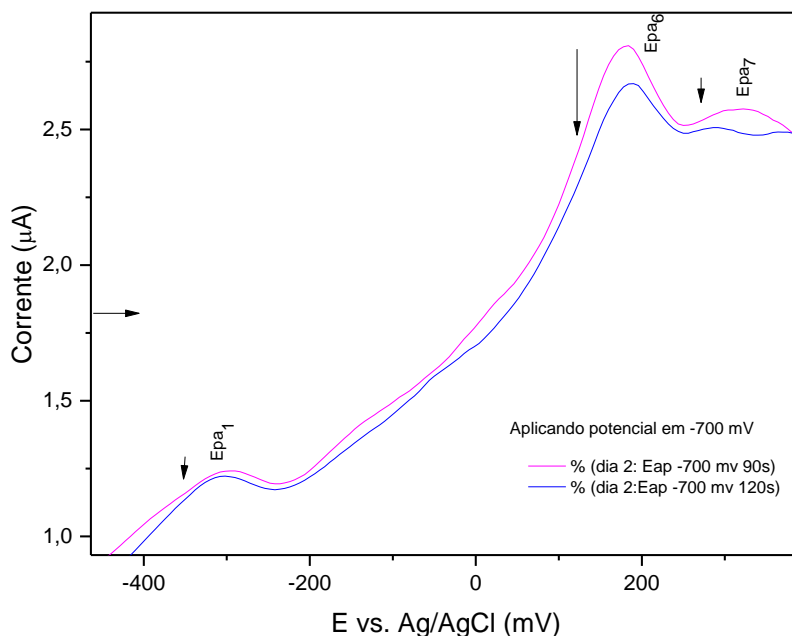
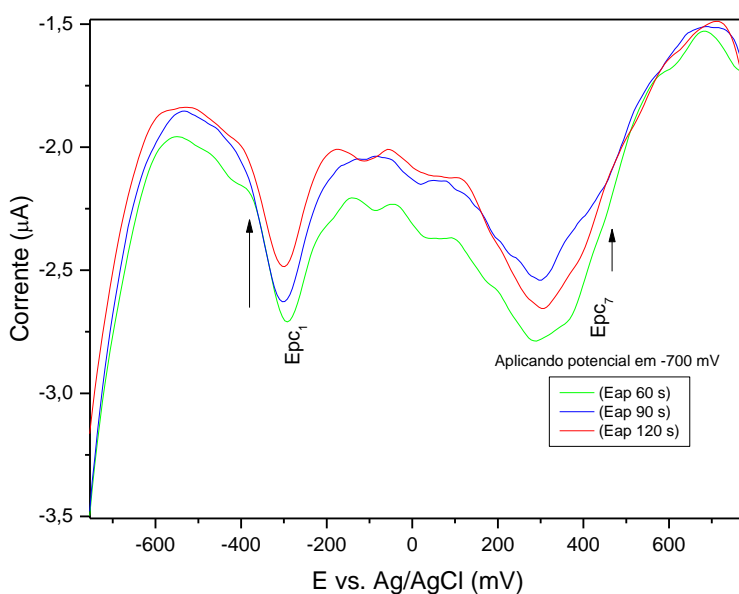


Figura 72 - VDP do *cis*-[Co(Met)₂(cyclen)](TFA) ($C = 1,00 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), curvas catódicas, aplicando potencial em -700 mV, usando solução de HTFA/TFA⁻ (pH 1,0; $0,1 \text{ mol L}^{-1}$) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. $V = 100,0 \text{ mV s}^{-1}$.



Ao aplicar potencial em -700 mV e registrar o voltamograma do composto (figuras 71 e 72), é verificado uma redução na intensidade dos sinais Epa₆ e Epa₇ e Epc₇. Estes sinais também deslocam para potenciais menos positivos com o aumento do potencial aplicado. Isso é um indício de que a eletrólise favorece a aquação e, portanto, a liberação de metionina, com formação de aquacomplexo.

Esses resultados são consistentes com a labilização de metionina e substituição por água após mais de 24 horas. Além disso, como a VPD é uma técnica mais sensível do que a VC, foi possível identificar sinais atribuídos às três espécies químicas: *cis*-[Co(Met)₂(cyclen)](TFA), *cis*-[Co(Met)(OH₂)(cyclen)](TFA)₂ e *cis*-[Co(OH₂)₂(cyclen)](TFA)₃.

De acordo com os dados interpretados, propõe-se que o complexo aquametionina é formado, após redução do complexo bismetionina, a partir de reação química acoplada (reação de substituição de ligantes). Para sustentar essa proposta é preciso realizar experimentos de voltametria em meio não aquoso, já que a água é coordenante. Porém, o referido complexo apresenta baixa solubilidade em solventes não aquosos como acetonitrila e acetona, o que dificulta tal análise. Experimentos complementares de medida cinética em diferentes pH's também devem ser realizados a fim de ratificar essa proposta. Além disso, a técnica de análise elementar é uma ferramenta importante para auxiliar na confirmação da presença de mistura de compostos.

Nas tabelas 19 e 20 estão resumidos os sinais observados e as suas respectivas atribuições nos voltamogramas dos complexos de cobalto com cyclen sintetizados, registrados sem aplicar potencial e ao aplicar potencial, respectivamente.

Tabela 19- Dados eletroquímicos dos complexos de Co com cyclen sintetizados neste trabalho (Vs. Ag/AgCl), a 25°C, sem eletrólise.

E (mV) (vs. Ag/AgCl)	Complexos			Atribuição Co ^{2+/3+} (processo redox)
	<i>cis</i> - [CoCl ₂ (cyclen)]	<i>cis</i> - [Co(OH ₂)X(cyclen)] ²⁺ (X: Cl ⁻ ou TFA ⁻)	<i>cis</i> - [Co(Met) ₂ (cyclen)] ⁺	
^a Epc ₁	-220	-	-238	diclorido
^a Epa ₁	-	-	-268	
^b Epc ₁	-	-	-317	
^b Epa ₁	-	-	-	
^{a,c} Epc ₁	-	-	-	
^{a,c} Epa ₁	-	-	-331	
^a Epc ₂	-	+152	-	aquaclorido
^a Epa ₂	+147	+153	-	cloridoTFA
^b Epc ₃	+284;	-	-	diaqua
^b Epa ₃	+284	-	-	
^{a,c} Epc ₃	-	-	-	
^{a,c} Epa ₃	-	-	-	
^a Epc ₅	-	+364;	-	
^a Epa ₅	-	+433	-	
^b Epc ₆	-	-	-	aquamet
^b Epa ₆	-	-	+283	
^a Epc ₆	-	-	+290	
^a Epa ₆	-	-	+365	
^{a,c} Epc ₆	-	-	-	
^{a,c} Epa ₆	-	-	+212	
^b Epc ₇	-	-	-	
^b Epa ₇	-	-	+373	
^a Epc ₇	-	--	+290	
^a Epa ₇	-	-	+365	
^{a,c} Epc ₇	-	-	-	
^{a,c} Epa ₇	-	-	+375	

a: usando VPD; b: usando VC; c: medida após 24h do preparo da solução eletrolítica.

Tabela 20 - Dados eletroquímicos dos complexos de Co com cyclen sintetizados neste trabalho (Vs. Ag/AgCl), a 25°C, com eletrólise.

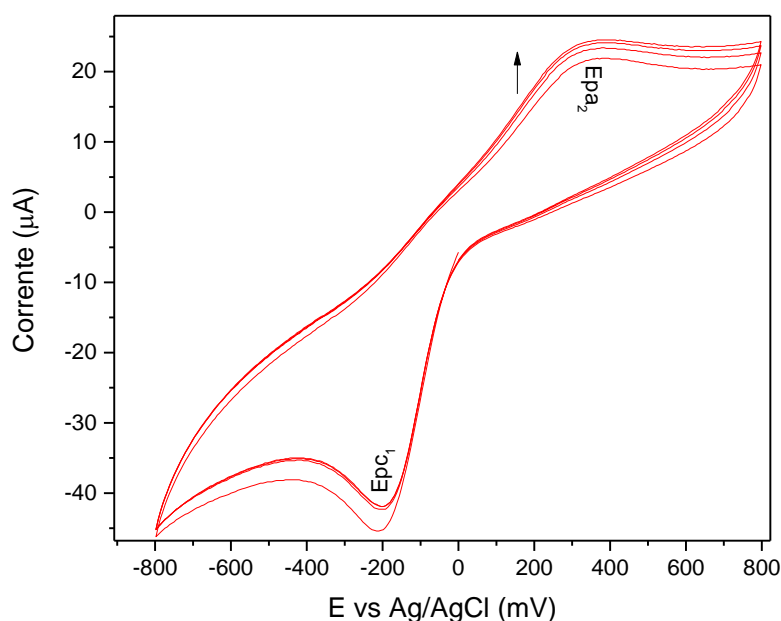
E (mV) (vs. Ag/AgCl)	Complexos			Atribuição Co ^{2+/3+}	
	(Epc;Epa)	<i>cis</i> - [CoCl ₂ (cyclen)] ⁺	<i>cis</i> - [Co(OH ₂)X(cyclen)] ²⁺ (X: Cl ⁻ ou TFA ⁻)		<i>cis</i> - [Co(Met) ₂ (cyclen)] ⁺
^a Epc ₁	-220;	-	-		Diclorido
^a Epa ₁	-160	-	-		
^b Epc ₆	-	-	-321		
^b Epa ₆	-	-	-		
^{a,c} Epc ₆	-	-	-296		
^{a,c} Epa ₆	-	-	-300		
^a Epc ₂	+225	+169	-		aquaclorido/
^a Epa ₂	+167	+143	-		cloridoTFA
^a Epc ₃	+324	-	-		diaqua
^a Epa ₃	+319	-	-		
^a Epc ₄	-	-	-		aquaTFA
^a Epa ₄	-	+368)	-		
^a Epc ₅	-	+373	-		bis-TFA
^a Epa ₅	-	+457	-		
^b Epc ₆	-	-	-		aquamet
^b Epa ₆	-	-	+286		
^{a,c} Epc ₆	-	-	-		
^{a,c} Epa ₆	-	-	+182		
^b Epc ₇	-	-	-		bis-Met
^b Epa ₇	-	-	+306		
^{a,c} Epc ₇			+301		
^{a,c} Epa ₇			+287		

a: usando VPD; b: usando VC; c: medida após 24h do preparo da solução eletrolítica.

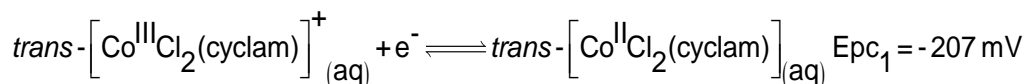
4.3.3.2.2 Complexos de cobalto com cyclam

Nas figuras 73 a 81 estão apresentados os voltamogramas dos complexos *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl, *trans*-[Co(OH₂)₂(cyclam)]³⁺ e *trans*-[Co(Met)(OH₂)(cyclam)](TFA)₂, respectivamente.

Figura 73 - VC do *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl (C = 4,20 x 10⁻³ mol L⁻¹), usando solução de HTFA/TFA⁻ (pH 1,0; 0,1 mol L⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura intervalo de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl, 4 ciclos. V = 100.0 mV s⁻¹.



O voltamograma cíclico do complexo *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl (figura 73) apresenta uma onda catódica (Epc₁= -207 mV), atribuído à redução Co^{3+/2+} no diclorido complexo, conforme representado pela equação 33. A onda anódica que aparece no voltamograma não parece ser correspondente ao Epa₁, mas um sinal (Epa₃=350 mV) atribuído a processo redox Co^{2+/3+} em outro complexo, possivelmente formado após reação química acoplada.

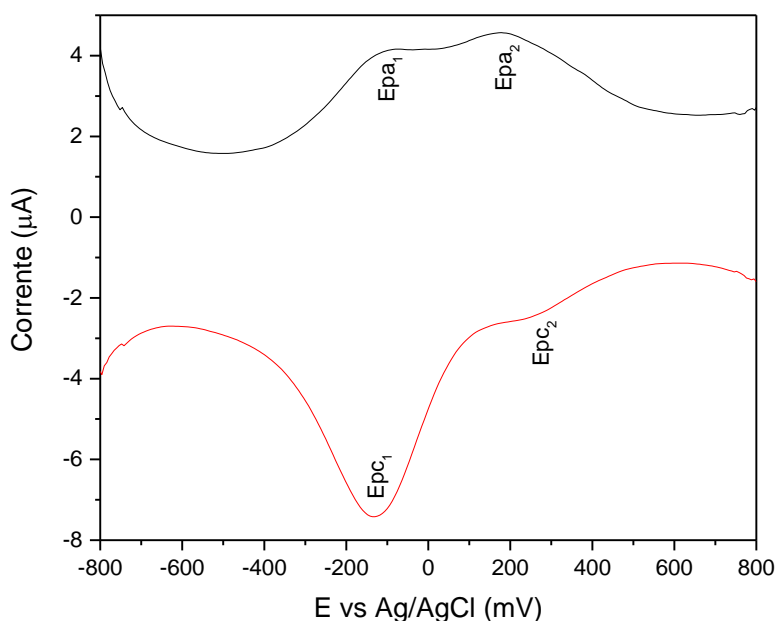


Equação 33

À medida que se aumenta o número de ciclos observa-se um aumento da intensidade do sinal anódico, ao passo que o sinal catódico diminui. Isso pode ser mais um indício de que o diclorido complexo passa por uma reação de aquação, mesmo sem redução, em meio aquoso. Para ratificar essa hipótese, foram

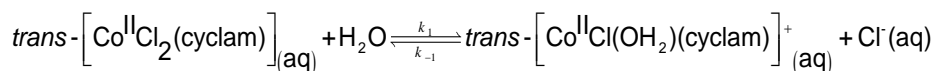
realizados experimentos de voltametria usando a técnica de voltametria de pulso diferencial. Além de estudos de reatividade eletroquímica a potencial controlado, apresentados a seguir

Figura 74 - VDP do *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl (C = 4,20 x 10⁻³ mol L⁻¹), usando solução de HTFA/TFA⁻ pH 1,0 (0,1 mol.L⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV s⁻¹.

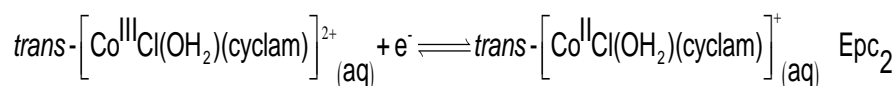


O VPD do complexo *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl (figura 74) apresenta um par de picos (Epc₁=-127 mV e Epa₁=-108 mV), atribuídos ao processo redox Co^{3+/2+} no diclorido complexo, conforme representado na equação 33.

O VPD do *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl (figura 59) também apresenta um par de picos (Epc₂=246 mV e Epa₂= 190 mV), atribuídos ao processo redox Co^{3+/2+} no aquacloro complexo (equação 34), formado, possivelmente, após reação química acoplada (aquação). Ou seja, paralelo a reação redox representada pela equação 32, em meio aquoso, propõe-se uma reação ácido-base de Lewis, onde o ligante cloreto é liberado ao passo que é substituído por água (equação 34).



Equação 34



Equação 35

Através do VPD foi possível identificar o sinal anódico E_{pa1} , não identificado pela VC, e os sinais catódicos atribuídos à oxidação do Co em ambos os complexos.

A maior área do sinal E_{pa2} , em relação ao E_{pa1} , é indício de ocorrência de segunda aquação e, portanto, o sinal E_{pa3} deve estar encoberto junto ao E_{pa2} . Assim, o processo de aquação no complexo *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl ocorre de forma rápida, na escala de tempo da voltametria de pulso e, como consequência, o VPD exhibe pico anódico alargado em região de potencial positivo.

Para ratificar a formação do aquacomplexo após reação química acoplada (meio aquoso), é necessário fazer a caracterização do complexo por voltametria em meio não aquoso e sem cloreto. Porém, os dados obtidos dos estudos de voltametria em meio aquoso (sem cloreto) apresentados neste trabalho de tese, bem como o dado da literatura de aquação para complexo de cobalto com cyclam ($1,1 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$), são suficientes para fundamentar o mecanismo proposto (TOBE, 1968).

Nos experimentos de voltametria cíclica dos diclorido complexos de Co (com cyclen e cyclam) não foram identificados os sinais anódicos atribuídos ao processo redox no diclorido. Isso está de acordo com o fato de que, em geral, a labilidade do Cl⁻ é maior para complexos de Co(III) do que para análogos de Ru(III) (TFOUNI et al., 2005). Assim, a aquação é rápida, na escala de tempo da voltametria cíclica, não sendo identificados os sinais de todos os processos atribuídos ao diclorido.

Nota-se ainda que, usando a técnica de VPD, para o diclorido complexo de cobalto com cyclam foi possível identificar os picos atribuídos aos processos redox no complexo original (sem ocorrer reação acoplada) e no complexo formado, enquanto que para o complexo análogo com cyclen é verificado apenas um sinal anódico E_{pa2} , atribuído à oxidação do Co no aquaclorido. Isso pode ser consequência da reação de aquação ser mais rápida em complexos de Co(III) com cyclen, quando comparado aos complexos análogos com cyclam (aquação: *trans*-[CoCl₂(cyclam)]⁺ = $1,1 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$; *cis*-[CoCl₂(cyclen)]⁺ = não determinado) (TOBE, 1968).

Também foi realizado o estudo da reatividade eletroquímica do referido complexo, cuja discussão é apresentada a seguir.

Figura 75 - VDP do *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl ($C = 4,20 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), curvas anódicas, aplicando potencial em -800 mV, usando solução de HTFA/TFA⁻ pH 1,0 (0,1 mol L⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. $V = 100,0 \text{ mV s}^{-1}$.

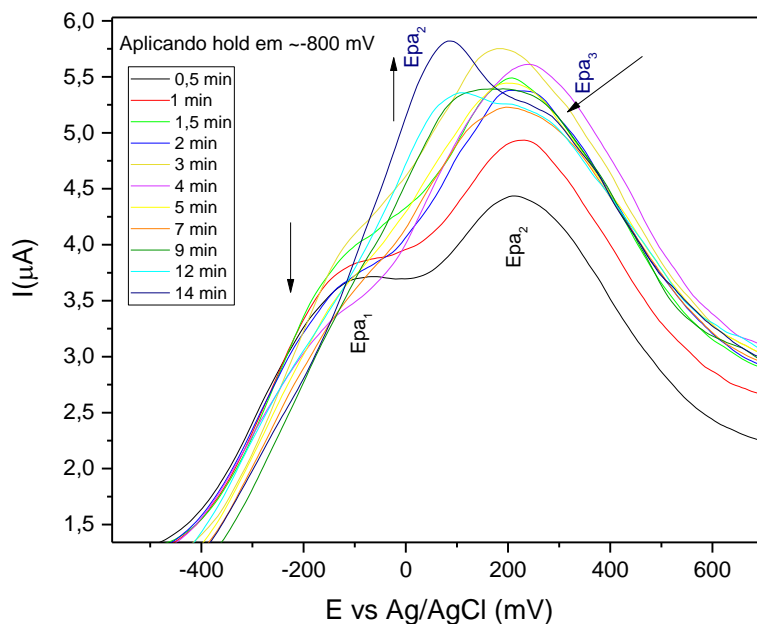
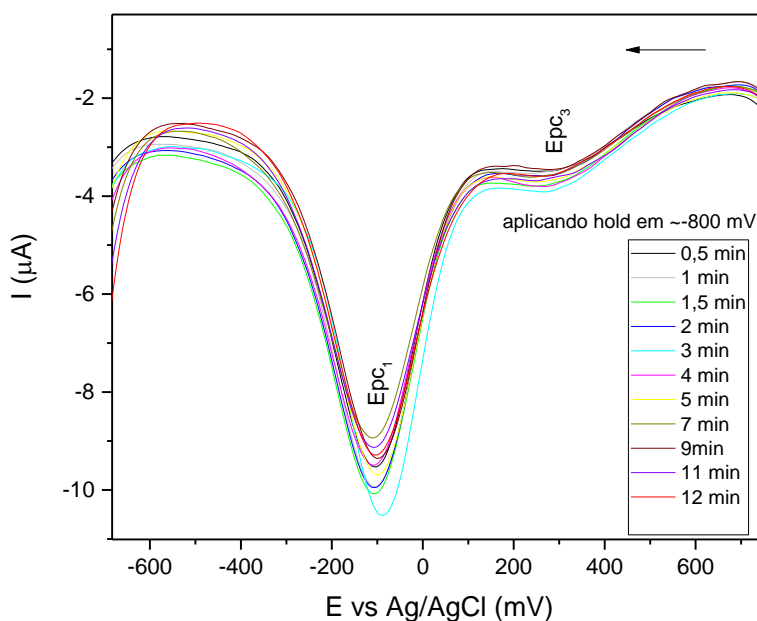


Figura 76 - VDP do *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl ($C = 4,20 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), curvas catódicas, aplicando potencial em -800 mV, usando solução de HTFA/TFA⁻ pH 1,0 (0,1 mol L⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. $V = 100,0 \text{ mV s}^{-1}$.



Aplicando potencial em -800 mV e registrando a curva anódica do complexo *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl (figura 76) foi possível observar uma alteração

significativa dos sinais. Inicialmente, aplicando potencial por meio minuto, é possível observar dois sinais anódicos (E_{pa1} e E_{pa2}), um de menor área, atribuído à oxidação do Co no complexo diclorido, e outro sinal de maior área, em região de potencial positivo, atribuído à oxidação do Co no aquaclorido complexo.

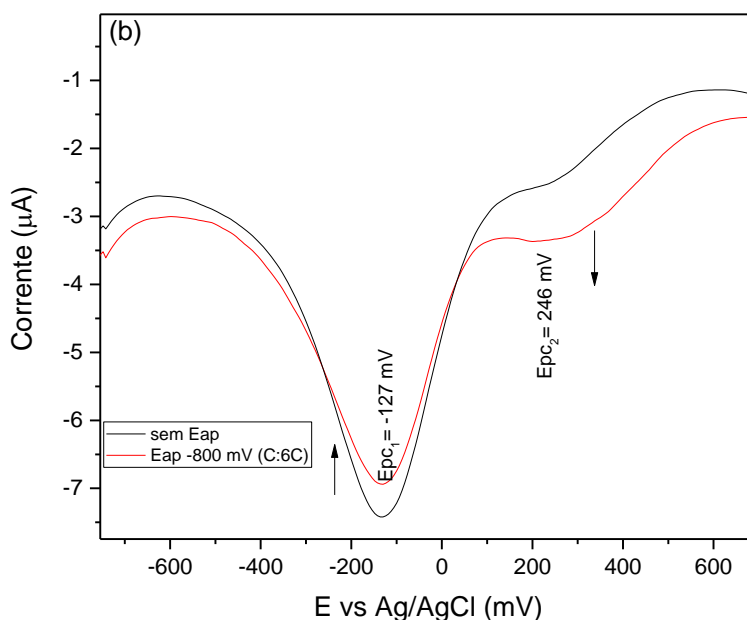
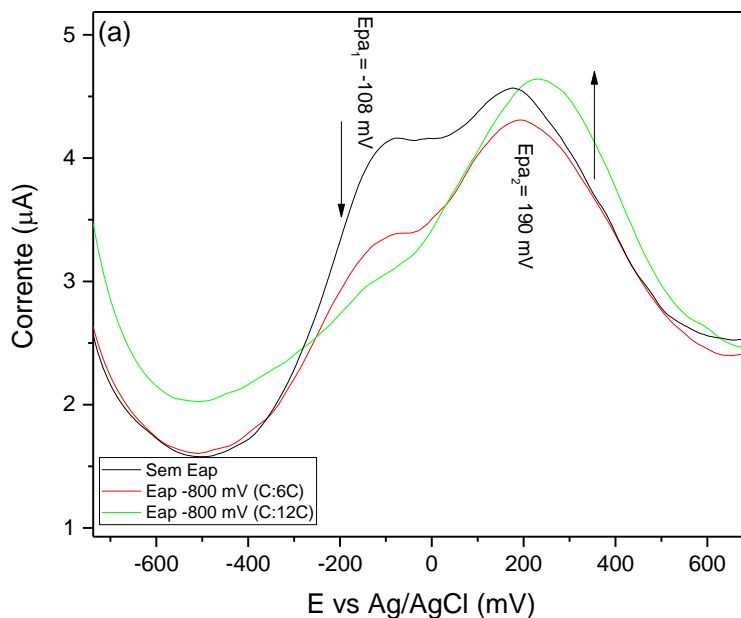
Com um maior tempo de potencial aplicado, observa-se que o pico em região de potencial positivo (E_{pa2}) vai se alarga, à medida que o pico em região de potencial mais negativo (E_{pa1}) diminui de intensidade. Até que é possível verificar a separação de dois picos em região de potencial positivo (E_{pa2} e E_{pa3}), sendo que o pico que está em potencial menos positivo (E_{pa2}), atribuído ao processo no aquaclorido, aumenta de intensidade (maior área, indicando a conversão de diclorido em aquaclorido). Simultaneamente, o pico atribuído ao processo no dicloro (E_{pa1}) desaparece.

O sinal E_{pa3} , que aparece após aumentar o tempo de potencial aplicado (a partir de 12 minutos), pode ser atribuído à oxidação do Co na espécie formada após a conversão do aquaclorido em diaqua complexo.

Propõe-se que as duas aquações têm velocidades próximas e acontecem simultaneamente, sendo difícil separar e atribuir os sinais, e medir experimentalmente as constantes de velocidade de aquação. Por isso, sem aplicar potencial e após aplicar durante até 9 minutos, é verificado apenas um sinal alargado em potencial positivo. E na curva catódica apenas E_{pc2} em potencial positivo.

Ao aplicar potencial no negativo e registrar a curva catódica (figura 76), não se observou alterações sistemáticas significativas.

Figura 77 - VDP do *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl ($C = 4,20 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), eletrólise, aplicando potencial em -800 mV, usando solução de HTFA/TFA⁻ pH 1,0 ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) como eletrólito suporte. Curvas anódicas (a) e catódicas (b). Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. $V = 100,0 \text{ mV s}^{-1}$.



Ao fazer eletrólise do complexo *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl (figura 77), até atingir a carga calculada para o processo redox envolvendo 1 e 2 elétrons (6 e 12C, respectivamente), verificou-se um aumento da área dos picos atribuídos ao

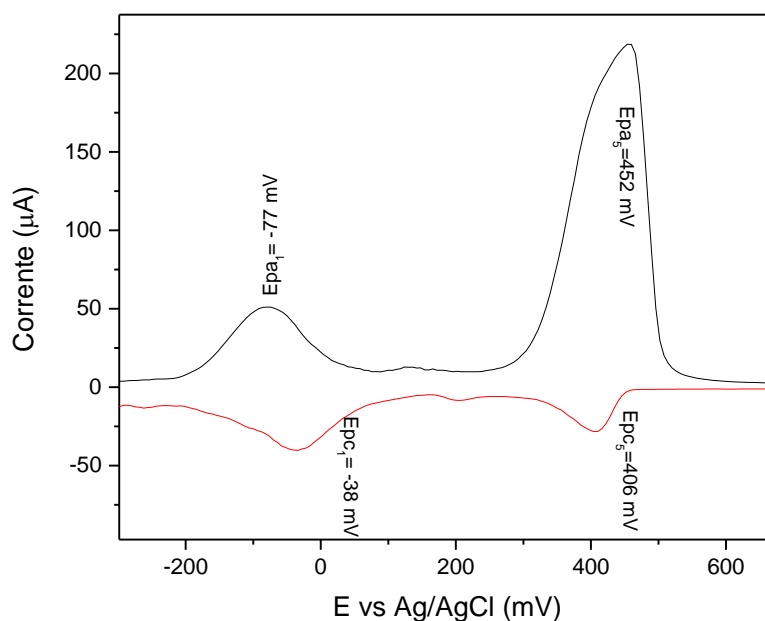
processo redox centrados no Co no aquacomplexo (aquaclorido complexo), e uma redução na intensidade dos picos atribuídos ao processo redox envolvendo o diclorido complexo (potencial negativo). Esses dados contribuem para ratificar a proposta de que a aquação do cloreto é cineticamente favorecida na escala de tempo da voltametria de pulso.

Os estudos de reatividade eletroquímica do composto *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl contribuíram para ratificar a ocorrência de reação química acoplada (aquação), com substituição dos cloretos por água, sendo a segunda aquação possivelmente menos favorecida nessas condições.

Para fundamentar os mecanismos propostos, é conveniente fazer um estudo para determinação de parâmetros cinéticos da aquação do diclorido complexo de cobalto.

As figuras 78 e 79 apresentam os VPD do *trans*-[Co(OH₂)X(cyclam)]²⁺ (X: TFA⁻ ou Cl⁻) em solução aquosa de HTFA/TFA⁻ (pH 1,0; 0,1 mol L⁻¹, 100.0 mV s⁻¹), no intervalo de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl.

Figura 78 - VDP do *trans*-[Co(TFA)X(cyclam)]TFA (X: Cl⁻ ou TFA) (C = 4,20 x 10⁻³ mol L⁻¹), usando solução de HTFA/TFA⁻ pH 1,0 (0,1 mol L⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV s⁻¹.



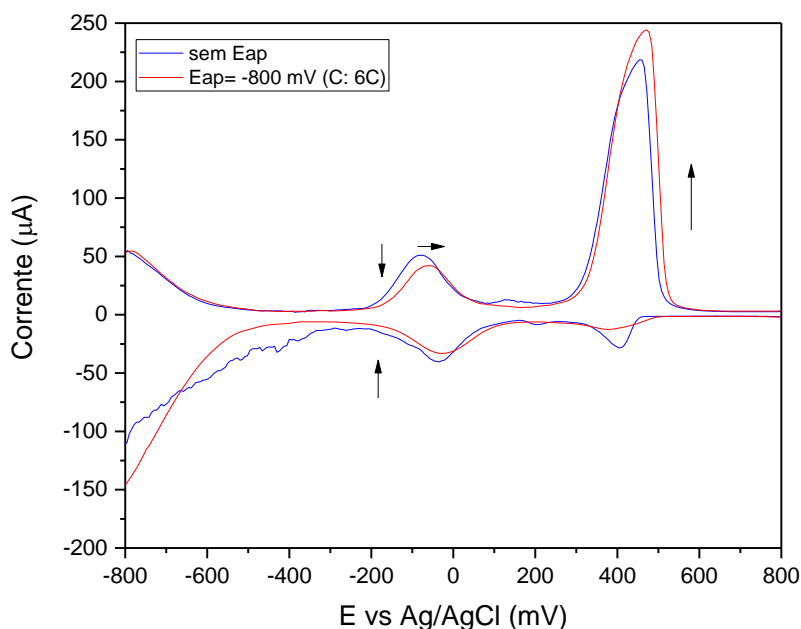
O complexo *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl foi tratado com excesso de 10 vezes de AgTFA e deixado em geladeira por 10 dias. O precipitado branco formado (AgCl) foi separado por centrifugação, a fim de isolar o aqua complexo correspondente.

O voltamograma de pulso do *trans*-[Co(TFA)X(cyclam)]⁺ (X: Cl⁻ ou TFA⁻), apresentado na figura 78, exibe um par de picos E_{pc1}=-38 mV e E_{pa1}=-77 mV, característico do processo de oxirredução no cloridocomplexo, porém deslocado para potenciais menos negativos. Isso pode ser um indício da presença de água ou TFA⁻ (coordenado pelo átomo de oxigênio) e, portanto, da presença de *trans*-[CoCl(Y)(cyclam)]ⁿ⁺ (Y: H₂O ou TFA⁻). E, além disso, é um indício que nem todo cloreto foi retirado, sendo necessário um maior tempo de reação para eliminar todo o cloreto.

O par de picos de maior área e intensidade, em região de potencial positivo, E_{pc5}= 406 mV e E_{pa5}= 452 mV, encontram-se muito deslocados para valores mais positivos em relação aos sinais característicos do processo redox no diaqua complexo. Assim, esse par de picos pode estar associado ao processo de oxirredução no *trans*-[Co(TFA)₂(cyclam)](TFA), com TFA⁻ coordenado ao Co pelo átomo de oxigênio (mesmo átomo doador da água).

A maior área do par de picos associado ao processo no bis-TFA quando comparado ao par de picos associado ao clorido complexo, indica que este está presente em menor proporção e, portanto, uma alta taxa de conversão do clorido complexo em bis-TFA. Isso ratifica a necessidade de realizar os experimentos na ausência de Cl⁻ e TFA⁻ (ambos coordenantes), isolando o diaqua com PF₆⁻ como contraíon.

Figura 79 - VDP do *trans*-[Co(TFA)X((cyclam))](TFA) (X:TFA⁻ ou Cl⁻) (C = 4,20 x 10⁻³ mol L⁻¹), eletrólise, aplicando potencial em -800 mV, usando solução de HTFA/TFA⁻ pH 1,0 (0,1 mol L⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV s⁻¹.



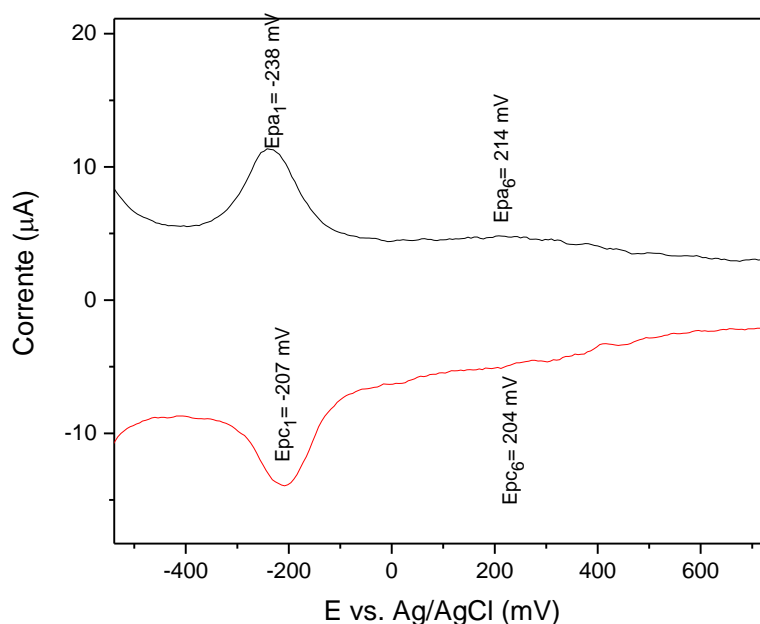
Ao realizar estudo de eletrólise do complexo *trans*-[Co(TFA)X(cyclam)]⁺ (X: Cl⁻ ou TFA⁻), figura 79, até atingir a carga calculada para o processo redox envolvendo 1 elétron (6 C), verificou-se uma diminuição da área dos picos atribuídos ao processo redox centrados no Co envolvendo o clorido complexo e um deslocamento destes sinais para potenciais menos negativos. Além disso, verificou-se aumento na intensidade do sinal anódico atribuído à oxidação do Co no bis-TFA com a eletrólise.

Esses dados indicam a presença de pelo menos duas espécies (cloridoTFA ou aquaclorido e bis-TFA). Também indicam a ocorrência de reação química acoplada, com conversão do clorido complexo, presente em menor proporção, em bis-TFA, e possibilidade de haver uma terceira espécie (aquaTFA), justificando a maior área do sinal anódico em região de potencial positivo.

Para avaliar a reatividade do aquacomplexo de forma mais adequada é preciso garantir que todos os cloretos sejam eliminados da esfera de coordenação do complexo de Co (interna e externa), isolando o diaquacomplexo puro, e realizar as medidas de eletrólise em eletrólito sem cloreto. Além disso, realizar a medida usando outro eletrólito, já que o TFA⁻ também é coordenante.

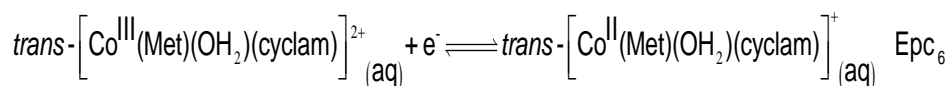
As figuras 80 a 82 apresentam os VPD do *trans*-[Co(Met)(OH₂)(cyclam)](TFA)₂ em solução aquosa de HTFA/TFA⁻ (pH 1,0; 0,1 mol L⁻¹, 100.0 mV s⁻¹), no intervalo de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl.

Figura 80 - VDP do *trans*-[Co(Met)(OH₂)(cyclam)](TFA)₂ (C = 1,16 x 10⁻³ mol L⁻¹), usando solução de HTFA/TFA⁻ pH 1,0 (0,1 mol L⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV s⁻¹.



O VPD do *trans*-[Co(Met)(OH₂)(cyclam)](TFA)₂, figura 80, exibe um par de picos Epc₁= -207 mV e Epa₁= -238 mV, característicos do processo redox no complexo diclorido. Este pode ser um indício da presença de outras espécies no meio, formadas da ocorrência de reações paralelas.

Também foi identificado um par de “ombros” no voltamograma do complexo, em região de potencial positivo, que pode ser atribuído ao processo redox no complexo aquametionina (equação 36), presente em menor proporção (menor área dos sinais em relação aos atribuídos ao processo redox no diclorido).



Equação 36

A menor intensidade dos sinais atribuídos ao aquametionina pode estar associado à ocorrência de reação química acoplada (aquação), com liberação de

metionina, e formação do diaquacomplexo, ambos apresentando sinais na mesma faixa de potencial.

Para fundamentar uma proposta de mecanismo, foi realizado estudo de reatividade eletroquímica do composto, cujos resultados encontram-se a seguir.

Figura 81 - VDP do *trans*-[Co(Met)(OH₂)(cyclam)](TFA)₂ (C = 1,16 x 10⁻³ mol L⁻¹), aplicando potencial em -800 mV, usando solução de HTFA/TFA⁻ pH 1,0 (0,1 mol L⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV s⁻¹.

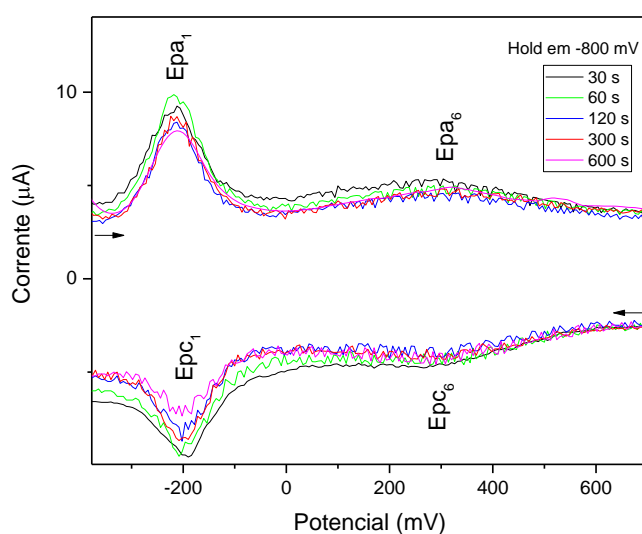
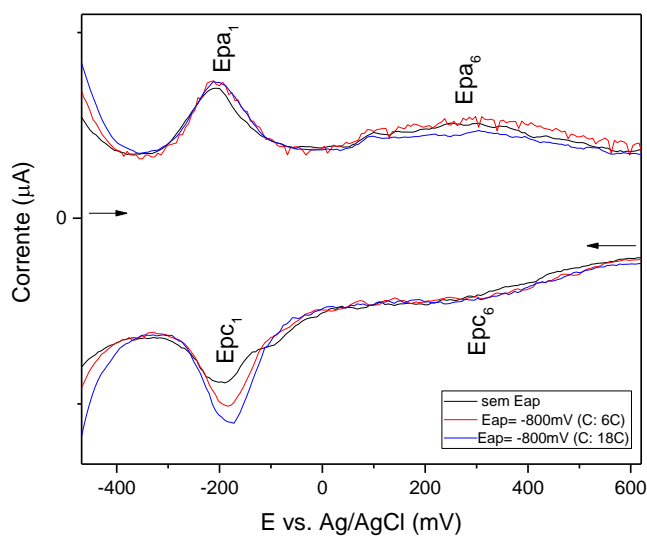


Figura 82 - VDP do *trans*-[Co(Met)(OH₂(cyclam)](TFA)₂ (C = 1,16 x 10⁻³ mol L⁻¹), eletrólise, aplicando potencial em -800 mV, usando solução de HTFA/TFA⁻ pH 1,0 (0,1 mol L⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -800 a 800 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV s⁻¹.



Ao aplicar potencial em -800 mV durante alguns minutos e registrar o voltamograma de pulso do *trans*-[Co(Met)(OH₂)(cyclam)](TFA)₂, figura 81, não foi observada alteração significativa em relação ao voltamograma sem aplicar potencial. Fazendo eletrólise, figura 82, aplicando potencial no negativo até atingir a carga calculada para o processo redox envolvendo 1 e 3 elétrons (cargas 6 e 18 C, respectivamente), também não foi verificada alteração significativa das curvas em relação ao voltamograma sem eletrolisar.

Dessa forma, não há indícios de reação química acoplada e, portanto, da liberação de metionina. Propõe-se, então, que o composto não se encontra puro, sendo uma mistura dos complexos aquametionina (em menor proporção) e uma contaminação (diclorido), o que deve ser confirmado através de análise elementar.

As tabelas 21 e 22 resumem os sinais observados e as suas respectivas atribuições nos voltamogramas dos complexos de cobalto com cyclam sintetizados, registrados sem aplicar potencial e ao aplicar potencial, respectivamente.

Tabela 21- Dados eletroquímicos dos complexos de Co com cyclam sintetizados neste trabalho (Vs. Ag/AgCl), a 25°C, sem eletrólise.

E (mV) (vs. Ag/AgCl)	Complexos			Atribuição Co ^{2+/3+} (processo redox)
	<i>trans</i> -[CoCl ₂ (cyclam)] ⁺	<i>trans</i> -[Co(OH ₂)X(cyclam)] ²⁺ (X: Cl ⁻ ou TFA ⁻)	<i>trans</i> -[Co(Met)(OH ₂)(cyclam)] ²⁺	
^b Epc ₁	-207	-	-	diclorido
^b Epa ₁	-	-	-	
^a Epc ₁	-127	-	-207	
^a Epa ₁	-108	-	-238	
^a Epc ₂	+246	-38	-	Aquaclorid
^a Epa ₂	+190	-77	-	o/ cloridoTFA
^b Epc ₃	-	-	-	diaqua
^b Epa ₃	+350	-	-	
^a Epc ₅	-	+406	-	bis-TFA

E (mV) (vs. Ag/AgCl)	Complexos			Atribuição Co ^{2+/3+}
	<i>trans</i> - [CoCl ₂ (cyclam)] ⁺	<i>trans</i> - [Co(OH ₂)X(cyclam)] ²⁺ (X: Cl ⁻ ou TFA ⁻)	<i>trans</i> - [Co(Met)(OH ₂)(cyclam)] ²⁺	(processo redox)
E _{pc} E _{pa}				
^a E _{pa5}	-	+452	-	
^a E _{pc6}	-	-	+204	aquamet
^a E _{pa6}	-	-	+214	

a: usando VPD; b: usando VC.

Tabela 22 - Dados eletroquímicos dos complexos de Co com cyclam sintetizados neste trabalho (Vs. Ag/AgCl), a 25°C, com eletrólise.

E (mV) (vs. Ag/AgCl)	Complexos			Atribuição Co ^{2+/3+}
	<i>trans</i> - [CoCl ₂ (cyclam)] ⁺	<i>trans</i> - [Co(OH ₂)X(cyclam)] ²⁺ (X: Cl ⁻ ou TFA ⁻)	<i>trans</i> - [Co(Met)(OH ₂)(cyclam)] ²⁺	(processo redox)
E _{pc} E _{pa}				
^{a,H} E _{pc1}	-108	-	-193	diclorido
^{a,H} E _{pa1}	-120	-	-210	
^{a,E} E _{pc1}	-127	-	-183	
^{a,E} E _{pa1}	-108	-	-204	
^{a,H} E _{pc2}	+E _{pc} ;	-	-	aquaclorido/ cloridoTFA
^{a,H} E _{pa2}	+210	-	-	
^{a,E} E _{pc2}	+246	-24	-	
^{a,E} E _{pa2}	+190	-68	-	
^{a,H} E _{pc3}	+270	-	-	diaqua
^{a,H} E _{pa3}	+291	-	-	
^{a,E} E _{pc5}	-	+418	-	bis-TFA
^{a,E} E _{pa5}	-	+471	-	
^{a,H} E _{pc6}	-	-	+276	aquamet
^{a,H} E _{pa6}	-	-	+283	
^{a,E} E _{pc6}	-	-	+272	

E (mV) (vs. Ag/AgCl)	Complexos			Atribuição Co ^{2+/3+}
	<i>trans</i> - [CoCl ₂ (cyclam)] ⁺	<i>trans</i> - [Co(OH ₂)X(cyclam)] ²⁺ (X: Cl ⁻ ou TFA ⁻)	<i>trans</i> - [Co(Met)(OH ₂)(cyclam)] ²⁺	(processo redox)
E _{pc} E _{pa}				
^{a,E} E _{pa6}	-	-	+278	

a: usando VPD; b: usando VC; H: hold; E: eletrólise.

Os voltamogramas obtidos através dos estudos eletroquímicos dos compostos do tipo [CoLx(mac)]ⁿ⁺ apresentaram-se complexos e de difícil interpretação. Isso se deve à elevada reatividade desses complexos em meio aquoso e com o próprio eletrólito utilizado nas medidas (TFA⁻), sendo verificado o aumento da reatividade com o estímulo eletroquímico. Um maior número de processos redox, indica aumento do número de espécies químicas no meio, ratificando a proposta de reações paralelas. Ou seja, paralelo às reações redox centradas no Co, há reações ácido-base de Lewis (substituição de ligantes). Dados eletroquímicos para compostos análogos não são encontrados na literatura, certamente devido à complexidade de avaliar a reatividade em meio aquoso (BASALLOTE et al., 2014). Estudos de reatividade de [Co(OH₂)₂(cyclen)] em meio aquoso, realizados por Basallote e colaboradores (2014), destacam a formação de complexo binuclear, indicando dificuldade de estudos *in vitro*.

4.3.3.2.3 Complexos de rutênio com cyclen

Nas figuras 83 a 86 estão apresentados os voltamogramas do complexo cis-[RuCl₂(cyclen)]Cl.

Figura 83 - VC do *cis*-[RuCl₂(cyclen)]Cl ($C = 1,00 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), usando solução de HCl/KCl pH 1,0 (0,5; 0,1 mol L⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de 0 a -100 e 100 a 0 mV vs Ag/AgCl. $V = 100,0 \text{ mV s}^{-1}$.

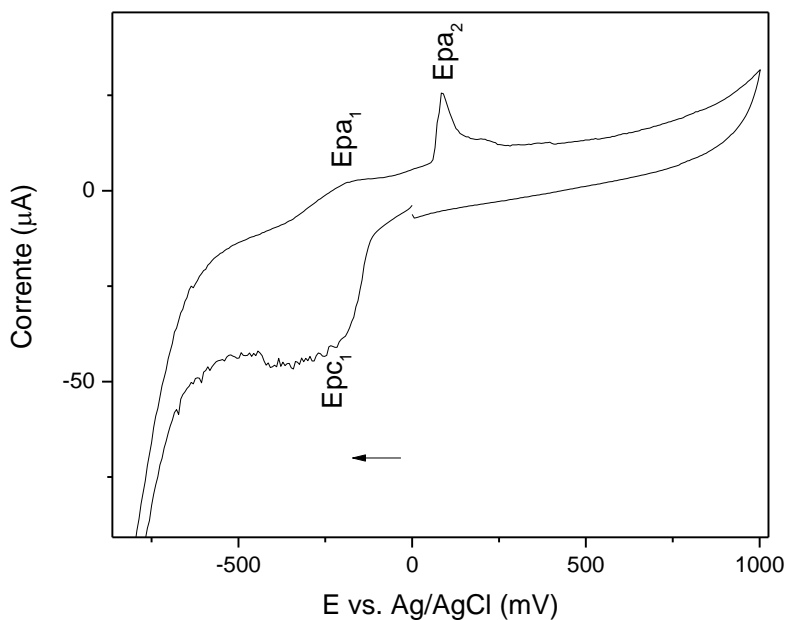
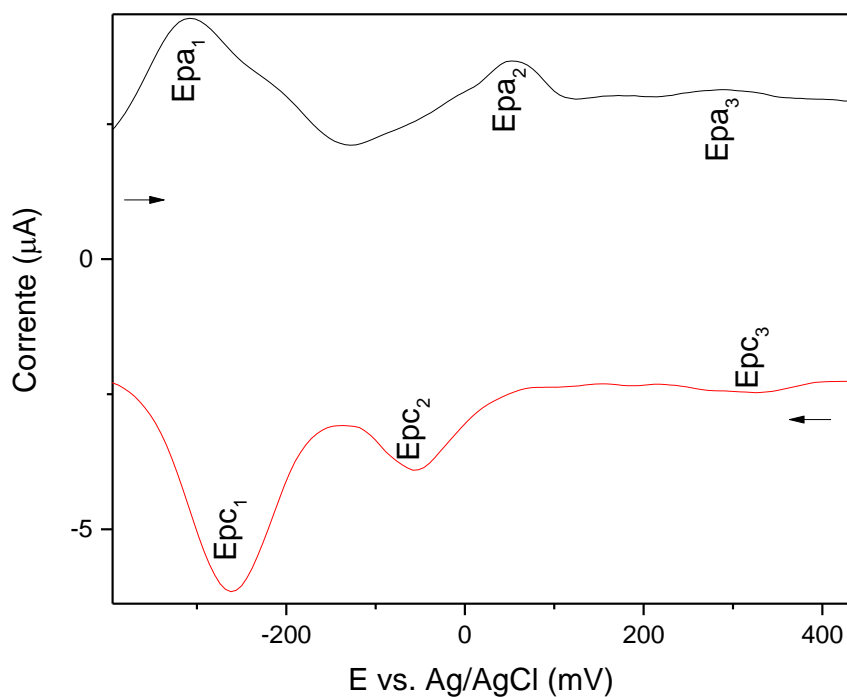
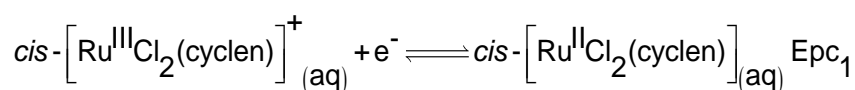


Figura 84 - VDP do *cis*-[RuCl₂(cyclen)]Cl ($C = 1,00 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), usando solução de HCl/KCl pH 1,0 (0,5; 0,1 mol L⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -500 a 500 mV vs Ag/AgCl. $V = 100,0 \text{ mV s}^{-1}$.



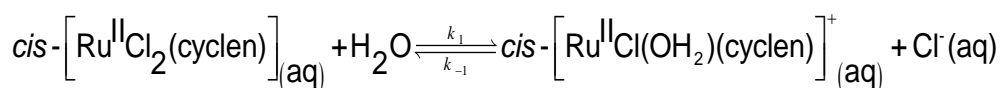
O voltamograma cíclico do complexo *cis*-[RuCl₂(cyclen)]Cl (figura 83) apresenta um pico catódico (E_{pc1}= -284 mV) e o correspondente anódico (E_{pa1}= -182 mV), atribuído ao processo redox do Ru no diclorido complexo, conforme representado pela equação 37. O sinal anódico que aparece no voltamograma em potencial positivo (E_{pa2}=87 mV) é característico do processo redox Ru^{2+/3+} em outro complexo, possivelmente formado após reação química acoplada (aquação). Isso é um indício de que, após redução do Ru, a aquação do diclorido é rápida, na escala de tempo da voltametria cíclica, formando aquacomplexo correspondente.



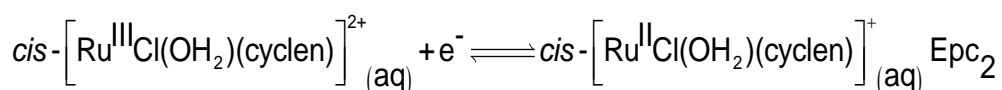
Equação 37

O VPD do complexo *cis*-[RuCl₂(cyclen)]Cl (figura 84) apresenta um par de picos intenso em potencial negativo (E_{pc1}= -360 mV e E_{pa1}= -308 mV), atribuído ao processo redox no diclorido (Ferreira, 2004), representado pela equação 37.

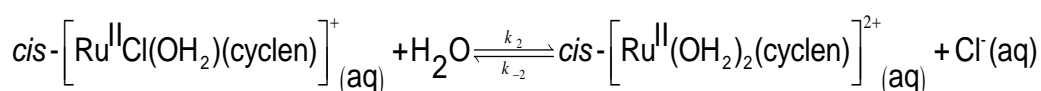
Além disso, são verificados um par de picos de intensidade intermediária (E_{pc2}= -56 mV e E_{pa2}= 54 mV) e outro pouco intenso (E_{pc3}= 315 mV e E_{pa3}= 289 mV), que podem ser atribuídos ao processo redox nos complexos aquaclorido (equação 39) e diaqua (equação 41), respectivamente, formados após reação química acoplada (aquação), sendo o diaqua em menor proporção (menor área do sinal). Assim, há indícios de que, paralelo à reação redox, ocorre reação ácido-base de Lewis (substituição de ligantes), conforme representado pelas equações 38 e 40.



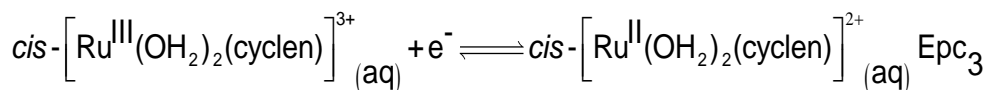
Equação 38



Equação 39



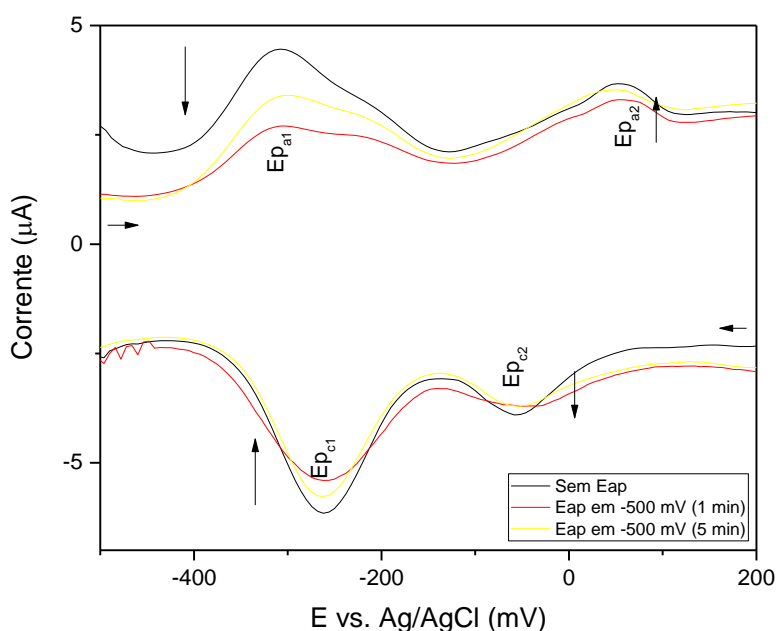
Equação 40



Equação 41

A fim de ratificar a formação dos complexos aquaclorido e diaqua no meio e, portanto, avaliar a reatividade eletroquímica do *cis*-[RuCl₂(cyclen)]Cl em meio aquoso, foi feito estudo aplicando potencial por tempo determinado, cujos resultados encontram-se a seguir.

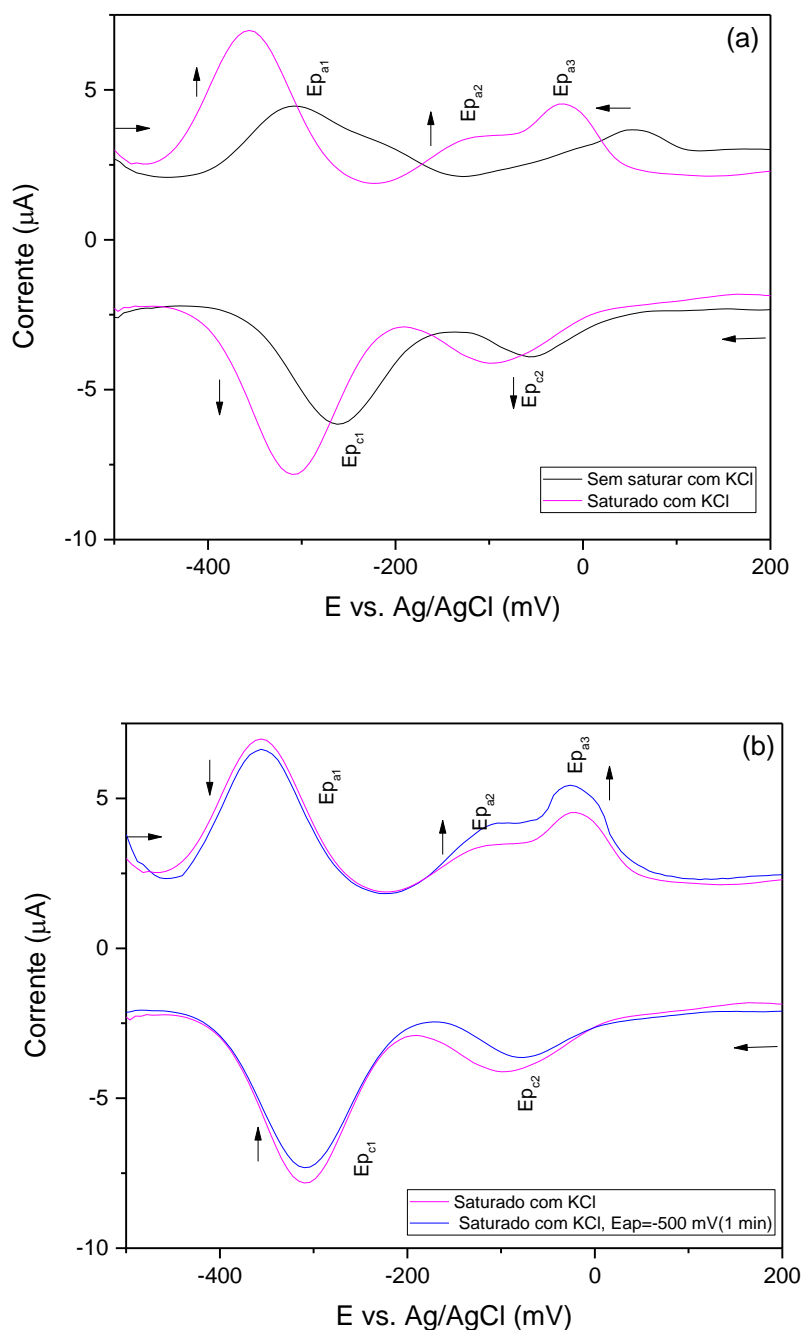
Figura 85 - VDP do *cis*-[RuCl₂(cyclen)]Cl (C = 1,00 x 10⁻³ mol L⁻¹), aplicando potencial em -500 mV usando solução de HCl/KCl pH 1,0 (0,5; 0,1 mol L⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -500 a 500 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV s⁻¹.



Ao aplicar potencial no negativo durante alguns minutos e registrar o voltamograma (figura 85), foi verificada uma diminuição do sinal do diclorido em relação ao aqua complexo. Sendo um indício da aquação após redução do Ru no diclorido.

Outro estudo realizado com a finalidade de estudar a reatividade do complexo em meio aquoso, consistiu em preparar uma solução do complexo saturada com KCl, e registrar o voltamograma de pulso do sobrenadante (figura 86).

Figura 86 - VDP do *cis*-[RuCl₂(cyclen)]Cl ($C = 1,00 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) saturado com KCl (a), e aplicando potencial em -500 mV e (b) usando solução de HCl/KCl pH 1,0 (0,5; 0,1 mol L⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -500 a 500 mV vs Ag/AgCl. $V = 100,0 \text{ mV s}^{-1}$.



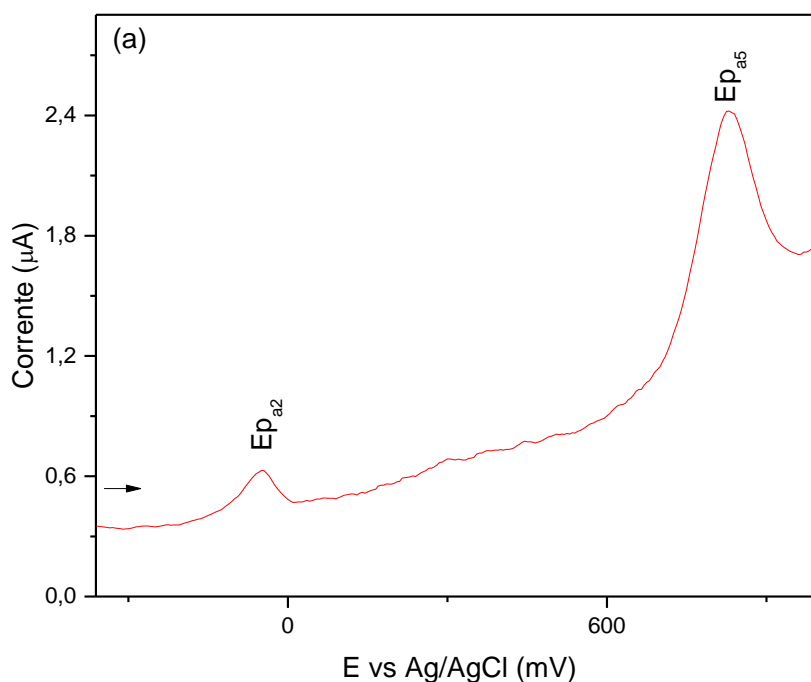
Ao saturar a solução com KCl e registrar o voltamograma (figura 86 (a)), observa-se que os sinais atribuídos ao processo redox no diclorido aumentam, em relação ao sinal do diaqua, visto que o equilíbrio é deslocado para a formação do diclorido (cloreto é coordenante). E, além disso, é possível verificar a presença de um pico anódico a mais, Epa2 e Epa3, sendo atribuídos ao aquaclorido e diclorido

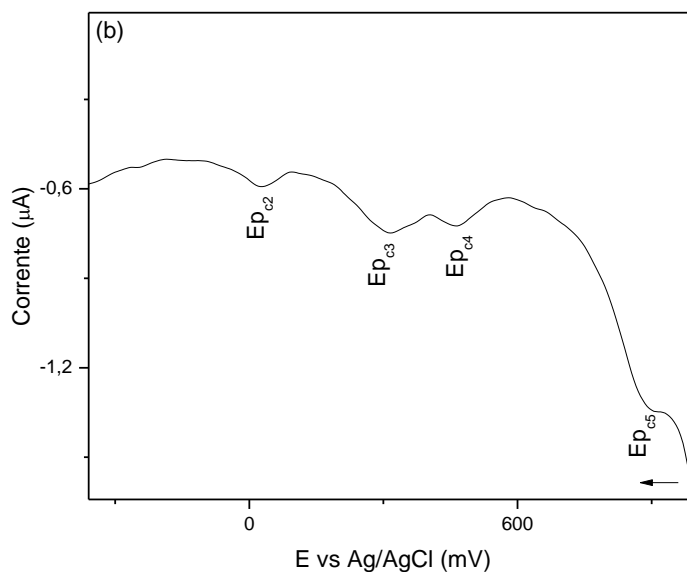
complexos, respectivamente. Todos os sinais foram deslocados para região de potencial mais negativo, sendo mais um indício do favorecimento da reação inversa representada pela equação 38.

Ao aplicar potencial no negativo na solução saturada (figura 86 (b)), observa-se um decréscimo das intensidades de corrente dos sinais atribuídos ao diclorido (E_{pc1} e E_{pa1}), ao passo que o sinal do aquaclorido e diclorido aumentam. Indicando que a eletrólise favorece a aquação e, portanto, a formação de aqua complexo (aquaclorido e diaqua).

Nas figuras 87 a 89 estão apresentados os voltamogramas do complexo *cis*-[Ru(met)₂(cyclen)](PF₆).

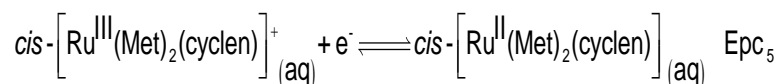
Figura 87 - VDP do *cis*-[Ru(Met)₂(cyclen)](PF₆) ($C = 8,47 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), usando solução de HCl/KCl pH 1,0 ($0,5; 0,1 \text{ mol L}^{-1}$) como eletrólito suporte. Curvas anódica (a) e catódica (b) Faixa de varredura de -600 a 980 mV vs Ag/AgCl. $V = 50,0 \text{ mV s}^{-1}$.





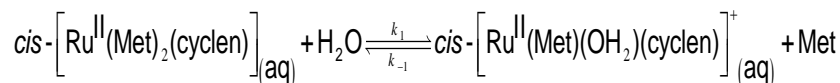
O VPD do *cis*-[Ru(Met)₂(cyclen)](PF₆), figura 87 (a e b), exibe um par de picos de maior intensidade Epc₅= 893 mV e Epa₅= 833 mV, atribuídos ao processo redox no complexo bismetionina (equação 42). Também foram identificados sinais, de baixa intensidade, em potenciais menos positivos no voltamograma do complexo, característicos da redução Ru^{III/II} nos complexos aquametionina (Epc₄=463 mV) e diaqua (Epc₃=316 mV). Além dos sinais de baixa intensidade em potencial negativo/menos positivo, Epc₂= 32 mV e Epa₂= -46 mV, que podem ser atribuídos à presença de precursor (Ru^{III}(dms)). Ou ainda, visto que as medidas foram realizadas em eletrólito com cloreto e o mesmo é coordenante, o sinal pode estar associado à formação de aquaclorido no meio.

Porém, os sinais Epc₅ e Epa₅ estão em região de potencial bastante positivo, muito acima desses valores para compostos análogos (FERREIRA, 2004), cujos potenciais são menos positivos e até negativos. Assim, outra proposta é que os potenciais menos positivos (abaixo de 600 mV, Epc₂, Epc₃ e Epc₄) que estão associados ao processo redox Ru^{III}/Ru^{II} no complexo bismetionina (coordenada monodentada), enquanto o Epc₅ seria, possivelmente, de espécie com metionina coordenada ao Ru(III) de forma bidentada (coordenada pelo oxigênio e pelo enxofre).

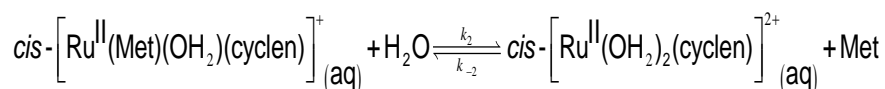


Equação 42

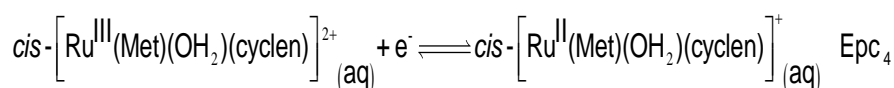
Dessa forma, pode-se sugerir duas propostas: o composto não está puro, sendo uma mistura do bismetionina e aquametionina (em menor proporção); ou, em meio aquoso, paralelo à reação redox representada pela equação 41, há uma reação ácido-base de Lewis (aquação), com liberação de metionina (equações 42 e 43).



Equação 43



Equação 44



Equação 45

Para fundamentar uma proposta de mecanismo, foi realizado estudo de reatividade eletroquímica do composto, cujos resultados encontram-se a seguir.

Figura 88 - VDP do $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{Met})_2(\text{cyclen})](\text{PF}_6)$ ($C = 8,47 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), aplicando potencial em -400 mV , usando solução de HCl/KCl pH 1,0 ($0,5; 0,1 \text{ mol L}^{-1}$) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -600 a 980 mV vs Ag/AgCl . $V = 50,0 \text{ mV s}^{-1}$ (curvas anódicas).

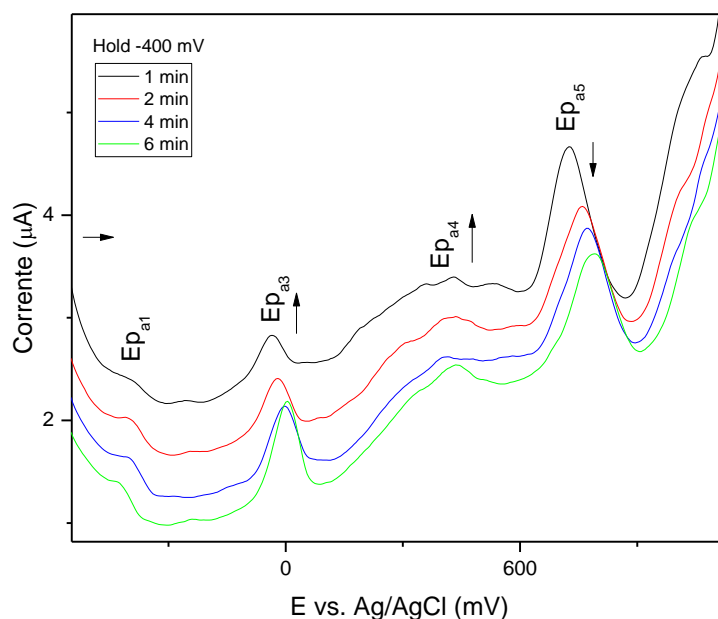
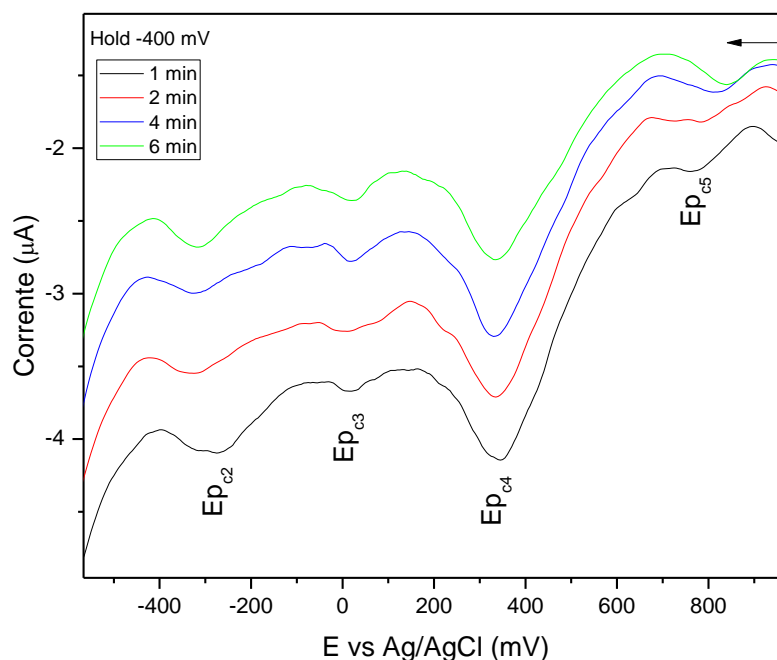


Figura 89 - VDP do *cis*-[Ru(Met)₂(cyclen)](PF₆) (C = 8,47 x 10⁻³ mol L⁻¹), aplicando potencial em -400 mV, usando solução de HCl/KCl pH 1,0 (0,5; 0,1 mol L⁻¹) como Eletrólito suporte. Faixa de varredura de -600 a 980 mV vs Ag/AgCl. V = 50.0 mV s⁻¹(curvas catódicas).



Ao aplicar potencial no negativo durante alguns minutos e registrar o voltamograma de pulso do *cis*-[Ru(Met)₂(cyclen)](PF₆), figuras 88 e 89, observou-se um decréscimo da intensidade do sinal atribuído à oxidação Ru^{II/III} no complexo bismetionina, ao passo que os sinais atribuídos ao processo nos aquacomplexos (aquametionina e diaqua) aumentam de intensidade, com o aumento do tempo de potencial aplicado. O sinal característico da formação de aquaclorido não altera com a eletrólise.

Dessa forma, há indícios de reação química acoplada e, portanto, da liberação de metionina, com formação de aquametionina e diaqua complexo, em baixa proporção, sendo favorecido com a eletrólise.

Propõe-se, então, que o composto não se encontra puro, sendo uma mistura dos complexos bismetionina e Ru^{III}-(dmsO) (em menor proporção). E que o composto, em meio aquoso, apresenta aquação após redução.

A pureza do composto deve ser avaliada, de forma mais criteriosa, por meio de análise elementar.

As tabelas 23 e 24 resumem os sinais observados e as suas respectivas atribuições nos voltamogramas dos complexos de rutênio com cyclen sintetizados, registrados sem aplicar potencial e ao aplicar potencial, respectivamente.

Tabela 23- Dados eletroquímicos dos complexos de Ru com cyclen sintetizados neste trabalho (Vs. Ag/AgCl), a 25°C, sem eletrólise.

E (mV) (vs. Ag/AgCl)	Atribuição		
	<i>cis</i> - [RuCl ₂ (cyclen)] ⁺	<i>cis</i> -[Ru(Met) ₂ (cyclen)] ⁺	(processo redox)
E _{pc}			
E _{pa}			
^b E _{pc} ₁	-284	-	diclorido
^b E _{pa} ₁	-182	-	
^a E _{pc} ₁	-360	-	
^a E _{pa} ₁	-308	-	
^{a,sat} E _{pc} ₁	-308	-	
^{a,sat} E _{pa} ₁	-356	-	
^b E _{pc} ₂	-	-	aquaclorido
^b E _{pa} ₂	+87	-	/ Ru ^{III} -
^a E _{pc} ₂	-56	-32	(dmsO)
^a E _{pa} ₂	54	-46	
^{a,sat} E _{pc} ₂	-97	-	
^{a,sat} E _{pa} ₂	-109	-	
^a E _{pc} ₃	+315	316	diaqua
^a E _{pa} ₃	+289	-	
^{a,sat} E _{pc} ₃	-	-	
^{a,sat} E _{pa} ₃	-21	-	
^a E _{pc} ₄	-	-	aquaMet
^a E _{pa} ₄	-	463	
^a E _{pc} ₅	-	893	bis-Met
^a E _{pa} ₅	-	833	

a: usando VPD; b: usando VC; sat: solução saturada.

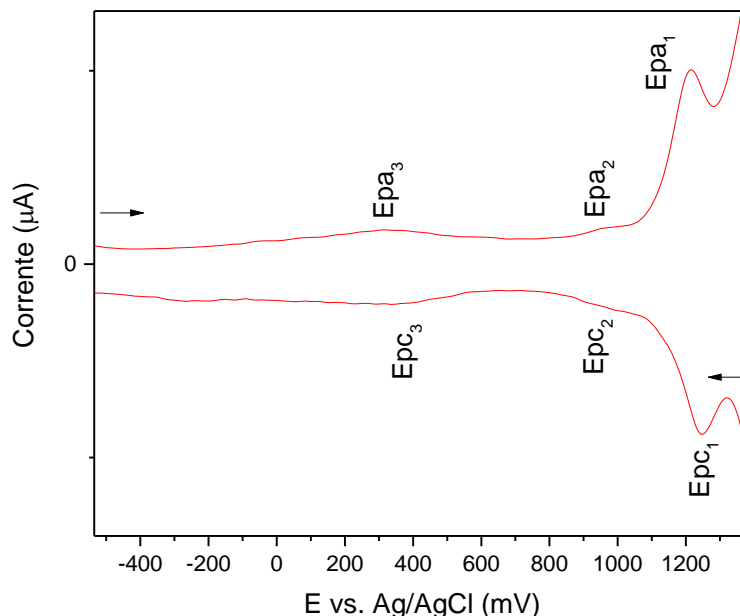
Tabela 24 - Dados eletroquímicos dos complexos de Ru com cyclen sintetizados neste trabalho (Vs. Ag/AgCl), a 25°C, com eletrólise.

E (mV) (vs. Ag/AgCl)	Atribuição		
	<i>trans</i> - [CoCl ₂ (cyclam)] ⁺	<i>trans</i> - [Co(Met)Y(cyclam)] ⁺ (Y: Met ⁻ ou OH ₂ ⁻)	(processo redox)
E _{pc}			
E _{pa}			
^a E _{pc1}	-261	-	diclorido
^a E _{pa1}	-312	-	
^a E _{pc2}	-30	-277	aquaclorido/
^a E _{pa2}	+56	-376	Ru ^{III} -(dmsO)
^a E _{pc3}	-	+18	diaqua
^a E _{pa3}	-	-37	
^a E _{pc4}	-	+347	aqua-Met
^a E _{pa4}	-	+425	
^a E _{pc5}	-	+774	bis-Met
^a E _{pa5}	-	+728	

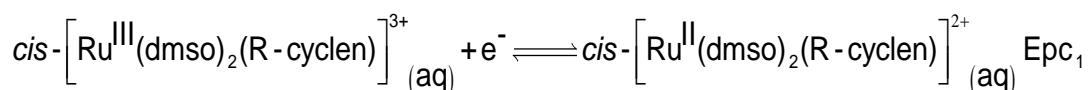
a: usando VPD.

Nas figuras 90 e 91 estão apresentados os VPD dos complexos *cis*-[Ru(dmsO)₂(Et-cyclen)]Cl₂.

Figura 90 - VDP do $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{dms})_2(\text{Et-cyclen})]\text{Cl}_2$ ($C = 3,30 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), usando solução de HCl/KCl pH 1,0 (0,5; 0,1 mol L^{-1}) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -600 a 1400 mV vs Ag/AgCl. $V = 100,0 \text{ mV s}^{-1}$.



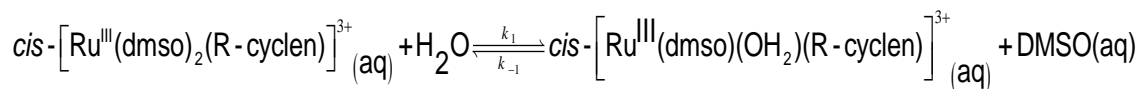
O VPD do $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{dms})_2(\text{Et-cyclen})]\text{Cl}_2$ (figura 90) apresenta um par de picos intenso em potencial positivo ($E_{pc1} = 1246 \text{ mV}$ e $E_{pa1} = 1214 \text{ mV}$), atribuído ao processo redox no complexo bis-DMSO (coordenado ao Ru^{II} através do átomo de enxofre), representado pela equação 46.



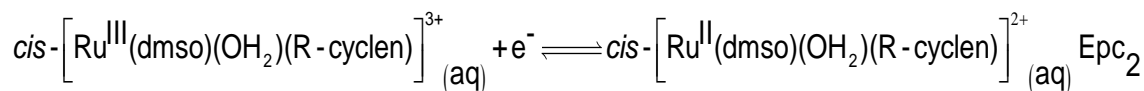
Equação 46

Além disso, são verificados dois pares de picos de baixa intensidade: $E_{pc2} = 959 \text{ mV}$ e $E_{pa2} = 960 \text{ mV}$ e, em potencial menos positivo, $E_{pc3} = 378 \text{ mV}$ e $E_{pa3} = 314 \text{ mV}$. Esses sinais podem ser atribuídos, respectivamente, ao processo redox nos complexos aquaDMSO (equação 48) e diaqua (equação 50), formados após reação química acoplada (aquação), sendo o diaqua em menor proporção (menor área do sinal). Assim, há indícios de que, paralelo à reação redox, $\text{Ru}^{\text{III/II}}$, ocorre

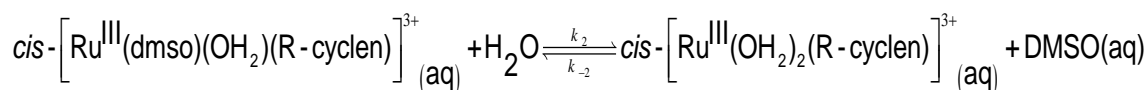
reação ácido-base de Lewis (substituição de ligantes), conforme representado pelas equações 47 e 49.



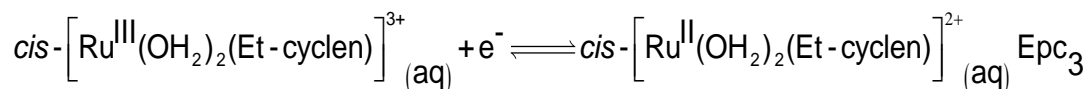
Equação 47



Equação 48



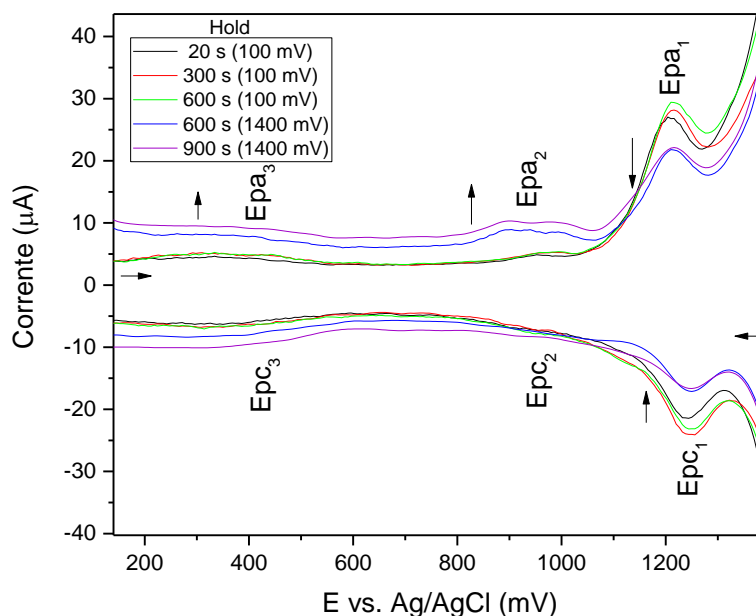
Equação 49



Equação 50

A fim de ratificar a formação dos complexos aquaDMSO e diaqua paralelo à reação redox e, portanto, avaliar a reatividade eletroquímica do cis-[Ru^{II}(dmsO)₂(Et-cyclen)]Cl₂ em meio aquoso, foi feito estudo aplicando potencial por tempo predeterminado, cujos resultados encontram-se a seguir.

Figura 91 - VDP do *cis*-[Ru(dms_o)₂(Et-cyclen)]Cl₂ (C = 3,30 x 10⁻³ mol L⁻¹), aplicando potencial em 100 e 1400 mV, usando solução de HCl/KCl pH 1,0 (0,5/ 0,1 mol L⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de 100 a 1400 mV vs Ag/AgCl. V = 100.0 mV s⁻¹.



Ao aplicar potencial no positivo durante alguns minutos e registrar o voltamograma (figura 91), foi verificada uma diminuição do sinal do bis-DMSO (Epc₁ e Epa₁), ao passo que os sinais associados ao aquaDMSO (Epc₂ e Epa₂) e diaqua (Epc₃ e Epa₃) aumentaram, ao aplicar potencial em 1400 mV. Sendo um indício da aquação após redução do Ru(II) no bis-DMSO.

Propõe-se, então, que o composto *cis*-[Ru(dms_o)₂(Et-cyclen)]Cl₂ se encontra puro e, em meio aquoso, passa por aquação após redução.

A pureza do composto deve ser avaliada de forma mais criteriosa através de análise elementar.

A tabela 25 resume os sinais observados e as suas respectivas atribuições nos voltamogramas do complexo inédito de rutênio com o ligante cyclen funcionalizado (Et-cyclen) sintetizado, registrados sem aplicar potencial e ao aplicar potencial.

Tabela 25 - Dados eletroquímicos dos complexos de Ru com cyclen funcionalizado (Et-cyclen) sintetizados neste trabalho (Vs. Ag/AgCl), a 25°C, sem e após eletrólise.

E (mV) (vs. Ag/AgCl)	Atribuição		
	Sem Eap	Eap: hold em 1400 Mv	(processo redox)
Epc			
Epa			
^a Epc₁	+1246	+1247	bis-DMSO
^a Epa₁	+1214	+1211	
^a Epc₂	+959	+890	aquaDMSO
^a Epa₂	+960	+900	
^a Epc₃	+378	+389	diaqua
^a Epa₃	+314	+350	

a: usando VPD.

Para avaliar a reatividade dos compostos sintetizados em meio aquoso, além dos experimentos de eletrólise (reatividade eletroquímica) apresentados, foram realizados experimentos de espectroscopia eletrônica, para determinação de parâmetros cinéticos, e de espectroeletroquímica, para avaliar a ocorrência de reação química acoplada (aquação) após estímulo eletroquímico. Esses resultados e discussões encontram-se apresentados no item Reatividade Química desta tese.

4.4 REATIVIDADE QUÍMICA

O estudo da reatividade dos compostos de coordenação é importante pois permite avaliar a sua aplicabilidade. No caso dos compostos sintetizados neste trabalho, os estudos de reatividade (química e eletroquímica) são úteis para avaliar a síntese, modelagem e possibilidade de aplicação como compostos biomiméticos.

A fim de verificar a viabilidade de obtenção dos complexos de interesse, bem como as condições que propiciem maiores rendimentos e menores custos no processo, é necessário estudar, além dos aspectos termodinâmicos, os aspectos

cinéticos envolvidos na reação de formação dos referidos complexos. Para tanto, é necessário determinar a velocidade de transformação do complexo de partida no complexo de interesse, até atingir o equilíbrio.

As reações de complexação, tal como a maioria das reações químicas, ocorrem numa sequência de etapas elementares. Assim, a lei de velocidade das reações é expressa, matematicamente, pelo produto das concentrações dos reagentes (ou dos produtos da reação), elevados às suas respectivas ordens (n), multiplicado por uma constante (k), constante de velocidade, em que n e k são determinados experimentalmente, considerando-se a etapa lenta da reação.

O parâmetro utilizado para avaliar a cinética das reações químicas é a energia de ativação que, no contexto dos compostos de coordenação, é a energia requerida para enfraquecer a ligação M-L no complexo de partida. Dessa forma, a energia de ativação depende do ΔH_{M-L} do complexo de partida e pode ser afetada por fatores como temperatura e uso de catalisadores. Quanto mais forte for a ligação M-L no complexo de partida, maior a energia requerida para diminuir a densidade eletrônica entre M e L, enfraquecendo a ligação e, portanto, maior a energia de ativação. Quanto maior a energia de ativação da reação, por sua vez, a mesma se processará em menores velocidades e a reação é mais lenta. Em contrapartida, quanto menor a energia de ativação de uma reação, mais rapidamente ela se processará (reações rápidas).

Através de dados experimentais, Taube classificou alguns ligantes, de acordo com o tempo que os mesmos levavam para reagir e atingir o equilíbrio com o complexo de partida, em ligantes lábeis (que reagem em tempo menor ou igual a 1 minuto) e inertes (que reagem em tempo maior que 1 minuto). Assim, de acordo com o tempo que levam para atingir o equilíbrio, os complexos também são denominados lábeis ou inertes (em relação ao complexo de partida).

A reatividade dos complexos sintetizados foi avaliada através de experimentos de eletrólise a potencial controlado (durante intervalo de tempo predeterminado ou para uma carga elétrica pré-estabelecida), cujos resultados foram discutidos no item de eletroquímica e reatividade eletroquímica (neste trabalho). Além disso, experimentos de espectroeletroquímica e medidas de espectroscopia eletrônica para determinação de parâmetros cinéticos, apresentados a seguir, contribuirão para a investigação da reatividade química dos complexos sintetizados.

4.4.1 Reatividade química do *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl

A figura 92 ilustra a alteração espectral do composto *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl em solução tampão BR (pH 7,65; 4,9x10⁻³ mol L⁻¹ a 25 °C).

Figura 92 – (a) Alteração espectral de 4,9x10⁻³ mol L⁻¹ do *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl em solução tampão BR (pH 7,65 a 25 °C). (b) Ampliado de 450 a 700 nm.

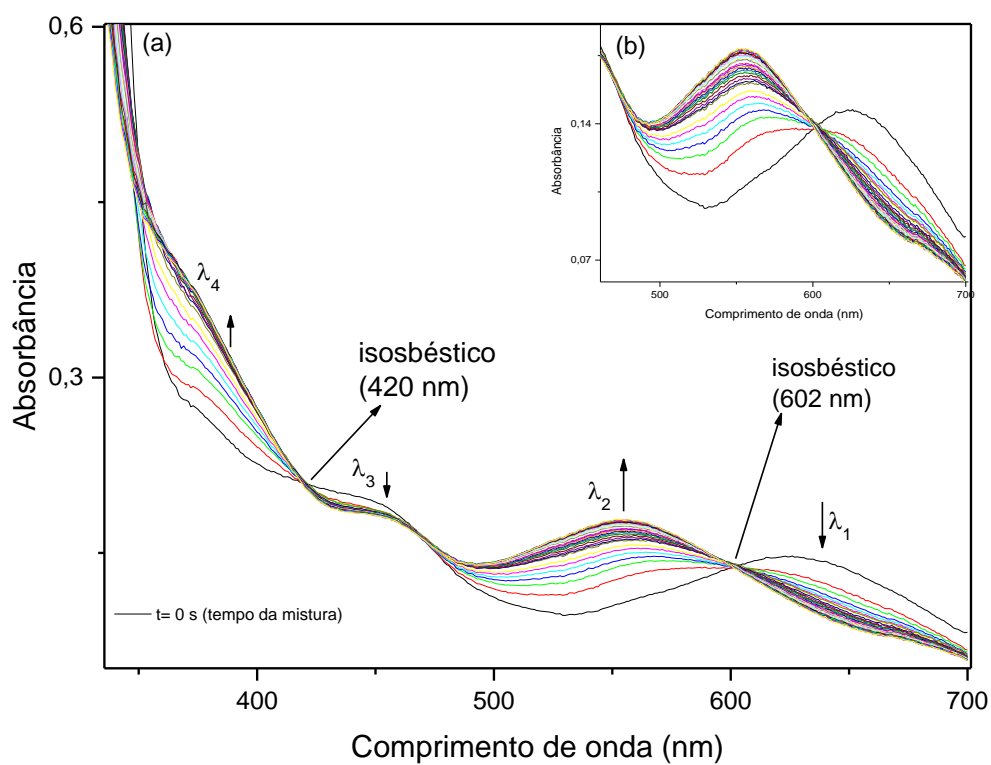
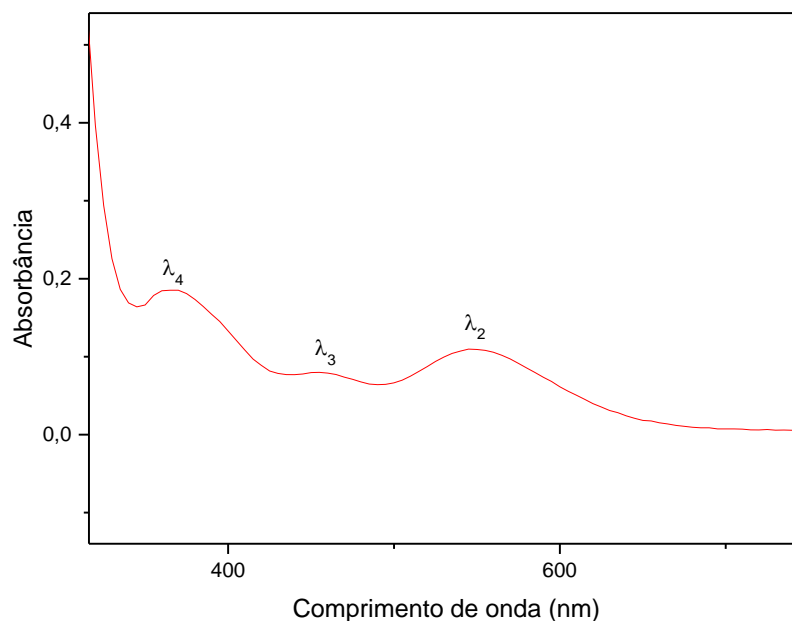


Figura 93 – Espectro eletrônico do *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl em solução tampão BR (pH 7,65 a 25 °C), C=4,9x10⁻³ mol L⁻¹, registrado 19h após preparo da solução.



Foi adicionado o diclorido complexo na cubeta e, ao sólido, 2mL do tampão BR e registrou-se a medida imediatamente (figura 92). O tempo $t=0$ é considerado o tempo da mistura (curva preta). Os demais espectros (31 curvas) foram registrados a cada 60 s. A figura 93 ilustra o espectro eletrônico registrado 19 horas após o preparo da solução aquosa.

A banda atribuída à transição d-d no diclorido ($\lambda_1= 630$ nm) decresce com o tempo, ao passo que outra surge ($\lambda_2= 548$ nm) e aumenta com o tempo, sendo esta atribuída à transição d-d no aquacomplexo. Essas bandas apresentam coeficientes de absorvidade molar (ϵ) igual a 30,6 L mol⁻¹.cm⁻¹ e 22,4 L mol⁻¹.cm⁻¹, respectivamente. A outra banda atribuída a transição d-d ($\lambda_3= 452$ nm, $\epsilon = 16,1$ L mol⁻¹) diminui de intensidade com o tempo.

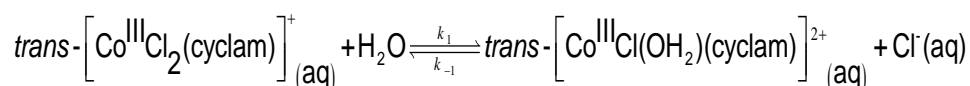
O deslocamento das bandas d-d para região de menor comprimento de onda, maior energia (λ_{\max} de 630 para 548 nm), é uma evidência da substituição de cloreto por água, visto que cloreto é um ligante de campo mais fraco que a água.

Assim, pode-se propor a aquação do diclorido complexo, cujo mecanismo pode ser representado pelas equações 51 e 52.

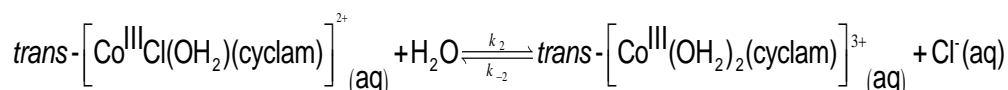
O ombro em 365 nm (λ_4), cujo ϵ é igual a 36,7 L mol⁻¹, pode ser atribuído a TCLM dos orbitais de simetria π da água/cloreto para os orbitais $d\pi^*$ do metal ($d\pi^*(Co^{3+}) \leftarrow p\pi(OH_2/Cl^-)$).

Esses valores de ϵ não são coerentes com TCML, e sim com bandas d-d. Dessa forma, pode-se propor que nem todo diclorido cobalto(III) foi convertido a diaqua cobalto(III), o que pode ser atribuído à velocidade de aquação, sendo necessário maior tempo para total conversão.

A existência de isobstéticos em 602 e 420 nm (figura 77), indica a coexistência de duas espécies para cada isobstético que, neste caso, correspondem: ao complexo diclorido e aquaclorido e, aquaclorido e diaqua, conforme representado nas equações 51 e 52, respectivamente.



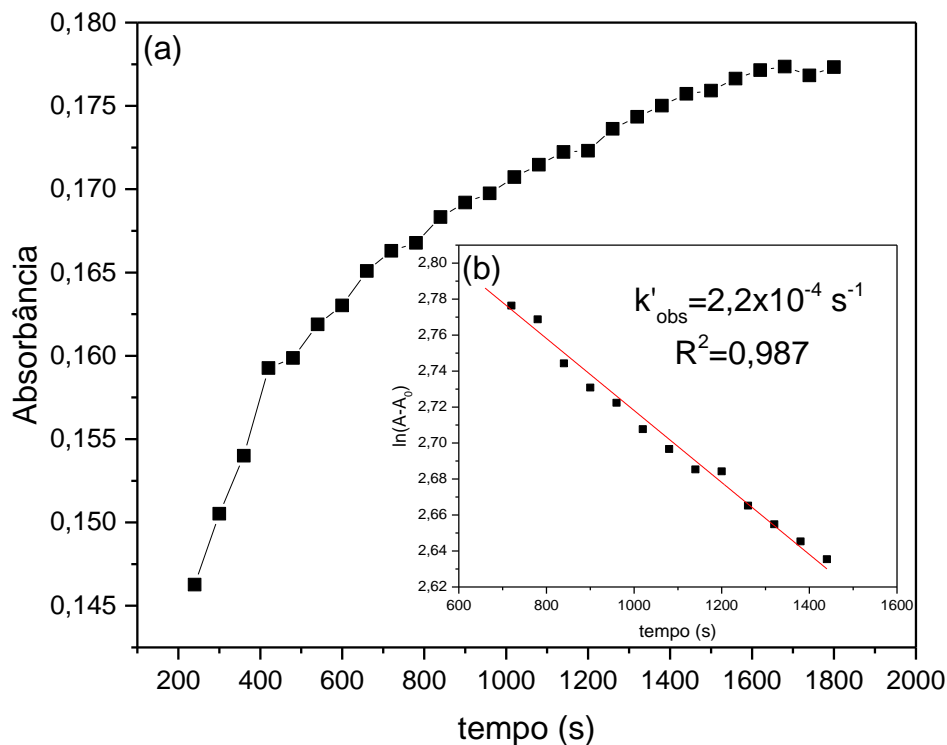
Equação 51



Equação 52

A figura 94 mostra a curva cinética para aquação do complexo $trans-[Co^{III}Cl_2(cyclam)]^+$ para o comprimento de onda $\lambda_2 = 548$ nm.

Figura 94 - curva cinética para aquação do $trans\text{-}[\text{Co}^{\text{III}}\text{Cl}_2(\text{cyclam})]^+$ para o comprimento de onda $\lambda_2= 548 \text{ nm}$ (a). Inserido: curva cinética para equação de pseudo primeira ordem (b).



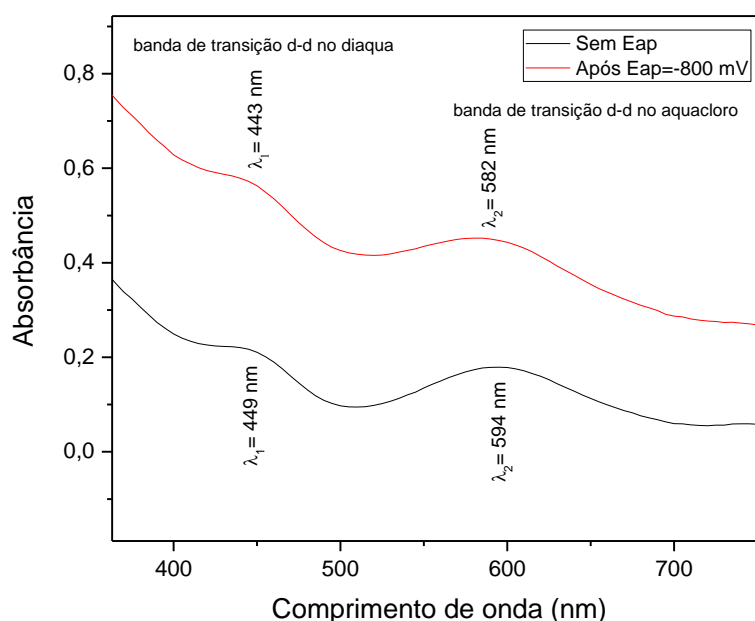
É observado (figura 94 (a)) um aumento da absorvância com o tempo, à medida que ocorre a substituição de cloreto por água, considerando o comprimento de onda máximo (548 nm). Esse efeito é chamado de hiper Cromismo (incremento da absorvância/absortividade molar) nas bandas dos espectros, e é consistente com a entrada de água na esfera de coordenação do Co(III) . O comportamento observado é coerente com a substituição de ligantes, visto que cloreto é um ligante de campo mais fraco que a água, e que tais substituições costumam provocar hiper Cromismo (FEI et al., 2013; CHAN et al., 2002; REHMAN et al., 2015).

A constante de velocidade de pseudo primeira ordem da reação substituição do primeiro cloreto foi determinada traçando-se o gráfico de $\ln(A-A_0)$ versus tempo (figura 94 (b)), através do coeficiente angular da reta ($k'_{\text{obs}} = 2,2 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ a 25°C).

Experimentos complementares variando-se a temperatura de trabalho devem ser realizados para determinação dos parâmetros termodinâmicos de ativação, ΔH^\ddagger e ΔS^\ddagger .

Para estudar a velocidade de aquação do $trans\text{-}[\text{Co}^{\text{III}}\text{Cl}_2(\text{cyclam})]^+$ também foi realizado experimento de espectroeletróquímica do referido complexo, registrando o espectro eletrônico após eletrólise em meio aquoso. O resultado encontra-se apresentado a seguir.

Figura 95 – Espectros eletrônicos do $trans\text{-}[\text{CoCl}_2(\text{cyclam})]\text{Cl}$ ($C = 4,20 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), em solução de HTFA/TFA⁻ pH 1,0 ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$), antes (curva preta) e após aplicar potencial (curva vermelha), $E_{\text{ap}} = -800 \text{ mV}$.



Os espectros eletrônicos do $trans\text{-}[\text{CoCl}_2(\text{cyclam})]\text{Cl}$, registrados antes e após a eletrólise (figura 95), apresentam duas bandas na região do visível, $\lambda_1 = 449 \text{ nm}$ e $\lambda_2 = 594 \text{ nm}$, características de transições d-d, cujos valores de ϵ são, respectivamente, 47,6 e 42,9 L mol^{-1} . Essas bandas são deslocadas para região de menor comprimento de onda (maior energia), em relação ao registro do espectro sem aplicar potencial previamente. Indicando que a eletrólise favorece a aquação e, portanto, substituição de cloreto por água.

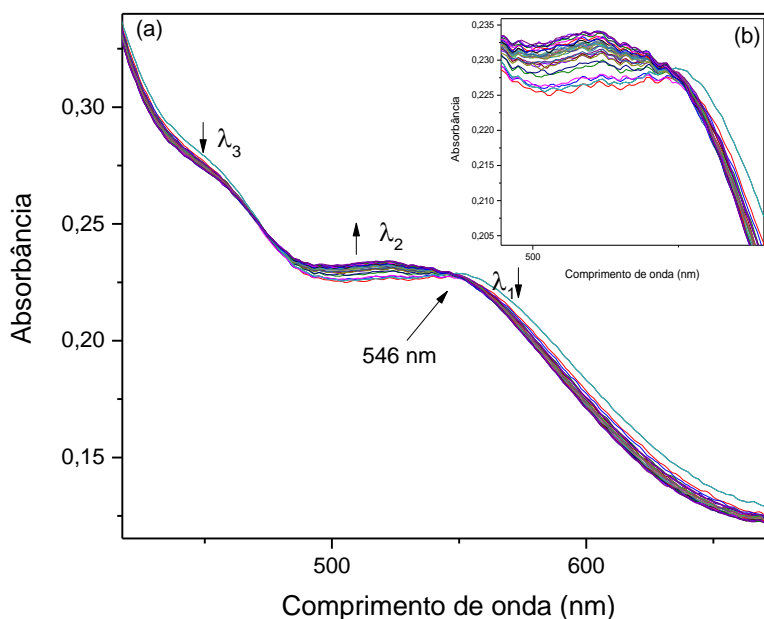
As reações de substituição ocorrem quando um dado ligante é substituído por outro, sem alterar o número de coordenação e nem o nox do centro metálico, conforme representado nas equações 51 e 52.

No caso do estudo da substituição de cloreto por água (aquação) no complexo de Co(III), foi possível verificar a labilidade do cloreto em meio aquoso, sendo a segunda substituição menos favorecida cineticamente (mais lenta).

Foram realizados estudos cinéticos entre o complexo *trans*-[CoCl₂(cyclam)]⁺ e o aminoácido metionina. As medidas cinéticas foram feitas pela mistura rápida de alíquota de 1 mL de solução do complexo *trans*-[CoCl₂(cyclam)]⁺ em tampão BR (0,13 mol L⁻¹) mais algumas gotas de NaOH (3 mol L⁻¹), com 1 mL de solução de metionina (0,32 mol L⁻¹) em tampão BR mais algumas gotas de NaOH (3 mol L⁻¹), e pH do sistema em pH= 9,65. O experimento foi realizado com um excesso de 2,5 vezes de metionina ($\eta_{\text{met}} = 3,25 \cdot 10^{-4}$ mol para 1 mL).

A figura 96 ilustra as alterações sucessivas nos espectros de absorção na região de 200 a 800 nm para a reação entre *trans*-[CoCl₂(cyclam)]⁺ e metionina.

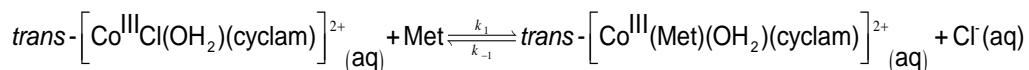
Figura 96 – (a) Alterações sucessivas no espectro eletrônico do *trans*-[CoCl₂(cyclam)]⁺ em tampão BR (0,13 mol L⁻¹, pH 7,65 a 25 °C) após adição de metionina em tampão BR e gotas de NaOH 3,0 mol L⁻¹ (0,32 mol L⁻¹) em diferentes tempos. **(b)** Ampliado.



Ao misturar a solução do aminoácido (solução incolor) ao dicloridocomplexo (solução verde), é observada uma rápida mudança de coloração de verde para rosa, o que é um indício de reação. Na figura 96 é mostrada a alteração sucessiva das bandas do complexo, registrada a cada 5 segundos, após a adição do aminoácido. É verificado o desaparecimento da banda em 556 nm (λ_1) ao passo que surge outra em 521 nm (λ_2). Também é observada uma diminuição da intensidade da banda λ_3 em 451 nm. Assim, observa-se o deslocamento do

máximo de absorção para menor comprimento de onda (maior energia), como consequência da coordenação do aminoácido ao complexo.

O isobéstico que aparece em 546 nm indica a coexistência de duas espécies, que podem ser aquacloro e aquametionina, conforme representado pela equação 53.



Equação 53

As condições em que foram realizadas o experimento não permitem formular uma equação de velocidade para a reação representada pela equação 53 e, portanto, determinar a ordem e a constante cinética da reação.

Para se determinar as ordens em relação a cada reagente e o valor da constante pelo método gráfico é necessário realizar os experimentos mantendo constante e em excesso de, pelo menos 50 vezes, a concentração de um dos reagentes e variar a concentração do outro reagente, ou seja, trabalhar em condições de pseudo-primeira ordem. Não foi possível trabalhar nessas condições devido à limitação de solubilidade da metionina em meio aquoso, sendo inviável utilizar o mesmo em excesso.

Uma estratégia que pode ser testada nos próximos experimentos é utilizar o complexo em excesso (50 ou 100 vezes) e variar a concentração de metionina (diminuindo esta concentração).

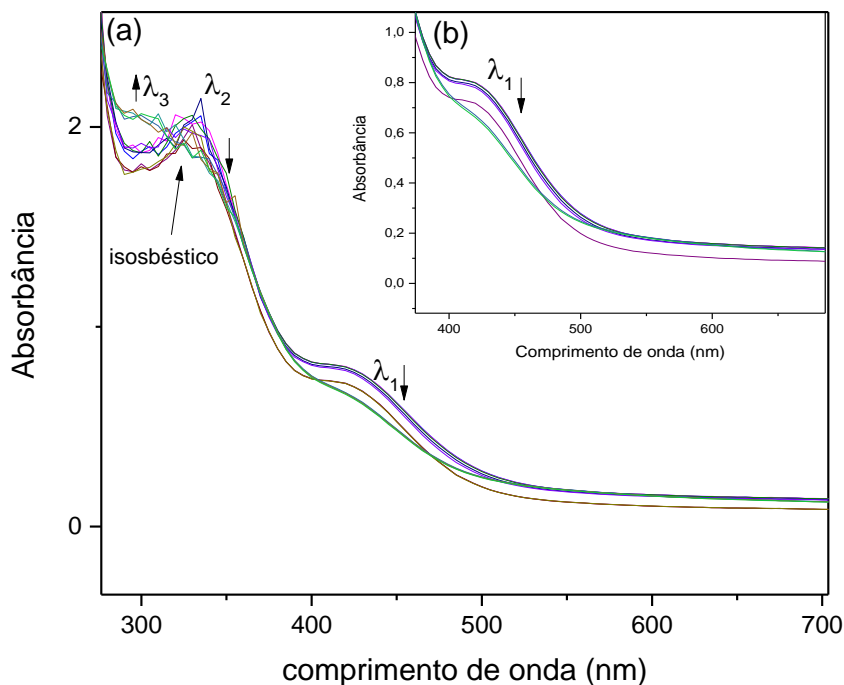
Outra medida que deve ser adotada consiste em isolar o diaquacomplexo para aumentar a taxa de substituição de ligantes e, portanto, a coordenação de metionina.

Também foram realizados testes de reatividade em meio aquoso do complexo *cis*-[Ru(dms_o)₂(Et-cyclen)]Cl₂, cujos resultados encontram-se apresentados a seguir.

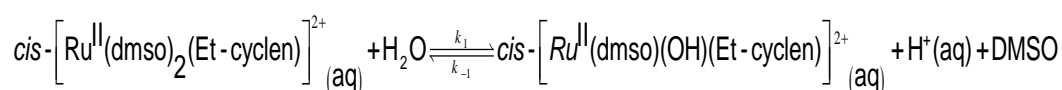
4.4.2 Reatividade química do *cis*-[Ru(dms_o)₂(Et-cyclen)]Cl₂

A figura 97 ilustra a alteração espectral do composto *cis*-[Ru(dms_o)₂(Et-cyclen)]Cl₂ (1,6x10⁻³ mol L⁻¹) em solução tampão BR (pH 7,1; 10⁻³ mol L⁻¹ a 25°C).

Figura 97 - Alteração espectral do *cis*-[Ru(dms_o)₂(Et-cyclen)]Cl (1,6x10⁻³ mol L⁻¹) em solução tampão BR (pH 7,1; 10⁻³ mol L⁻¹ a 25 °C).



Os espectros eletrônicos do *cis*-[Ru(dms_o)₂(Et-cyclen)]Cl₂ em tampão BR, pH próximo ao fisiológico (figura 97), foram registrados em tempos fixos, a cada 30 minutos. Os espectros apresentam uma banda na região do visível, $\lambda_1= 421$ nm, característica de transição d-d, cujo valor de ϵ corresponde a $4,9 \times 10^2$ L mol⁻¹, e outra banda na região do ultravioleta ($\lambda_2= 334$ nm; $\epsilon= 1,25 \times 10^3$ L mol⁻¹), característica de TCML. Essas bandas diminuem de intensidade com o tempo, sendo que λ_1 desaparece, à medida que surge outra banda em 309 nm ($\epsilon= 1,25 \times 10^3$ L mol⁻¹). Isso é atribuído à aquação do DMSO ligado ao Ru(II), conforme representado pela equação a seguir. A presença de isosbético em 316 nm indica a coexistência de duas espécies, que podem ser bisDMSO e aquaDMSO, ratificando a substituição de ligantes representada pela equação 54.

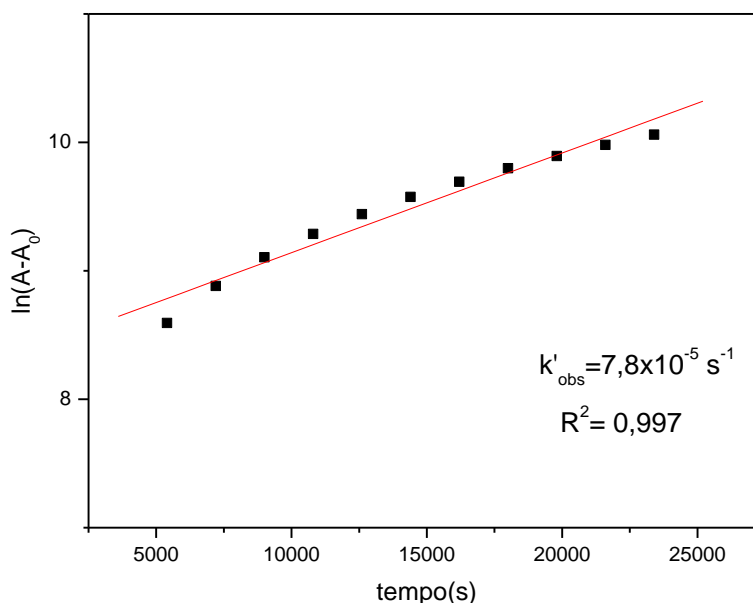


Equação 54

A figura 98 mostra a curva cinética para aquação do DMSO em *cis*-[Ru(dms_o)₂(Et-cyclen)]Cl₂ para o comprimento de onda $\lambda_1= 421$ nm. Através do

método gráfico, fazendo tratamento como reação de pseudo primeira ordem, foi possível determinar o valor da constante $k'_{\text{obs}}=7,8 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ (a 25°C)

Figura 98 - curva cinética para aquação do cloreto em *cis*-[Ru(dmso)₂(Et-cyclen)]Cl₂ para o comprimento de onda $\lambda_2= 548 \text{ nm}$, para reação de pseudo primeira ordem.



É importante ressaltar que as soluções em tampão BR ($\text{pH} > 7,0$), foram preparadas pouco antes da medida, visto que a cinética é rápida em pH maior do que 5, favorecendo a hidrólise básica (FERREIRA et al., 2002).

Experimentos complementares devem ser realizados, registrando as medidas cinéticas em tampão BR pH 1,0, 2,0 e 4,0 (ajustando o pH com HPF_6 ou NaOH , para não haver interferência do cloreto). E também medidas em HCl , variando a concentração de cloreto (4 concentrações diferentes: 0,1; 1,0; 3,0 e 6,0 mol L^{-1} para mesmo pH). Além disso, deve ser feito estudo variando a temperatura, para determinação dos parâmetros cinéticos de ativação.

Também foram realizados estudos de reatividade dos complexos contra o DNA, os quais se encontram apresentados no item Estudos De Interação Com DNA por Espectroscopia Eletrônica (neste trabalho).

4.5 ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM DNA POR ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA

O DNA é o alvo farmacológico de vários medicamentos que têm sido projetados para atuar em terapias clínicas, cujo mecanismo de ação baseia-se na modulação da expressão genética e/ou na interferência da replicação, regulando as funções celulares (BARRA e NETO, 2015). Isso é possível devido à capacidade dessa macromolécula estocar e transmitir a informação genética para as células, fornecendo instruções necessárias para o processo de divisão e replicação celular (HANNON, 2007; SIRAJUDDIN et al., 2013).

Devido ao interesse em projetar compostos que apresentem potencial aplicação biológica, por exemplo, na terapia do câncer, as interações de complexos com DNA têm sido amplamente estudadas. Isso porque, a variabilidade de estado de oxidação do centro metálico contribui para que os compostos de coordenação se liguem a alvos biológicos negativamente carregados (cargas reais ou densidade de carga), levando a alterações na estrutura do DNA e, conseqüentemente, inibem o crescimento ou causam apoptose celular. Porém, os fatores que determinam a natureza dessas interações (ligação química ou interação de Van der Waals), o mecanismo de formação (afinidade e seletividade/velocidade de formação) e a estrutura (geometria) do aduto formado ainda se encontram sob investigação (SIRAJUDDIN et al., 2013).

É possível verificar se determinado complexo interage com o DNA e propor o modo de interação através de titulação espectrofotométrica na região do ultravioleta e visível, monitorando-se as alterações espectrais na banda de absorção do DNA (banda intensa em 260 nm) e/ou nas bandas associadas a transições eletrônicas envolvendo o complexo. Isso é possível, já que interações via intercalação provocam hipocromismo (diminuição da absorbância) e batocromismo (deslocamento para maior comprimento de onda/ menor energia), enquanto que ligações químicas (iônica e covalente) apresentam hipercromismo (aumento da absorbância) (SIRAJUDDIN et al., 2013; REHMAN et al., 2015). As características estruturais e eletrônicas dos ligantes presentes na esfera de coordenação do complexo, bem como a sua labilidade, são determinantes no tipo de interação observada. Assim, ligantes planares rígidos ricos em elétrons π

favorecem a intercalação (devido a diminuição da energia da transição $\pi-\pi^*$), ao passo que complexos formados por ligantes que não possuem essas características, tal como a cisplatina e seu análogo carboplatina (substituição dos cloretos por carboxilato), interagem com o DNA estabelecendo ligações químicas, que nos exemplos citados apresentam grande contribuição do caráter covalente, inibindo a transcrição e replicação do DNA e induzindo à morte celular (SIRAJUDDIN et al., 2013).

Os espectros obtidos após adições sucessivas de alíquotas fixas de DNA à solução de cada um dos compostos, onde são ilustradas as alterações observadas nas bandas dos complexos na presença de DNA, como indicativo desta interação, estão apresentados a seguir.

Figura 99 – (A) Espectro eletrônico do complexo *trans*-[CoCl₂(cyclam)]⁺ (complexo 1) na ausência ($C=4,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹) e na presença de quantidades equivalentes de DNA ($C=8,9 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹), em tampão tris-HCl/NaCl (pH=7,37). Adições sucessivas (11) de 0,08mL de DNA. (B) Ampliado de 650-800 nm.

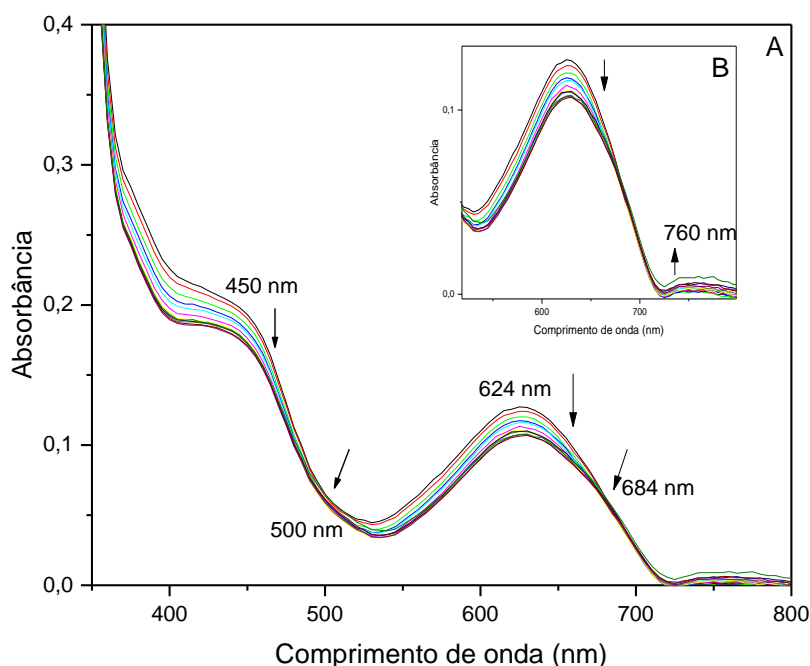


Figura 100 - Espectro eletrônico do complexo *trans*-[CoCl₂(cyclam)]⁺ (complexo 1) na ausência ($C=4,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) e após a adição de 2,88 mL de DNA ($C= 8,9 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), em tampão tris-HCl/NaCl (pH=7,37).

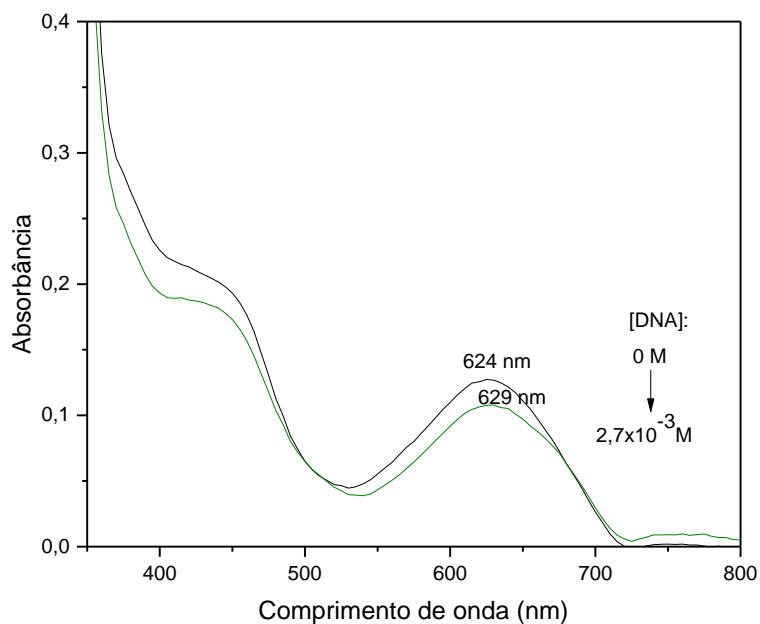


Figura 101 - Espectro eletrônico do complexo *cis*-[CoCl₂(cyclen)]⁺ (complexo 2) na ausência ($C=5,6 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) e na presença de quantidades equivalentes DNA ($C= 1,9 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$), em tampão tris-HCl/NaCl (pH=7,37). Adições sucessivas de 0,05mL (5 adições) e 0,08mL (5 adições).

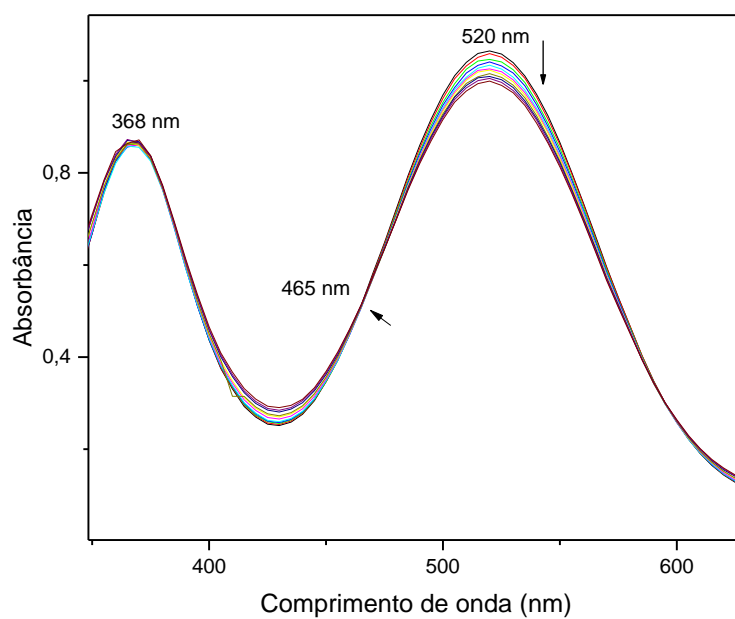


Figura 102 - Espectro eletrônico do complexo *cis*-[CoCl₂(cyclen)]⁺ (complexo 2) na ausência ($C=5,6 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) e após a adição de 2,65 mL de DNA ($C= 1,9 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$), em tampão tris-HCl/NaCl (pH=7,37).

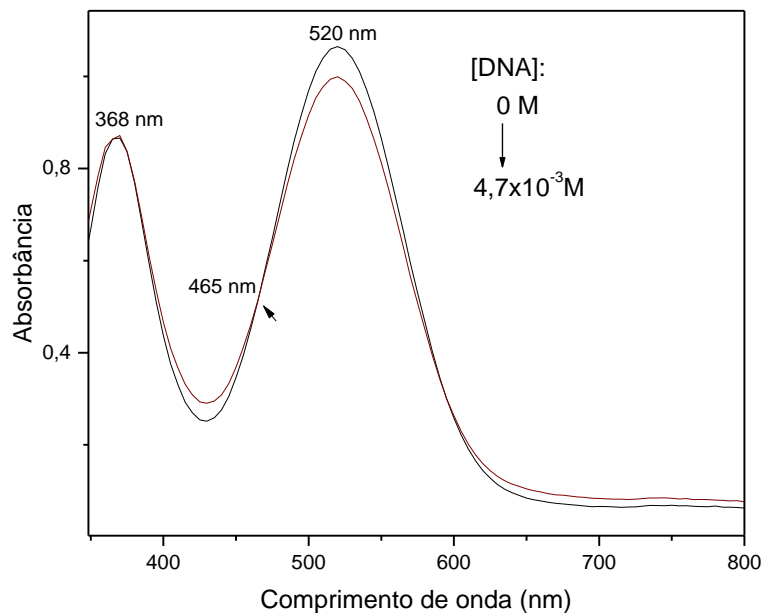


Figura 103 - Espectro eletrônico do complexo *cis*-[RuCl₂(cyclen)]⁺ (complexo 3) na ausência ($C=2,3 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) e na presença de quantidades equivalentes DNA ($C= 1,9 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$), em tampão tris-HCl/NaCl (pH=7,37). Adições sucessivas de 0,08mL (28 adições).

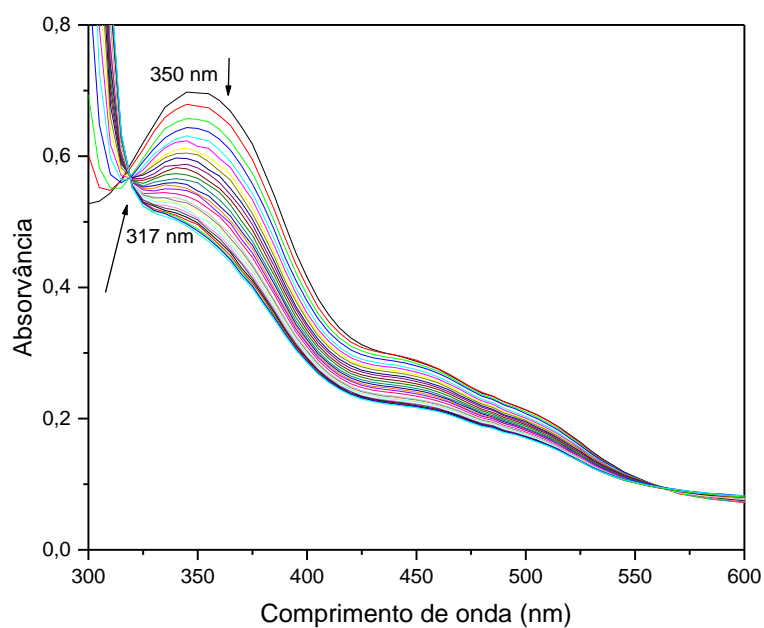


Figura 104 - Espectro eletrônico do complexo *cis*-[RuCl₂(cyclen)]⁺ (complexo 3) na ausência ($C=2,3 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) e após a adição de 4,24 mL de DNA ($C= 1,9 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$), em tampão tris-HCl/NaCl (pH=7,37).

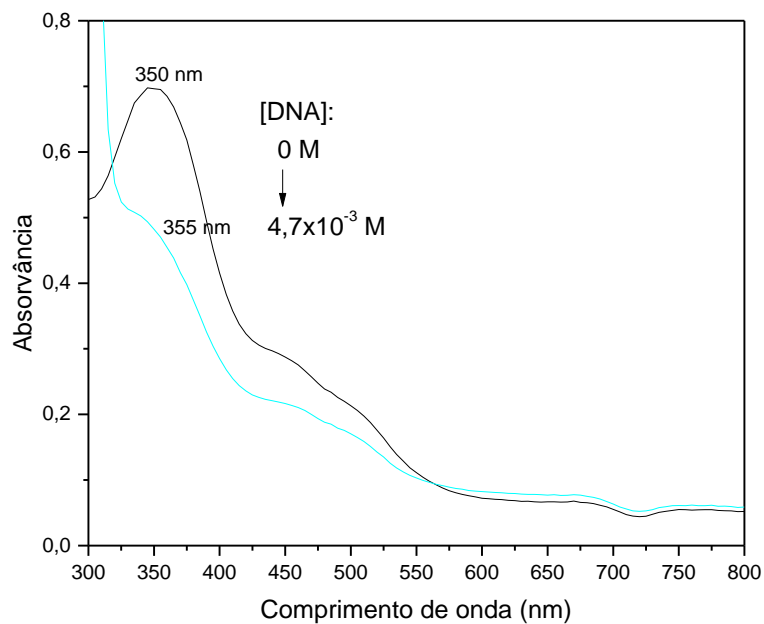


Figura 105 - Espectro eletrônico do complexo *cis*-[RuCl₂(cyclam)]⁺ (complexo 4) na ausência ($C=8,9 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) e na presença de quantidades equivalentes DNA ($C= 3,1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), em tampão tris-HCl/NaCl (pH=7,37). Adições sucessivas de 0,03mL (5), 0,05mL (4) e 0,08mL (10 adições).

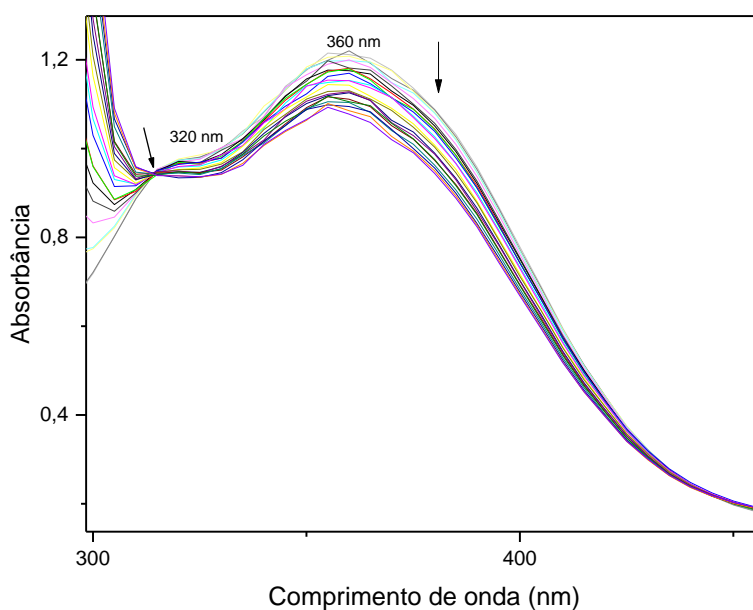
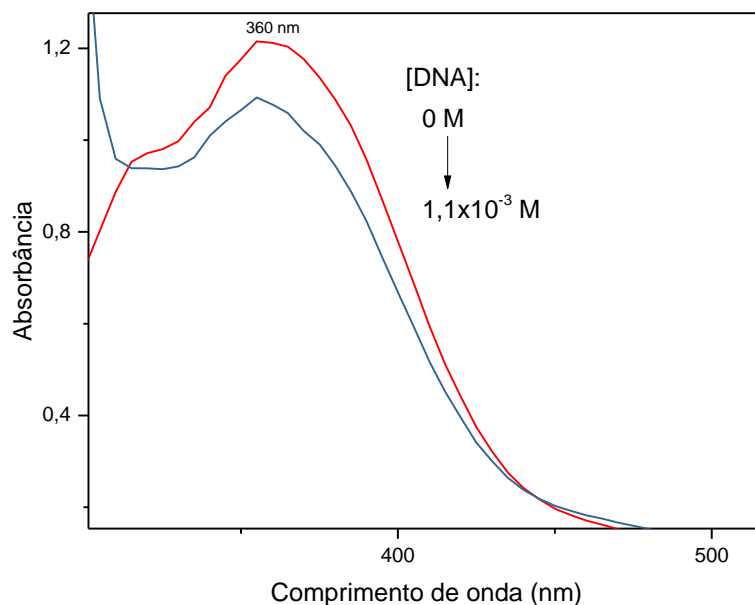
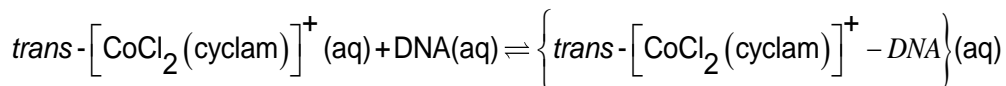


Figura 106 - Espectro eletrônico do complexo *cis*-[RuCl₂(cyclam)]⁺ (complexo 4) na ausência ($C=8,9 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹) e após a adição de 3,15 mL de DNA ($C= 3,1 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹), em tampão tris-HCl/NaCl (pH=7,37).

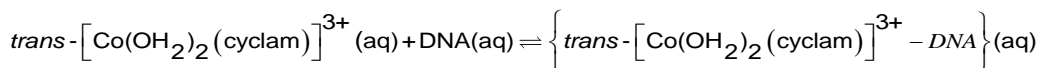


Para o complexo *trans*-[CoCl₂(cyclam)]⁺, observa-se uma banda em 450 nm e outra, mais larga, em 624 nm (figura 99). É possível verificar uma diminuição do valor da absorvância dos comprimentos de onda máximos à medida que quantidades de DNA foram adicionadas (hipocromismo). Além disso, há um pequeno deslocamento da banda de 624 para 629 nm (menor energia) à medida que volumes fixos de DNA foram adicionados, o que pode ser observado melhor na figura 100.

A presença de dois isobésticos, em 500 nm e 684 nm, indicando o equilíbrio entre quatro espécies químicas: *trans*-[CoCl₂(cyclam)]⁺, *trans*-[Co(OH₂)₂(cyclam)]³⁺, e os dois adutos com DNA, cujo equilíbrio é representado pelas equações 55 e 56, respectivamente. Também é verificado que, com a adição sucessiva de DNA as bandas em 450 e 624 nm vão diminuindo, ao passo que uma nova banda surge em aproximadamente 760 nm. Essa nova banda pode ser atribuída à formação do aduto metal-DNA, conforme representado pela equação 56.

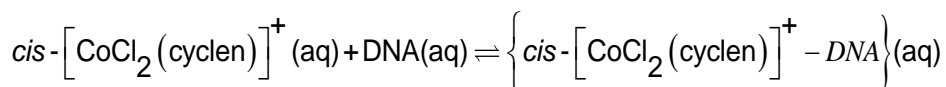


Equação 55



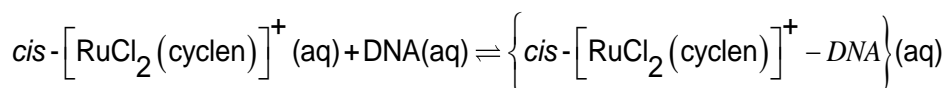
Equação 56

Para o complexo $cis-[CoCl_2(cyclen)]^+$, que apresenta bandas intensas em 368 e 520 nm (figura 101), também foi observado diminuição do valor da absorbância (hipocromismo) no comprimento de onda máximo (520 nm), à medida que quantidades de DNA foram adicionadas, sem deslocamento do comprimento de onda (figura 102). Também é verificada a presença de isobéstico em 465 nm, indicando a presença de pelo menos duas espécies químicas, $cis-[CoCl_2(cyclen)]^+$ e o aduto com DNA, como resultado da interação entre o complexo e o DNA, sem formação de subproduto, conforme representado pela equação 57.



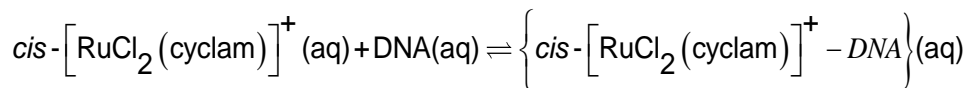
Equação 57

O complexo $cis-[RuCl_2(cyclen)]^+$ apresenta banda em 350 nm (figura 103), sendo observado decréscimo do valor da absorbância com a adição sucessiva de DNA à solução do complexo. Além disso, foi observado deslocamento do comprimento de onda máximo de 350 nm para 355 nm (figura 104). O isobéstico em 317 nm indica presença de duas espécies químicas em equilíbrio, conforme representado pela equação 58.



Equação 58

No espectro eletrônico do complexo $cis-[RuCl_2(cyclam)]^+$ (figura 105), antes e após a titulação com DNA, é observada banda intensa em 360 nm, com decréscimo da absorbância com a titulação, e sem deslocamento da banda (figuras 104 e 106). O isobéstico em 320 nm indica o equilíbrio entre duas espécies químicas, conforme representado pela equação 59.



Equação 59

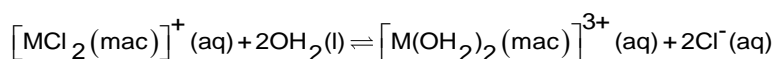
A tabela 26 a seguir resume os resultados obtidos da titulação espectrofotométrica dos complexos com solução de DNA.

Tabela 26 - Dados obtidos na titulação espectrofotométrica de complexos de Co e Ru com solução de DNA.

Complexo	λ máximo (nm)		Isosbéticos (nm)	Δλ máximo (nm)	% hipocromismo
	Complexo livre	Complexo-DNA			
1	450 e 624	450; 629 e 760	500 e 684	5	16,0
2	368 e 520	368 e 520	465	0	5,7
3	350	355	317	5	30,8
4	360	360	320	0	10,8

De acordo com os resultados apresentados, a adição sucessiva de solução de DNA à solução dos complexos provocou alteração nos espectros de todos os compostos, sendo observado hipocromismo (para todos os complexos) e batocromismo (para os complexos 1 e 3), característico de interação com DNA via intercalação. Pelas características dos ligantes, esperava-se que eles interagissem com o DNA através de ligações químicas, através de mecanismo semelhante à interação da cisplatina com o DNA (PAGES et al., 2015). Porém, os resultados obtidos divergem dos resultados esperados para interação complexo-DNA cujo mecanismo envolve formação de ligação química (no caso da ligação cisplatina, ligação covalente). Isso pode estar relacionado à natureza dos ligantes que compõem a esfera de coordenação dos complexos, uma vez que a labilidade deles influencia não apenas a capacidade de o complexo atingir o alvo farmacológico, mas também a tendência na formação da ligação covalente com o DNA (BARRA e NETO, 2015). Visto que todos os experimentos foram realizados utilizando-se os cloro-complexos, e não os respectivos aquacomplexos, sendo o cloreto menos lábil que a água (FERREIRA et al., 2002; BASALLOTE et al., 2014), pode-se inferir que a saída dos cloretos não é rápida o suficiente para viabilizar a

formação de ligação química entre o complexo e o DNA (dados de $k_{\text{aquação}}$ obtidos para a aquação do primeiro cloreto em complexos $[\text{MCl}_2(\text{mac})]^+$, a 25°C, pH = 4,4 são: $1,1 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ (Co com cyclam), $3,6 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ (Ru com cyclen) e $2,4 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ (Ru com cyclam)) (TOBE, 1968; CEZAR, 2018). Além disso, os experimentos foram conduzidos em tampão tris-HCl/NaCl (pH=7,37). Ou seja, os ensaios foram realizados na presença de cloreto, contribuindo para deslocar o equilíbrio na formação do diclorocomplexo (em relação ao diaquacomplexo ou aquaclorocomplexo), vide equação 60, e, conseqüentemente, para inibir a interação dos complexos via ligação química. Em contrapartida, as alterações observadas nos espectros dos complexos após a adição sucessiva de DNA são indício da interação deles com o DNA, cujos resultados são consistentes com interação via intercalação ou interação de Van der Waals.



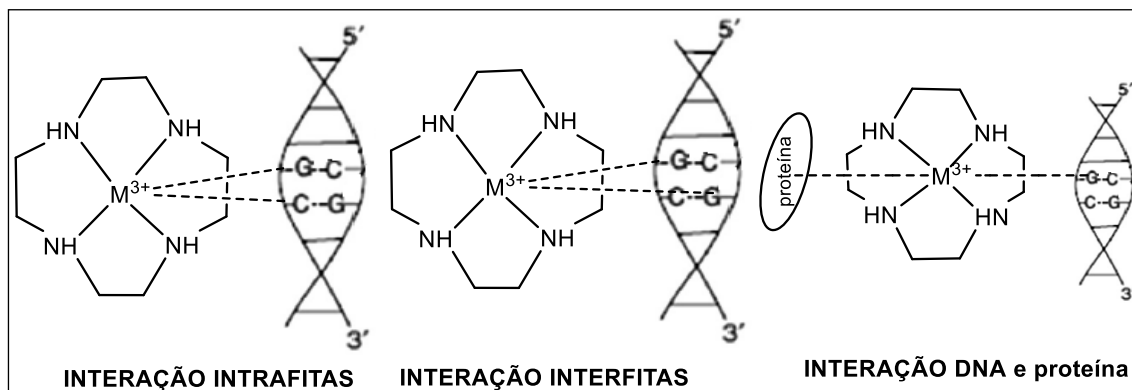
Equação 60

Uma estratégia para verificar se os referidos complexos podem formar ligações com átomos de oxigênio ou nitrogênio dos grupos fosfato e bases nitrogenadas do DNA é isolar os respectivos aquacomplexos e realizar os experimentos com o objetivo de identificar o comprimento de onda máximo associado à formação do aduto (complexo-DNA). Uma vez que no meio fisiológico há presença de cloreto, o tampão tris pode ser utilizado a fim de reproduzir as mesmas condições do organismo.

Visto que Co(III) (configuração eletrônica de valência $3d^6$) possui maior razão carga/raio iônico que Co(II) ($3d^7$), idem Ru(III) ($4d^5$) comparado com Ru(II) ($4d^6$), pela teoria de ácidos e bases duros e moles de Pearson, complexos de Co(III) e Ru(III) tendem a se ligar ao DNA através do átomo de oxigênio (configuração eletrônica: $[\text{He}]2s^22p^4$) que, por sua vez, apresenta maior razão carga/raio atômico que o nitrogênio (configuração eletrônica: $[\text{He}]2s^22p^3$), quando comparado com complexos análogos de Co(II) e Ru(II), respectivamente.

A interação complexo-DNA pode se dar entre nucleobases de fitas de DNA distintas (interfitas), com nucleobases de uma mesma fita de DNA (intrafitas) ou com DNA e proteína, conforme representado pela figura 107 (PINTO e LIPPARD, 1985)

Figura 107 - Representação da interação dos complexos com o DNA, via ligações covalentes.



Fonte: PINTO e LIPPARD, 1985 (adaptado).

É importante destacar que não é feita uma correção da diluição após cada adição de DNA e, portanto, a absorvância medida para o novo complexo formado não considera este efeito, podendo implicar numa diminuição da absorvância e deslocamento das bandas. Assim, o batocromismo máximo de 5 nm verificado para os complexos 1 e 3 pode ser atribuído a um efeito da diluição, visto que essa alteração não é significativa e não foi possível observar o comprimento de onda máximo associado às transições eletrônicas do aduto.

Porém, o efeito da intercalação contribui para diminuição mais acentuada da absorvância, o que é indício da interação dos complexos com DNA.

A partir do tratamento dos dados apresentados, baseado na variação da absorvância após as adições sucessivas de DNA, foi possível traçar o gráfico de $A_0/(A-A_0) \times 1/[DNA]$ (figuras 108 a 111, a seguir), utilizando-se o método de Benesi-Hildebrand (equação 61), e determinar a constante de associação (também chamada constante de ligação intrínseca) do aduto formado. Essa constante estima a intensidade da interação entre o complexo e o DNA (SIRAJUDDIN et al., 2013).

$$\frac{A_0}{A - A_0} = \frac{\varepsilon_G}{\varepsilon_{H-G} - \varepsilon_G} + \frac{\varepsilon_G}{\varepsilon_{H-G} - \varepsilon_G} \times \frac{1}{K[DNA]}$$

Equação 61

Onde K é a constante de associação/ligação, A_0 e A são as absorvâncias do complexo livre e do aduto (complexo ligado ao DNA), respectivamente, e ε_G e ε_H são os coeficientes de absorvância molar do complexo e do aduto,

respectivamente. A constante de associação K pode ser obtida através do coeficiente angular da reta do gráfico $A_0/(A-A_0) \times 1/[DNA]$, onde $1/K = \text{coeficiente angular}$.

Figura 108 - Gráfico de $A_0/(A-A_0) \times 1/[DNA]$ associado a interação do complexo *trans*- $[\text{CoCl}_2(\text{cyclam})]^+$ com DNA . ($\lambda = 624 \text{ nm}$).

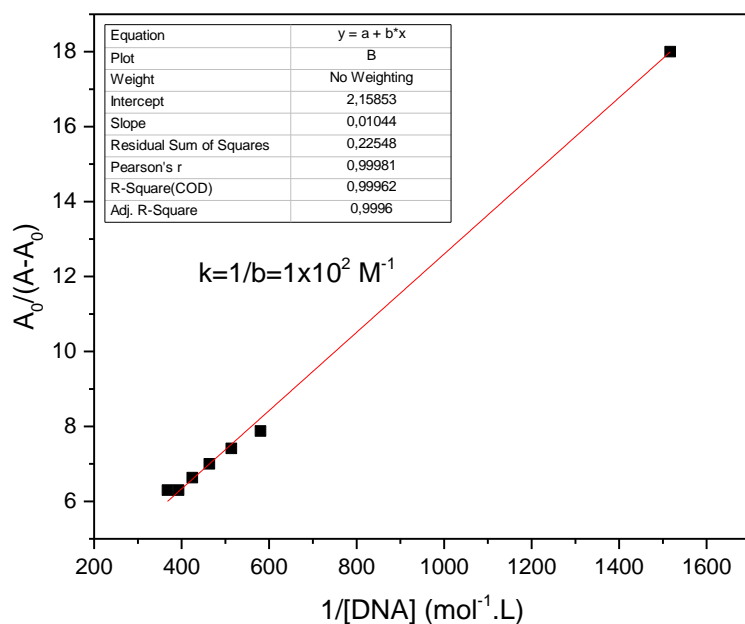


Figura 109 - Gráfico de $A_0/(A-A_0) \times 1/[DNA]$ associado a interação do complexo *cis*- $[\text{CoCl}_2(\text{cyclen})]^+$ com DNA . ($\lambda = 520 \text{ nm}$).

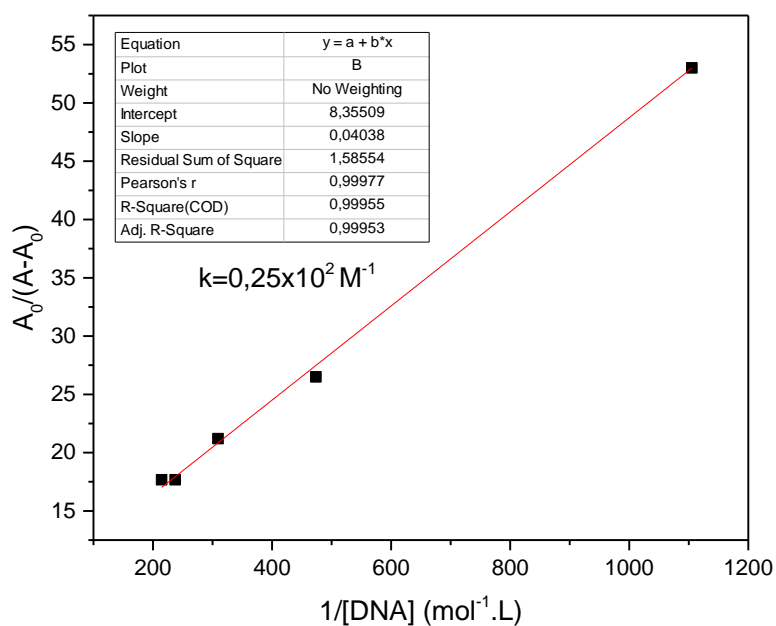


Figura 110 - Gráfico de $A_0/(A-A_0) \times 1/[\text{DNA}]$ associado a interação do complexo *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{cyclen})]^+$ com DNA. ($\lambda = 350 \text{ nm}$).

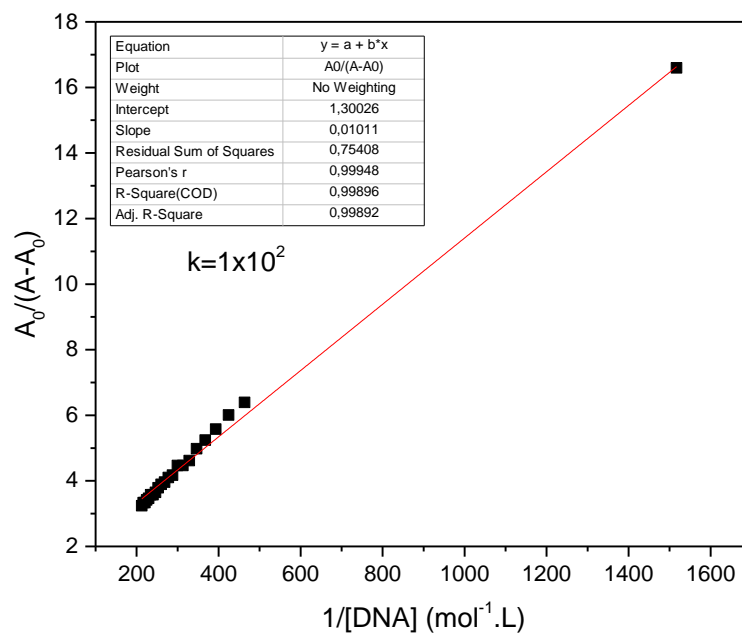
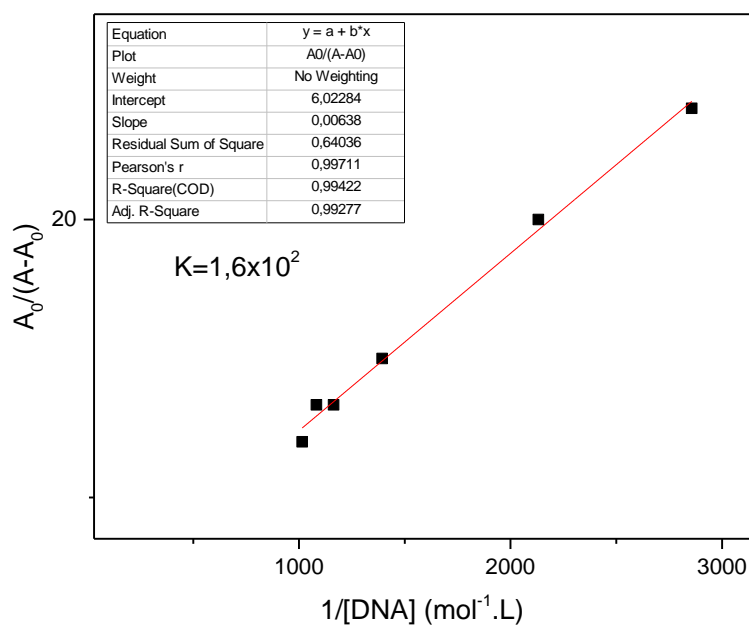


Figura 111 - Gráfico de $A_0/(A-A_0) \times 1/[\text{DNA}]$ associado a interação do complexo *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{cyclam})]^+$ com DNA. ($\lambda = 360 \text{ nm}$).



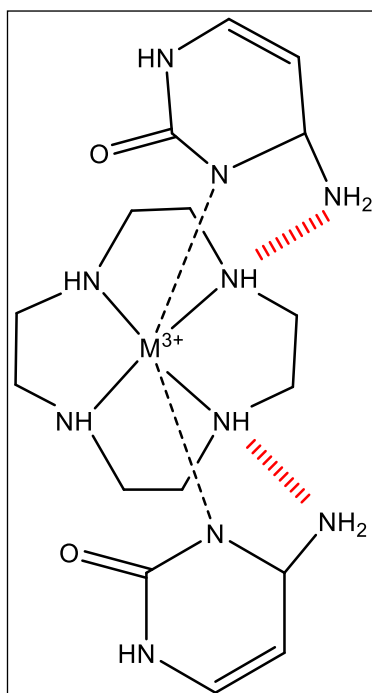
A tabela 27 apresenta os valores de constante de associação determinados para cada complexo.

Tabela 27 - Constantes de associação dos compostos formados (complexo-DNA) determinadas a partir do método de Benesi-Hildebrand.

Complexo	K (mol ⁻¹ .L)	R ²
<i>trans</i> - [CoCl ₂ (cyclam)] ⁺	1,0x10 ²	0,99962
<i>cis</i> - [CoCl ₂ (cyclen)] ⁺	2,5x10 ⁻¹	0,99955
<i>cis</i> - [RuCl ₂ (cyclen)] ⁺	1,0x10 ²	0,99896
<i>cis</i> - [RuCl ₂ (cyclam)] ⁺	1,6x10 ²	0,99422

Pode-se observar que o complexo 2 interage com o DNA em uma extensão menor, comparado com os demais complexos estudados. Uma possível explicação está associada a fatores estéricos e possibilidade de estabelecimento de ligação de hidrogênio entre o complexo e o DNA, contribuindo para interferir na estabilidade da ligação metal-DNA. Assim, pode-se esperar que no complexo de Co com configuração *cis*, os hidrogênios do cyclen interagem, via ligação de hidrogênio, com os átomos de oxigênio/nitrogênio das nucleobases do DNA, e o resultado dessa interação é um aumento das forças repulsivas, quando comparado a uma situação em que a interação ocorre com o análogo *trans* e/ou com o complexo cujo macrociclo é cyclam (vide figura 112). Como consequência, a reatividade frente ao DNA do complexo *trans* (ou complexos cujo macrociclo empregado é cyclam) deve ser maior que a do *cis*, conforme observado nos ensaios realizados (BARRA e NETO, 2015).

Figura 112 - Representação da interação de hidrogênio em sistemas complexo-nucleobase (citosina), para complexo com cyclen co-ligante.



Autoria própria.

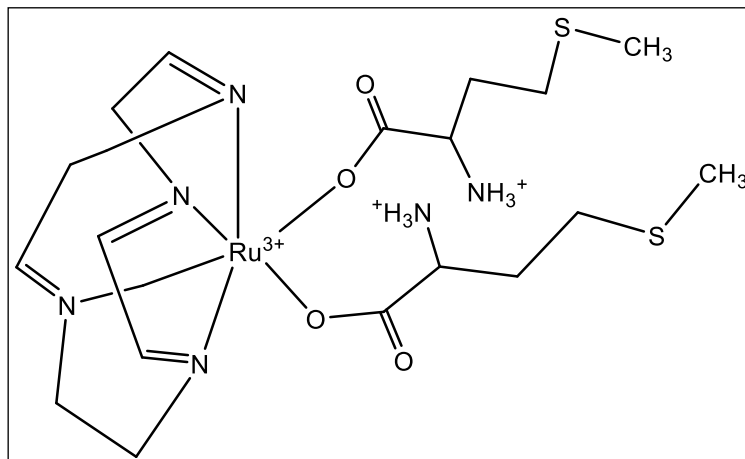
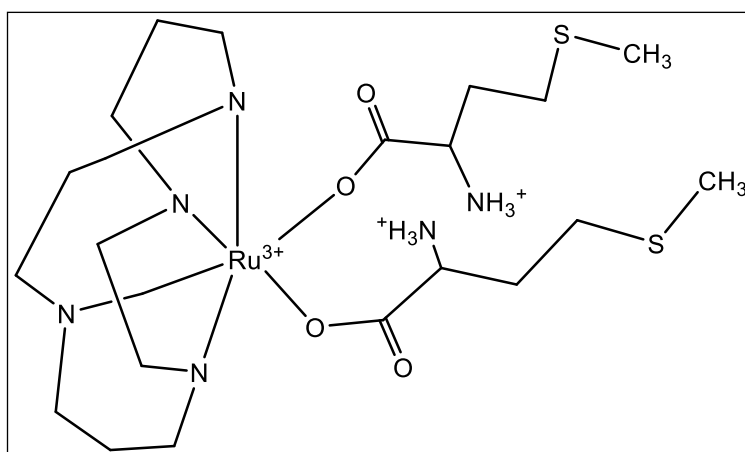
As alterações espectrais observadas nos experimentos e os valores de constantes de associação determinados são consistentes com a interação dos complexos ao DNA, predominantemente por interações de Van der Waals, uma vez que não foi observado o comprimento de onda máximo associado à formação do aduto. Para tanto, os próximos ensaios devem ser conduzidos partindo-se dos respectivos aquacomplexos, a fim de observar os efeitos da reação de substituição de ligantes (água por DNA), através da titulação espectrofotométrica.

A principal vantagem de compostos que interagem de modo covalente com o DNA é a alta estabilidade da ligação química formada, refletindo em valores de K com maior ordem de grandeza quando comparado a esses valores para interação não covalentes. Essa maior estabilidade é consistente com a alteração do ligante coordenado ao centro metálico. A troca de um ligante Cl^- por um aminoácido da molécula do DNA, coordenado via átomo de oxigênio ou nitrogênio, é termodinamicamente favorecida, visto a maior relação carga/distância do oxigênio quando comparado ao cloro, e assim, o primeiro estabelece uma ligação mais forte com o M(III) , liberando maior energia na formação dessa ligação. Cineticamente o processo é mais favorecido partindo-se dos respectivos aquacomplexos, o que é verificado pelos dados obtidos e estudos de reatividade

de complexos análogos em meio aquoso (FERREIRA et al, 2002). Além disso, os adutos formados podem causar distorção irreversível na estrutura do DNA (transcrição e replicação) e desnaturar complexos de proteínas (SIRAJUDDIN et al., 2013).

Diante dos dados apresentados, as variações nos espectros eletrônicos dos complexos na presença de DNA, resultando em hipocromismo das bandas, são suficientes para sugerir que os referidos complexos interagem com o DNA. Além disso, a obtenção e caracterização dos complexos de Co e Ru com aminoácido, bem como os dados de reatividade do complexo trans-[Co(OH₂)₂(cyclam)]³⁺ contra metionina, são um indício de que o complexo trans-[CoCl₂(cyclam)]Cl e complexos análogos podem interagir com o DNA via ligação química.

5 APÊNDICE

Figura 113 – Estrutura proposta para *cis*-[Ru^{III}(Met)₂(im-cyclen)](PF₆).Figura 114 – Estrutura proposta para *cis*-[Ru^{III}(Met)₂(cyclam)](PF₆).

6 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos no trabalho de Doutorado, pode-se inferir que:

O trabalho de doutorado desenvolvido consistiu na síntese, caracterização e estudos de reatividade química, eletroquímica e de interação com DNA dos complexos *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl, *cis*-[CoCl₂(cyclen)]Cl, *cis*-[RuCl₂(cyclam)]Cl, *cis*-[RuCl₂(cyclen)]Cl, bem como de complexos inéditos.

Foram sintetizados os complexos inéditos: *cis*-[Ru(dms_o)₂(Et-cyclen)]²⁺, *trans*-[Co(Met)(OH₂)(cyclam)]²⁺, *cis*-[Co(Met)₂(cyclen)]⁺, *cis*-[Ru(Met)₂(imcyclen)]⁺, *cis*-[Ru(Met)₂(cyclam)]⁺, *cis*-[Ru(NO)(Met)(cyclen)]²⁺ e *trans*-[Ru(NO)(Met)(cyclen)]²⁺.

Os estudos de interação dos clorido complexos Co e Ru com DNA, foram suficientes para sugerir que os referidos complexos interagem com o DNA. Além disso, a obtenção e caracterização dos complexos de M(III) com aminoácido, bem como os dados de reatividade do complexo *trans*-[Co(OH₂)₂(cyclam)]³⁺ contra metionina, são um indício de que o complexo *trans*-[CoCl₂(cyclam)]Cl e complexos análogos podem interagir com o DNA via ligação química.

Estes estudos de reatividade são muito relevantes para o entendimento da coordenação do aminoácido ao centro metálico, bem como da interação entre os complexos e o DNA *in vivo*, avaliando, assim, a potencialidade dos referidos complexos atuarem como fármacos.

Embora experimentos de análise elementar e de RMN bidimensionais sejam necessários para uma atribuição mais detalhada, os dados dos espectros de RMN ¹H unidimensionais dos complexos inéditos diamagnéticos contribuíram para ratificar a formulação proposta para os referidos complexos. Além disso, foi possível ter indícios da isomerização de *cis/trans* na síntese de [Ru(NO)(Met)(cyclam)] e da aquação de DMSO em *cis*-[Ru(dms_o)₂(R-cyclen)]Cl₂.

Baseado no exposto, as análises espectroscópicas e eletroanalíticas, em conjunto com os estudos de reatividade, permitiram propor formulações para os complexos inéditos sintetizados, bem como ter indícios da interação dos complexos com metionina e DNA.

PROPOSTAS FUTURAS

Ensaio de reatividade complementares registrando as medidas cinéticas em diferentes pH's (ajustando o pH com HPF_6 ou NaOH , para não haver interferência do cloreto) são necessários para avaliar de modo mais criterioso a ocorrência de reações paralelas envolvendo os complexos sintetizados meio aquoso. Para tanto, também devem ser feitas medidas em HCl , variando a concentração de cloreto, e em diferentes temperaturas, para determinação dos parâmetros cinéticos de ativação.

Devido às limitações de solubilidade da metionina em meio aquoso, os próximos experimentos de reatividade devem ser conduzidos mantendo-se em excesso a concentração do complexo e variando a concentração de metionina, de modo a trabalhar em condições de pseudo primeira ordem, observando o efeito dessa variação no valor da constante de velocidade.

Além disso, experimentos que foquem na liberação eletroquímica e fotoquímica, tanto de metionina como de óxido nítrico, pelos nitrosilo complexos, devem ser realizados.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, M. A. P. **Complexos de rutênio contendo aminoácidos, com propriedades citotóxicas em células tumorais**. 2009. 151 f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2009.
- AMABIS, J. M.; MARTHO, G. R. **Fundamentos da biologia moderna**. São Paulo: Moderna, 2006.
- ASSEFA, Z., & STANBURY, D. M. Oxidation of Coordinated Ammonia to Nitrosyl in the Reaction of Aqueous Chlorine with *cis*-[Ru(bpy)₂(NH₃)₂]²⁺. **Journal of the American Chemical Society**, v. 119, n.3, p. 521–530, 1997.
- BAJAJ, H. C.; ELDIK, R. Kinetics and mechanism of the ligand substitution reactions of ethylenediaminetetraacetate complexes of ruthenium(III) in aqueous solution. **Inorg. Chem.**, v. 27, n. 22, 4052-4055, 1988.
- BANZIGER, S. D. et al. Synthetic and structural studies of mono-acetylide and unsymmetric bis-acetylide complexes based on Co^{III}-cyclam. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 1, n.6, p. 799-800, 2015.
- BARBOSA, G. A. et al. Antibacterial activity of DPEphos-containing ruthenium-nitrosyl complexes NO-d) HOMO (d, Cl). **Inorganic Chemistry Communications**, v. 90, p. 108-111, 2018.
- BARD, A. J.; FAULKNER, L. R. **Electrochemical Methods**. Fundamentals Applications. John Wiley & Sons, INC., 2nd. ed. Department of Chemistry and Biochemistry University of Texas at Austin, 2001.
- BARRA, C. V.; NETTO, A. V. G. Interações entre complexos antitumorais e o DNA e suas ferramentas de análise: um enfoque nos metalo-intercaladores. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 6, p. 1998–2016, 2015.
- BARRETO, R. D. L. et al. Óxido nítrico: propriedades e potenciais usos terapêuticos. **Química Nova**, v. 28, n. 6, p. 1046–1054, 2005.
- BASALLOTE, M. G. et al. The role of hydroxo-bridged dinuclear species and the influence of “innocent” buffers in the reactivity of *cis*-[CoIII(cyclen)(H₂O)₂]³⁺ and [CoIII(tren)(H₂O)₂]³⁺ complexes with biologically relevant ligands at physiological pH. **Dalton Trans**, v. 43, p. 11048, 2014.
- BASOLO, F.; JOHNSON, R. **Química de los compuestos de coordinación**. Barcelona: Editorial Reverté, 1976.
- BAYSAL, A. et al. Synthesis and structural characterization of a novel seven-coordinate cobalt (II) complex: 2,9-Bis(ethanolamine)-1,10-phenanthrolinecobalt (II) chloride. **Inorganica Chimica Acta**, v. 371, n. 1, p. 107–110, 2011.

BERBEN, L.A. et al. Angle-Dependent Electronic Effects in 4,4'-Bipyridine-Bridged Ru₃ Triangle and Ru₄ Square Complexes. **Inorg. Chem.**, n. 45, p. 6378-6386, Universidade da Califórnia, 2006.

BOUNSALL, E. J., & KOPRICH, S. R. Synthesis and characterization of cyclam complexes of rhodium(III). **Canadian Journal of Chemistry**, v. 48, n. 10, p. 1481–1491, 1970.

BROWN, T. L. et al. **Química, a ciência central**. 9. ed. São Paulo: Pearson, 2007. p. 199.

BUCKINGHAM, D. A. et al. The stereochemistry of Co(III)-amine complexes. The use of nOe and COSY ¹H NMR spectroscopy to determine structure in solution. **Inorganica Chimica Acta**, v. 240, p. 125-134, 1995.

CARAMORI, G. F. et al. Ruthenium nitrosyl complexes containing pyridine-functionalized carbenes e A theoretical insight. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 799–800, p. 54–60, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jorganchem.2015.08.018>>. Acesso em: 04. 01. 2021.

CASTILLO-BLUM, S. E.; SOSA-TORRES, M. E. A new isomer of the cis-[Co(cyclen)Cl₂]⁺ cation (cyclen = 1,4,7,10-tetraazacyclododecane). **Polyhedron**, v. 14, n. 2, p. 223–229, 1995.

CEZAR, J. G. **Síntese, caracterização e reatividade de nitrosilo complexos de rutênio com ligante diflunisal**. 2015. 113 f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2015.

CEZAR, J. G. et al. Kinetic and thermodynamic studies of aquation reactions in [RuL₂(mac)]^{q+} complexes: [mac = 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane (cyclam) or 1,4,7,10-tetraazacyclododecane (cyclen)]; and L = Cl⁻, OH⁻, OH₂]. **Transition Metal Chemistry**, v. 44, p. 253–261, 2018. <<https://doi.org/10.1007/s11243-018-0289-2>> Acesso em: 04. 01. 2021.

CHAN, H. L. et al. Syntheses of ruthenium (II) quinonediimine complexes of cyclam and characterization of their DNA-binding activities and cytotoxicity. **Inorganic Chemistry**, v. 41, n. 12, p. 3161–3171, 2002.

CHANDEL, N. S. et al. Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 95, n. 20, p. 11715–20, 1998. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=21706&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 04. 01. 2021.

CHE, C. M.; POON, C. K. Redox Properties of Tetraaza-Macrocycles of Iron, Ruthenium and Osmium. **Pure and Applied Chemistry**, v. 60, p. 495-500, 1988.

CHE, C. M. et al. Cis ruthenium complexes of 1,4,8,11- tetraazacyclotetradecane (cyclam): Crystal and molecular structure of cis-[Ru(cyclam)Cl₂]Cl. **Inorg. Chem.**, 24, 1359, 1985.

CHRISTEN, J.J. et al. Synthesis and Ion Binding of Synthetic Multidentate Macrocyclic-Compounds. **Chemical Reviews**, 74(3), 351-384, 1974.

CLARKE, M. J. Ruthenium chemistry pertaining to the design of anticancer agents, in ruthenium and other non-platinum metal complexes in cancer chemotherapy, **Progress in Clinical Biochemistry and Medicine**, v. 10, p. 25–39, 1989.

CLARKE, M. J. Ruthenium metallopharmaceuticals. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 236, 209-233, 2003.

COLLMAK, J. P.; SCHNEIDER, P. W. Complexes of Cobalt (III) with a Cyclic Tetradentate Secondary Amine. **Inorganic Chemistry**, v. 4, n. 8, p. 1102–1108, 1966.

COTTON, F. A.; WILKINSON, G. **Advanced inorganic chemistry**. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1972.

DA SILVA, C. M. **Síntese e caracterização de complexos metálicos baseados em cobre-aminoácidos para avaliação da atividade larvívica em aedes aegypti (diptera: culicidae)**. 2014. 57 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Química, Universidade Federal da Grande Dourados, São Paulo, 2014.

DE ALMEIDA, V. L. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: Uma introdução. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 118–129, 2005.

DE LIMA, R. G. **Reatividade química e fotoquímica de complexos nitrosilos de Rutênio do tipo [Ru(terpy)L(NO)]ⁿ⁺**. 2006. 256 f. Tese (Doutorado) – Instituto de Química; Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, 2006.

DELEHANTY, J. B. et al. Antiviral properties of cobalt (III)-complexes. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 2, p. 830–837, 2008.

DIAMANTIS, A.A.; DUBRAWSKI, J. V. Preparation and structure of Ethylenediaminetetraacetate Complexes for Ruthenium (II) with Dinitrogen, Carbon Monoxide, and other pi acceptor Ligands. **Inorganic Chemistry**, v. 20, n. 4, 1981.

DILIP, C.S. et al. **University of technology**, v. 19, p. 351-356, 2012.

DORO, F. G. et al. Cyclam k4 to k3 ligand denticity change upon mono-n-substitution with a carboxypropyl pendant arm in a ruthenium nitrosyl complex. **Inorganic Chemistry**, v. 47, n. 10, 2008.

DORO, F.G. et al. The versatile ruthenium (II/III) tetraazamacrocyclic complexes and their nitrosyl derivatives. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 306, p. 652–677, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2015.03.021>>. Acesso em: 04. 04. 2018.

DOS SANTOS, E. R. et al. Antitumor and anti-Mycobacterium tuberculosis agents based on cationic ruthenium complexes with amino acids. **Inorganica Chimica Acta**, v. 463, p. 1–6, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ica.2017.04.012>>. Acesso em: 04. 04. 2018.

DOS SANTOS, E. R. et al. Antitumor and anti-Mycobacterium tuberculosis agents based on cationic ruthenium complexes with amino acids. **Inorganica Chimica Acta**, v. 463, p. 1–6, 2017.

DUSSE, L. M. S. et al. Nitric Oxide Revision. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 4, p. 343-350, 2003.

EVANS, I.P. et al. Dichlorotetrakis(Dimethyl Sulphoxide)Ruthenium (II) and Its Use as a Source Material for Some New Ruthenium (II) Complexes. **Journal of the Chemical Society-Dalton Transactions**, v. 2, 204-209, 1973.

FAN, W. et al. Regulatory effects of anesthetics on nitric oxide. **Life Sciences**, v. 151, p. 76–85, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2016.02.094>>. Acesso em: 09. 10. 2017.

FEI, B. L. et al. Two novel copper complexes of 2,2'-bipyridine: evaluation of the DNA binding and cytotoxic activity. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 125, p. 32–41, 2013.

FELDMAN, P. L.; GRIFFITH, O. W. The surprising life of nitric oxide. **C&N**, v. 20, p. 26-33, 1993.

FERREIRA, K. Q. **Síntese, Caracterização e Propriedades Químicas e Fotoquímicas de Nitrosilo Complexos de Rutênio com Ligantes Tetraazamacrocíclicos**. 2004. 169f. Tese (Doutorado) – Instituto de Química, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2004.

FERREIRA, K. Q. et al. Synthesis, characterization and kinetic studies of cis-[RuCl₂(cyclen)]⁺ complex. **Inorganica Chimica Acta**, 328, 147-151, 2002.

FERREIRA, K. Q. et al. Conformational isomers of *cis*-chloro(nitrosyl)(1,4,7,10-tetraazacyclododecene)ruthenium(II), *cis*-[Ru^{II}Cl(imcyclen)(NO⁺)]²⁺. Oxidation of the coordinated 1,4,7,10- tetraazacyclodecane (cyclen) ligand. **Inorganic Chemistry Communications**, 7, 204-208, 2004.

FERREIRA, K. Q. et al. Solvent Dependent Conformational Isomerism and Ligand Oxidation of Novel Ru(II) Cyclen Complexes. **Inorganic Chemistry Communication**, v. 44, 5544-5546, 2005.

FERREIRA, V. F. Alguns aspectos sobre a secagem dos principais solventes orgânicos. **Nota técnica**, Universidade Federal Fluminense, IQ, Departamento de Química Orgânica, 24210, RJ, 1992.

FLORENCE TIKUM, A. et al. Cytotoxic and anticancer properties of new ruthenium polypyridyl complexes with different lipophilicities. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 180, n. January, p. 204–210, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.01.003>>. Acesso em: 10. 05. 2019.

FORD, P. C., LORKOVIC, I. M. Mechanistic aspects of the reactions of nitric oxide with transition-metal complexes. **Chemical Reviews**, v. 102, n. 4, p. 993-1017, 2002.

FORD, P. C. et al. Synthesis and Properties of Pentaamminepyridinethenium(II) and Related Pentaammineruthenium Complexes of Aromatic Nitrogen Heterocycles. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 90, n. 1187, 1968.

FOXON, S. P. et al. Electrochemical and Photophysical Properties of DNA Metallo-intercalators containing the Ruthenium (II) Tris (1-pyrazolyl) methane Unit. **Inorganic Chemistry**, v. 46, n. 2, p. 409–416, 2007.

FRICKER, S. P. Ruthenium, Nitric Oxide and Disease a Novel Inorganic Chemistry Approach to Drug Design. **Platinum Metals Rev.**, 39, 4, 150-159, 1995.

FRIEDMAN, A. J. et al. Nitric Oxide Sustained release nitric oxide releasing nanoparticles: characterization of a novel delivery platform based on nitrite containing hydrogel / glass composites. **Nitric Oxide**, v. 19, p. 12–20, 2008. Disponível em: <doi:10.1016/j.niox.2008.04.003>. Acesso em: 07. 06. 2016.

FUKUTO, J. M.; CHO, J. M.; SWITZER, C. H. The chemical properties of nitric oxide and related nitrogen oxides. **Academic Press**, chapter 2, 23-40, 2000.

FURCHGOTT, R. T.; ZAWADZKI, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, 28: 373-6, 1980.

GARCÍA-ORTIZ, A.; SERRADOR, J. M. Nitric Oxide Signaling in T Cell-Mediated Immunity. **Trends in Molecular Medicine**, v. 24, n. 4, p. 412–427, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.02.002>. Acesso em: 10. 05. 2019.

GILEWSKA, A. et al. Synthesis, structure, DNA binding and anticancer activity of mixed ligand ruthenium (II) complex. **Journal of Molecular Structure**, v. 1155, p. 288–296, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.10.105>.

GOIS, R. G. S. **Nitrosilo complexo de rutênio com o ligante cyclam N-funcionalizado com grupo fluoróforo**: síntese, caracterização, reatividade e estudo de interação com alvos biológicos. 2018. 139 f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2018.

GORELSKY, S. I. et al. Electronic spectra of trans-[Ru(NH₃)₄(L)NO]^(3+/2+) complexes. **Inorganica Chimica Acta**, v. 300, p. 698-708, 2000.

HANNON, M. J.. Supramolecular DNA recognition. **Chem. Soc. Rev.**, v. 36, n. 2, p. 280–295, 2007.

HEINRICH, T. A. et al. A new nitrosyl ruthenium complex: synthesis, chemical characterization, in vitro and in vivo antitumor activities and probable mechanism of action. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 4, p. 3616-3622, 2001.

HONG, W. -X. et al. Comparative studies on DNA-binding and in vitro antitumor activity of enantiomeric ruthenium(II) complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 180, p. 54–60, 2018.

HOUSECROFT, C. E. and SHARPE, A. G. **Inorganic Chemistry**. 2. ed., v. 1, Pearson, p. 174, 2005.

HUHEEY, J. E. **Inorganic chemistry**: principles of structure and reactivity. 4. ed. São Paulo: Harper Collins College, 2006.

IGNARRO, L. J. Nitric Oxide Biology and Pathobiology. **Academic Press**, Los Angeles, 2000.

JAMES, B. R.; OCHIAI, E.; RAMPEL, G. L. Ruthenium (II) halide dimethylsulphoxide complexes from hydrogenation reactions. **Inorganic and Nuclear Chemistry Letters**, v. 7, n. 8, p. 781–784, 1971.

JAMES, S. L. Role of Nitric Oxide in Parasitic Infections. **Microbiological Reviews**, p. 533-547, 1995.

Jl, J. et al. Syntheses, structures and photocatalytic properties of ruthenium complexes bearing L-methionine ligands. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 907, 121078, 2019.

JOSHI, M. S.; PONTHER, J. L.; LANCASTER, J. R. Cellular antioxidant and pro-oxidant actions of nitric oxide. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 27, n. 11–12, p. 1357–1366, 1999.

KOMOR, A. C.; BARTON, J. K. The path for metal complexes to a DNA target. **Chemical Communications**, v. 49, n. 35, p. 3617, 2013. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=c3cc00177f>>. Acesso em: 10. 06. 2016.

KOZYRAKI, R.; CASES, O. Vitamin B12 absorption: Mammalian physiology and acquired and inherited disorders. **Biochimie**, v. 95, n. 5, p. 1002–1007, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2012.11.004>>. Acesso em: 10. 06. 2016.

KUMAR, A. et al. Synthesis, characterization and photochemical properties of some ruthenium nitrosyl complexes. **Polyhedron**, v. 52, p. 837–843, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2012.07.032>>. Acesso em: 10. 06. 2016.

KUMAR, S. et al. Therapeutic role of nitric oxide as emerging molecule. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 85, p. 182–201, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.125>>. Acesso em: 06. 05. 2019.

LANCASTER, J. R. The Physical Properties of Nitric Oxide Determinants of the Dynamics of NO in Tissue. **Academic Press**, Chapter 13, 2000.

LANG, D. R. et al. A controlled NO-releasing compound: Synthesis, molecular structure, spectroscopy, electrochemistry, and chemical reactivity of R,R,S,S-trans-[RuCl(NO)(cyclam)]²⁺(1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane). **Inorganic Chemistry**, v. 39, n. 11, p. 2294–2300, 2000.

LEVER, A. B. P. **Inorganic Electronic Spectroscopy**. Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1968.

LEYSENS, L. et al. Cobalt toxicity in humans—A review of the potential sources and systemic health effects. **Toxicology**, v. 387, n. March, p. 43–56, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2017.05.015>>. Acesso em: 06. 05. 2019.

LI, W. et al. In vitro evaluation of ruthenium complexes for photodynamic therapy. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 18, p. 83–94, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.02.001>>. Acesso em: 06. 05. 2019.

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

LUZZI, S. D.; MARLETTA, M. A. L-Arginine analogs as alternate substrates for nitric oxide synthase. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, n. 17, p. 3934–3941, 2005.

MAIA, D. O. **Desenvolvimento de um novo complexo macrocíclico do sistema cobalto cyclam**. 2011. 93 f. Dissertação, (Mestrado) – Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2011.

MARCHESI, M.S.P. **Aspectos químicos e fotoquímicos de liberação controlada de óxido nítrico a partir de complexos nitrosilos de Rutênio**: ensaios farmacológicos e citotoxicidade. 2011. 169f. Tese (Doutorado) – Instituto de Química, Universidade Federal de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

MARCONDES, F. G. et al. In vivo effects of the controlled NO donor/scavenger ruthenium cyclam complexes on blood pressure. **Life Sciences**, n. 70, p. 2735-2752, 2002.

MARLETTA, M. A. et al. Catalysis by nitric oxide synthase. **Current opinion in chemical biology**, v. 2, n. 5, p. 656–663, 1998. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1367593198800987>>5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9818193>. Acesso em: 10. 06. 2016.

MARLETTA, M. A. Nitric oxide synthase: Aspects concerning structure and catalysis. **Cell**, v. 78, n. 6, p. 927–930, 1994.

MARMION, C. J. et al. Ruthenium as an effective nitric oxide scavenger. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 4, n. 15, p. 1585-1603, 2004.

MESSLER, G. L.; TARR, D. A.; **Inorganic Chemistry**. 2nd ed., New Jersey: Prentice Hall, 1999.

MINGOS, D. M. P. Nitrosyl Complexes in Inorganic Chemistry. **Biochemistry and Medicine II**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, v. 153, 2014.

MITCHELL, D. A. et al. Effects of S-nitrosation of nitric oxide synthase. **Advances in Experimental Biology**, v. 1, n. 510, p. 151–180, 2007.

MOHAN, N. et al. Synthesis, antiproliferative activity and apoptosis-promoting effects of arene ruthenium(II) complexes with N, O chelating ligands. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 859, p. 124–131, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2018.01.022>>. Acesso em: 06. 05. 2019.

MUDASIR; YOSHIOKA, N.; INOUE, H. DNA binding of iron (II) mixed-ligand complexes containing 1,10-phenanthroline and 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline. **J. Inorg Biochem**, v. 77, n. 3–4, p. 239–247, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10643662>>. Acesso em: 10. 06. 2016.

MUTHUKKUMAR, M. et al. Structural, spectral, DFT and biological studies on macrocyclic mononuclear ruthenium (II) complexes. **Journal of Molecular Structure**, v. 1147, p. 502–514, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.06.132>>. Acesso em: 06. 05. 2019.

NYLHOLM, R.S.; TOBE, M. C. The Stabilization of oxidation states of transitions metals. **Advances in Inorg. Chem. And Radiochem**, v.51, 1963.

OBA, Y.; MOCHIDA, T. Thermal properties and crystal structures of cobalt (III)-cyclam complexes with the bis(trifluoromethanesulfonyl)amide anion (cyclam = 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane). **Polyhedron**, v. 99, p. 275–279, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2015.08.015>>. Acesso em: 06. 05. 2019.

OLIVEIRA NETO, E. L. **Síntese, Caracterização e Estudos de Reatividade e Atividade Biológica de Nitrosilos Complexos de Rutênio com Ligantes Diflunisal e Dihidroxibenzóicos**. 2013. 125f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013.

OLIVEIRA NETO, E. L. et al., Synthesis, Characterization and Reactivity of Nitrosyl Ruthenium Complexes with the Non-steroidal Anti-inflammatory Diflunisal. **Journal of Chemical, Environmental and Biological Engineering**, v.4, p.39 - 46,2020.

OLIVEIRA, F. D. et al. The macrocyclic effect and vasodilation response based on the photoinduced nitric oxide release from trans-[RuCl(tetraazamacrocyclic)NO]⁽²⁺⁾. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 101, p. 313-320, 2007.

OLIVEIRA, F. S. et al. Nitrosyl ruthenium complex as nitric oxide delivery agent: synthesis, characterization and photochemical properties. **Inorganic Chemistry Communications**, n. 7, p.160-164, 2004.

ORIANI, G. et al. Formação in situ de óxido nítrico causada por transferência eletrônica fotoinduzida a partir do [RuA(NH₃)₄(pzH)(pz)RuB(bpy)₂(NO)](PF₆)₆, **Anais**. São Paulo: SBQ, 2005.

ORTIZ, A. G.; SERRADOR, J. M. Nitric oxide signaling in T Cell-Mediated Immunity. **Cell Press Reviews**, 2018.

PAGES, B. J. et al. Metal complex interactions with DNA. **Dalton Trans.**, v.44, p. 3505-3526, 2015.

PAVIA, D. L. et al. **Introdução à espectroscopia**. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

PEARSON, R. G. Hard and soft acids and bases. **J. Am. Chem. Soc.**, 1963, 85, 3533.

PEREIRA, J. C. M. **Liberção de HNO e NO por nitrosilos de rutênio e sua atividade antileishmania**. 97 f. Tese (Doutorado) – Instituto de Química, Universidade Federal de São Paulo, São Carlos, 2009.

PINTO, A. L.; LIPPARD, S. J. Binding of the antitumor drug cis-diamminedichloroplatinum(II) (cisplatin) to DNA. **Biochimica et Biophysica Acta**, n. 780, p. 167-180, 1985.

POON, C.-K.; CHE, C.-M. Structural and mechanistic studies of co-ordination compounds. Part 29. Synthesis and characterization of some cis-macrocyclic secondary amine complexes of ruthenium. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, n. 6, p. 1336, 1981.

PONTORIERO, A. et al. Synthesis, characterization and biological studies of a cobalt (III) complex of sulfathiazole. **Chemico-Biological Interactions**, v. 278, p. 152–161, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.10.004>>. Acesso em: 06. 05. 2019.

POTERFIELD, W. W. **Inorganic Chemistry**. 2nd. ed., Academic Press, California, 1993.

QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A. Funções Biológicas do óxido Nítrico. **Química Nova**, v. 22, n. 04, São Paulo, 1999.

QUINN, J. F. et al. Delivering nitric oxide with nanoparticles. **Journal of Controlled Release**, v. 205, p. 190–205, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.02.007>>. Acesso em: 10. 06. 2016.

RECHITSKAYA, E. D. et al. Tuning of cytotoxic activity by bio-mimetic ligands in ruthenium nitrosyl complexes. **Journal of Molecular Structure**, v. 1219, 128565, 2020.

REFAT, M. S. et al. Preparation, structural characterization and biological evaluation of L-tyrosinate metal ion complexes. **Journal of Molecular Structure**, v. 881, p. 28-45, 2008.

REHMAN, S. U. et al. Studying non-covalent drug-DNA interactions. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 576, p. 49–60, 2015.

RENFREW, A. K. et al. Harnessing the properties of cobalt coordination complexes for biological application. **Coordination Chemistry Reviews**, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.11.027>>. Acesso em: 06. 05. 2019.

RITCHER-ADDO, G. B.; LEGZDINS, P. **Metal Nitrosyls**. Oxford: University Press, 1992.

ROCHA, Z. N. et al. Photochemical production of nitric oxide from a nitrosyl phthalocyanine ruthenium complex by irradiation with light in the phototherapeutic window. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 11, n. 7, p. 737–740, 2008.

RODRIGUES, F. P. et al. Real-time redox monitoring of a nitrosyl ruthenium complex acting as NO-donor agent in a single A549 cancer cell with multiplex Fourier-transform infrared microscopy. **Nitric Oxide**, v. 96, p. 29-34, 2020.

RONCAROLI, F. et al. Kinetic, Mechanistic, and DFT Study of the Electrophilic Reactions of Nitrosyl Complexes with Hydroxide. **Inorganic Chemistry**, v. 41, n. 22, p. 5760–5769, 2002.

ROSE, M. J.; MASCHARAK, P. K. Photoactive ruthenium nitrosyls: Effects of light and potential application as NO donors. **Coordination Chemistry Reviews**, n. 252, p. 2093-2114, 2008.

SANTOS, G. D. **Preparação e Avaliação dos Efeito Biológicos de Complexos de Ru (II): trans-[RuCl₂(nic)₄] E trans-[RuCl₂(inic)₄]**. 2007. 82 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – Universidade do Extremo Sul Catarinense, Santa Catarina, 2007.

SCHLUGA, P. et al. Redox behavior of tumor-inhibiting ruthenium(III) complexes and effects of physiological reductants on their binding to GMP. **Dalton Trans**, p. 1796-1802, 2006.

SHAKIR, M. et al. Synthesis, spectroscopic characterization, dna interaction and antibacterial study of metal complexes of tetraazamacrocyclic schiff base. **Spectrochimica Acta**, part A (93), 354-363, 2012.

SHRIVER, D.; ATKINS, P. **Química Inorgânica**. 4. ed., Porto Alegre: Bookman, 2008.

SILVA, C. D. S. et al. Thiocarbonyl-bound metallonitrosyl complexes with visible-light induced DNA cleavage and promising vasodilation activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 182, p. 83–91, 2018.

SILVERSTEIN, R. M. et al. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007.

SINGH, R. V.; CHAUDHARY, A. Biologically relevant tetraazamacrocyclic complexes of manganese: Synthetic, spectral, antimicrobial, antifertility and antiinflammatory approach. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 98, n. 11, p. 1712–1721, 2004.

SIRAJUDDIN, M. et al. Drug-DNA interactions and their study by UV-Visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltametry. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 124, n1, 2013.

SOARES, S. M. **Síntese e caracterização de complexos de cádmio (II) com bases de schiff derivadas de aminoácidos**. 2009. 99. f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Química, Universidade de Brasília, Distrito Federal, 2009.

SOCCO, S. et al. Epigenetics: The third pillar of nitric oxide signaling. *Pharmacological Research*, v. 121, p. 52–58, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.04.011>>. Acesso em: 06. 05. 2019.

SOLOMONS, G.; FRYHLE, C. **Organic Chemistry**. 7th. ed.. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1998.

SONG, W. et al. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* Synthesis, interaction with DNA and antiproliferative activities of two novel Cu(II) complexes with Schiff base of benzimidazole. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular And Biomolecular Spectroscopy**, v. 121, p. 70–76, 2014.

STREKOWSKI, L.; WILSON, B. Noncovalent interactions with DNA: An overview. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 623, n. 1–2, p. 3–13, 2007.

TFOUNI, E. et al. Structure, Chemical, and Photochemical Reactivity and Biological Activity of Some Ruthenium Amine Nitrosyl Complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 236, n. 1/2, p. 57-69, 2003.

TFOUNI, E. et al. Biological Activity of Ruthenium Nitrosyl Complexes. **Nitric Oxide-Biology and Chemistry**, v. 26, n. 01, 2012.

TFOUNI, E. et al. Ru(II) and Ru(III) complexes with cyclam and related species. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 249, n. 3-4, p. 405-418, 2005.

TFOUNI, E. et al. Tailoring NO donors metallopharmaceuticals: ruthenium nitrosyl amines and aliphatic tetraazamacrocycles. **Current Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 31, p. 3643–3657, 2010.

TIKUM, A. F. et al. Cytotoxic and anticancer properties of new ruthenium polypyridyl complexes with different lipophilicities. **Journal of Inorganic Chemistry**, v. 180, p. 204-210, 2018.

TOBE, M. L. Nature of the intermediate in unimolecular octahedral aquation. **Inorganic Chemistry**, v.7, n.6, p. 1260–1262, 1968.

TOMA, H. E. **Química bioinorgânica**. Secretaria-Geral da Organização dos Estados Americanos, Programa Regional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, 1984. 108.

TRINCHERO, A. et al. Spectroscopic behavior of copper complexes of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Biopolymers**, v. 74, n. 1-2, p. 120-124, 2004.

TRUDU, F. et al. Coordination Compounds in cancer: past, present and perspectives. **Journal of Applied Biomedicine**, 13, 70-103, 2015.

VÁZQUEZ, M. et al. Kinetic-mechanistic studies of substitution reactions on cross-bridged cyclen Co(III) complexes with nucleosides and nucleotides. **Dalton Trans.**, v. 44, p. 18643-18655, 2015.

VERSIANE, O. et al. Synthesis, molecular structure and vibrational spectra of a dimeric complex formed by cobalt and glycine. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 65, n. 5, p. 1112–1119, 2006.

VELOZO-AS, V. S. et al. Scavenging capacity and cytotoxicity of new R(II)-diphosphine/ α -amino acid complexes. **Polyhedron**, V. 201, 115169, 2021.

VIDAL, R. D. S. et al. Cis-trans isomerization in the syntheses of ruthenium cyclam complexes with nitric oxide. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 15, p. 93–96, 2012.

WALKER, D. D.; TAUBE, H. N-Macrocyclic Complexes of Ruthenium (II) and Ruthenium (III). **Inorganic Chemistry**, v. 20, p.2828-2834, 1981.

WANG, J. et al. The antitumor effect and toxicity of a ruthenium (II) complex in vivo. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 87, p. 49–52, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.inoche.2017.12.003>>. Acesso em: 06. 05. 2019.

WEAST, R. C. CRC Handbook of Chemistry and Physics. **CRC Press**, p. C-374, 62nd ed., 1981.

WINK, D. A.; MITCHELL, J. B. Chemical biology of nitric oxide: Insights into regulatory, cytotoxic, and cytoprotective mechanisms of nitric oxide. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 25, p. 434-456, 1998.

YARLAGADDA, K. et al. The role of nitric oxide in melanoma. **Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer**, v. 1868, n. 2, p. 500–509, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbcan.2017.09.005>>.

ZHANG, C. X.; LIPPARD, S. J. New Metal Complexes as Potential Therapeutics. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 7, i. 4, Aug. 2003, Pages 481-489.

ZHANG, N. et al. Iron, cobalt and nickel complexes bearing hyperbranched iminopyridyl ligands: Synthesis, characterization and evaluation as ethylene oligomerization catalysts. **Inorganica Chimica Acta**, v. 469, p. 209–216, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.08.047>>. Acesso em: 06. 05. 2019.