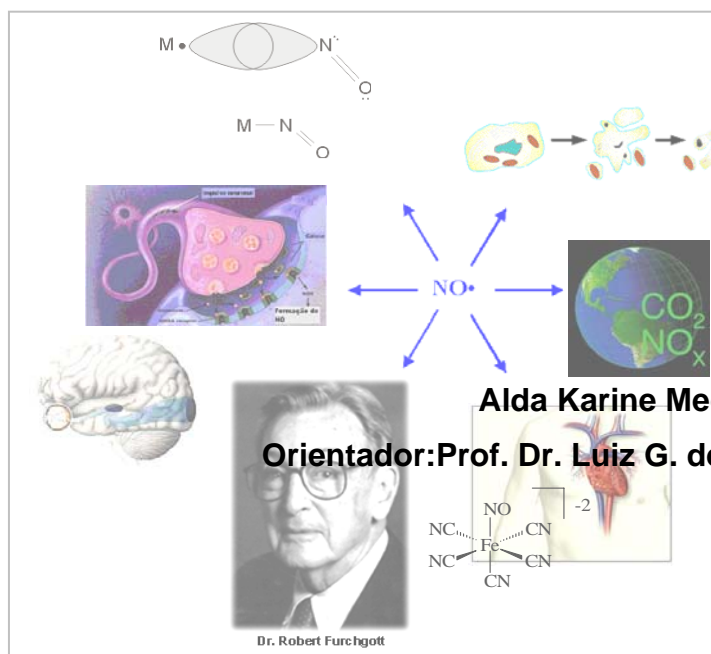


UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA E INORGÂNICA  
PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA INORGÂNICA

Síntese, caracterização e estudo da liberação fotoquímica de  
óxido nítrico por nitrosilo complexos de Ru e Fe e pelo composto  
[cyclam(NO)<sub>4</sub>].



Tese apresentada como parte dos  
requisitos para obtenção do título de  
DOUTOR EM QUÍMICA (área QUÍMICA  
INORGÂNICA)

Fortaleza-CE  
2006

---

A mente que se abre a uma nova idéia jamais  
voltará ao seu tamanho original.

**Albert Einstein**

Faz ciências com fatos, como se faz uma casa com pedras;  
mas uma acumulação de fatos não é uma ciência, assim  
como um montão de pedras não é uma casa.

**Henry Poincaré**

**A Deus**, por ter me abençoado com mais esta conquista.

---

**Aos meus pais Lucineide e Júnior** por todo amor, carinho, compreensão e amizade e pela educação que me deram que me fizeram chegar até aqui.

**Ao meu marido Jackson e minha filha Rafaela**, pelo amor e felicidade que preenchem minha vida e por serem os maiores incentivos para esta jornada.

---

**Aos professores Luiz G.F. Lopes e Ícaro S. Moreira**, os quais tenho-os como marcantes exemplos de competência, profissionalismo e paixão pela ciência.

Os sábios educam pelo exemplo e nada há que avassale o espírito humano mais suave e profundamente do que o exemplo.

**Malba Taham**

## **AGRADECIMENTOS**

A todos os professores do Curso de Pós graduação em Química Inorgânica, por tudo o que me ensinaram, em especial às professoras **Izaura C. N. Diógenes** e **Idalina M. Moreira** pelas discussões científicas que engrandeceram este trabalho.

---

Aos professores **Severino Alves Júnior** da UFPE (Recife) e **Douglas W. Franco** da USP (São Carlos) pela disponibilidade dos laboratórios para execução dos estudos fotoquímicos.

Aos professores **Alzir A. Batista** (Instituto de Química da UFScar), **Javier Hellena** e **Eduardo E. Castellano** (Instituto de Física da UFScar) pela obtenção e interpretação das estruturas de raio x dos compostos.

Aos amigos e colegas do grupo de Bioinorgânica da Universidade Federal do Ceará: **Elisane, Ana Lúcia, Solange, Régia, Socorro, Pedro, Aparecida, Fernando, Jeferson, Adilson, Sérgio e Marcelo** pela colaboração e todos os momentos de descontração.

Ao aluno de iniciação científica **Clêrton L. Gomes** pela ajuda nas sínteses dos compostos.

Ao grande colega **Ordelezinho** pela ajuda na obtenção dos espectros de RMN e por ter sido prestativo em todos os momentos que precisei.

Aos colegas que já fizeram parte do grupo de Bioinorgânica: **Bado, Milena, Erivaldo e Daniel** pela agradável convivência.

<b>Sumário</b>	
<b>1.Introdução</b>	<b>1</b>
1.1. Aspectos gerais do óxido nítrico	<b>1</b>
1.2. Envolvimento do óxido nítrico na poluição ambiental	<b>2</b>
1.3. Aspectos fisiológicos do NO	<b>3</b>
1.3.1.Regulação da pressão sanguínea	<b>4</b>
1.3.2. Nitrosilação da hemoglobina	<b>7</b>
1.3.3.Neurotransmissão	<b>8</b>
1.3.4. Ação no sistema imunológico	<b>11</b>
1.4. A fototerapia (PDT)	<b>12</b>
1.4.1. Utilização de porfirinas em PDT	<b>14</b>
1.4.2. Óxido Nítrico e PDT	<b>16</b>
1.5.Nitrosilo complexos metálicos	<b>18</b>
1.5.1.Nitrosilo complexos de Rutênio	<b>20</b>
1.5.2.Nitrosilo complexos de Ferro	<b>25</b>
1.6. O efeito <i>trans</i>	<b>28</b>
1.7. Química dos ligantes macrocíclicos	<b>29</b>
1.8. N-Nitrosaminas	<b>32</b>
1.9. Princípios das reações fotoquímicas	<b>34</b>
1.9.1. Formação dos estados eletrônicos excitados	<b>34</b>
<b>2. Objetivos</b>	<b>37</b>
<b>3. Parte experimental</b>	<b>39</b>
3.1. Reagentes e soluções	<b>39</b>
3.2. Preparação dos compostos	<b>42</b>
3.2.1. Síntese do macrocíclico [cyclam(NO) <sub>4</sub> ]	<b>42</b>
3.2.2. Síntese do complexo <i>cis</i> - [Fe(cyclam)Cl <sub>2</sub> ]Cl	<b>43</b>
3.2.3. Síntese do [Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>5</sub> Cl]Cl <sub>2</sub>	<b>43</b>
3.2.4. Síntese do íon complexo <i>trans</i> -[Fe(cyclam)(NO <sup>+</sup> )Cl]Cl <sub>2</sub>	<b>43</b>
3.2.5. Síntese dos íons complexos do tipo <i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (L)Cl] <sup>+</sup> , onde L=Imid, caf ou teo	<b>44</b>
3.2.6. Síntese do <i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (L)Cl] <sup>+</sup> , onde L=BzImid	<b>44</b>
3.2.7. Síntese dos nitrosilo complexos de Rutênio	<b>44</b>
3.3. Instrumentação e conduta experimental	<b>45</b>

3.3.1. Voltametria Cíclica e Voltametria de Pulso Diferencial	45
3.3.2. Análise elementar	45
3.3.3. Eletrólise a potencial controlado	45
3.3.4. Medidas de pH	45
3.3.5. Cristalografia de Raio-X	45
3.3.6. Espectros de Ressonância Paramagnética Eletrônica	46
3.3.7. Ressonância Magnética Nuclear	46
3.3.8. Espectroscopia Eletrônica	46
3.3.9. Espectro de Absorção na Região do Infravermelho	47
3.3.10. Fotólise contínua	47
3.9.11. Actinometria com Ferrioxalato de potássio	47
3.9.12. Cálculo do Rendimento Quântico ( $\phi_{NO}$ ) da fotólise	51
<b>4. Resultados e discussão</b>	<b>52</b>
<b>4.1. Caracterização do composto [cyclam(NO)<sub>4</sub>]</b>	<b>52</b>
4.1.1. Análise elementar	52
4.1.2. Espectroscopia eletrônica	52
4.1.3. Espectroscopia vibracional na região do infravermelho	54
4.1.4. Difração de raios x	55
4.1.5. Espectrometria de massa	57
<b>4.2. Caracterização do íon complexo <i>trans</i>-[Fe<sup>II</sup>(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub></b>	<b>58</b>
4.2.1. Espectroscopia vibracional na região do infravermelho	59
4.2.2. Difração de raios x	61
4.2.3. Espectroscopia eletrônica	63
4.2.4. Medidas eletroquímicas	66
4.2.4.1. Eletrólise a potencial controlado	68
4.2.4.1.1. Acompanhamento da eletrólise a potencial constante de 200 mv	69
4.2.4.1.1.a. Medidas espectrofotométricas na região do UV-VIS	69
4.2.4.1.1.b. Medidas espectrofotométricas na região do IV	70
4.2.4.1.1.c. Ressonância Paramagnética Eletrônica (RPE)	71
4.2.4.1.1.d. Medidas eletroquímicas	72
4.2.4.1.2. Acompanhamento da eletrólise a potencial constante de - 700 mv	73

4.2.4.1.2.a. Medidas eletroquímicas	73
4.2.4.1.2.b. Medidas espectrofotométricas na região do UV-VIS	74
4.2.4.1.2.c. Medidas espectrofotométricas na região do IV	74
<b>4.3. Caracterização dos íons complexos do tipo <i>trans</i>- [Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(NO)]<sup>3+</sup></b>	<b>76</b>
4.3.1. Ressonância Magnética Nuclear	77
4.3.2. Espectroscopia vibracional na região do IV	80
<b>4.4. Estudo fotoquímico dos compostos</b>	<b>81</b>
4.4.1. Estudo fotoquímico dos íons complexos do tipo <i>trans</i> - [Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> L(NO)] <sup>3+</sup>	81
4.4.1.1. Acompanhamento espectrofotométrico da irradiação dos íon complexos <i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> L(NO)] <sup>3+</sup>	86
4.4.1.1.a. Espectro eletrônico dos íons complexos do tipo <i>trans</i> - [Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> L(Cl)] <sup>2+</sup>	86
4.4.1.1.b. Espectro eletrônico dos íons complexos do tipo <i>trans</i> - [Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> L(NO)] <sup>3+</sup>	90
4.4.1.1.c. Rendimento quântico da fotólise	92
4.4.1.2. Medidas voltamétricas	97
4.4.1.3. Espectroscopia vibracional	100
5.4.1.4. Espectroscopia de Ressonância Paramagnética Eletrônica	102
4.4.1.5. Medidas Potenciométricas	104
4.4.2. Estudo fotoquímico do íon complexo <i>trans</i> - [Fe(cyclam)(NO <sup>+</sup> )Cl]Cl <sub>2</sub>	105
4.4.2.2. Acompanhamento espectrofotométrico da irradiação do íon complexo <i>trans</i> -[Fe(cyclam)(NO)Cl] <sup>2+</sup>	108
4.4.2.2.a. Espectro vibracional na região do IV	108
4.4.2.2.b. Espectroscopia eletrônica	109
4.4.3. Estudo fotoquímico do macrocíclico [cyclam(NO) <sub>4</sub> ]	112
4.4.3.1. Acompanhamento espectrofotométrico da irradiação do macrocíclico [cyclam(NO) <sub>4</sub> ]	112
4.4.3.a. Espectro vibracional na região do IV	112
4.4.3.b. Acompanhamento eletroquímico da irradiação do composto [cyclam(NO) <sub>4</sub> ]	114



---

<b>5.Considerações finais</b>	<b>115</b>
<b>6. Referências bibliográficas</b>	<b>117</b>

<b>Índice de Figuras</b>	
<b>Figura 1</b> - Estrutura de Lewis para a molécula de NO.	<b>1</b>
<b>Figura 2</b> - Diagrama de orbital molecular para a molécula de óxido nítrico (NO).	<b>2</b>
<b>Figura 3</b> - Representação esquemática da biossíntese do óxido nítrico, a partir da l-arginina, catalisada pela enzima NO sintetase.	<b>4</b>
<b>Figura 4</b> - Produção de óxido nítrico a partir da ativação da enzima NO sintetase endotelial e seu mecanismo de atuação na relaxação muscular.	<b>6</b>
<b>Figura 5-</b> (A) Estrutura tridimensional simplificada da molécula de hemoglobina (B) Estrutura do anel central da molécula de hemoglobina.	<b>7</b>
<b>Figura 6</b> - Representação de um neurônio e o caminho percorrido pelo impulso nervoso.	<b>9</b>
<b>Figura 7</b> - Produção de óxido nítrico a partir da ativação da enzima NO sintetase neuronal e seu mecanismo de atuação como mensageiro retrógrado.	<b>10</b>
<b>Figura 8</b> -Produção de óxido nítrico a partir da ativação da enzima NO sintetase induzida e o seu mecanismo de atuação na destruição de células tumorais.	<b>11</b>
<b>Figura 9</b> - Esquema da utilização de um medicamento fotossensível no tratamento de um tumor localizado no pulmão de um paciente (TFD).	<b>12</b>
<b>Figura 10</b> - Esquema mostrando os dois mecanismos fotodinâmicos que podem está envolvidos na TFD.	<b>13</b>
<b>Figura 11</b> - Estrutura da porfirina PHOTOFRIN utilizada em TFD.	<b>14</b>
<b>Figura 12</b> -Tratamento de Carcinoma Baso celular através da Terapia Fotodinâmica.	<b>15</b>
<b>Figura 13</b> - Esquema do mecanismo de morte celular através do stress oxidativo induzido pelo óxido nítrico.	<b>17</b>
<b>Figura 14</b> - Representação do ligante nitrosil ligado a um centro metálico em posição terminal terminal adotando: a)Geometria M-N-O linear e b)Geometria M-N-O angular.	<b>18</b>
<b>Figura 15</b> -Arranjo dos orbitais moleculares em complexos hexacoordenados $\{M(NO)\}^n$ quando o ângulo M-N-O é (a) $180^\circ$ e (b) $120^\circ$	<b>19</b>
<b>Figura 16</b> - Mecanismo de liberação fotoquímica do NO pelo composto $[Ru^{III}(NH_3)_5(pz)Ru^{II}(bpy)_2(H_2O)]^{5+}$ após fotólise em meio aquoso com luz $\lambda_{irradiação}=532\text{ nm}$ .	<b>22</b>

<b>Figura 17-</b> Estrutura do complexo $[\text{Ru}^{\text{II}}\text{L}(\text{NH}_3)_4(\text{pz})\text{Ru}^{\text{II}}(\text{bpy})_2(\text{NO})](\text{PF}_6)_5$	<b>23</b>
<b>Figura 18-</b> Esquema dos efeitos da superprodução de óxido nítrico para o organismo.	<b>24</b>
<b>Figura 19-</b> Exemplos de complexos de Rutênio capturadores de NO.	<b>24</b>
<b>Figura 20-</b> Mecanismo proposto para a dissociação do óxido nítrico no tecido vascular pelo nitroprussiato de sódio.	<b>26</b>
<b>Figura 21-</b> Caminho fotoquímico para os íons $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{2-}$ e $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}_2]^{3-}$ irradiados em solução aquosa com luz UV/visível.	<b>27</b>
<b>Figura 22-</b> Estrutura química do composto conhecido como RBS (Roussin's Black Salt)	<b>28</b>
<b>Figura 23-</b> Representação do efeito retirador de densidade eletrônica por um ligante receptor $\pi$ o qual pode facilitar o ataque nucleofílico sobre um átomo de metal $d$ removendo alguma densidade de elétrons $d$ dele.	<b>28</b>
<b>Figura 24-</b> Estrutura do ligante macrocíclico cyclam (1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano).	<b>30</b>
<b>Figura 25-</b> Esquema da síntese dos derivados do cyclam.	<b>30</b>
<b>Figura 26-</b> Gráfico mostrando o efeito do macrocíclico cyclam modificado com ligantes isopropil no grau de crescimento de células tumorais (L1210).	<b>31</b>
<b>Figura 27-</b> Exemplos de compostos que se enquadram na classificação dos dois tipos de N-nitrosaminas.	<b>32</b>
<b>Figura 28-</b> Esquema mostrando os modos de clivagens homolítica e heterolítica da ligação N-NO	<b>33</b>
<b>Figura 29-</b> Diagrama de Jablonski	<b>35</b>
<b>Figura 30-</b> Linha de purificação e condução de gás inerte.	<b>39</b>
<b>Figura 31-</b> Sistema utilizado para produção de óxido nítrico gasoso.	<b>40</b>
<b>Figura 32-</b> Esquema do equipamento utilizado nos experimentos fotoquímicos.	<b>47</b>
<b>Figure 33-</b> Possíveis transições eletrônicas para os compostos que apresentam os níveis eletrônicos $\sigma$ , $\pi$ e $n$ .	<b>52</b>
<b>Figure 34-</b> Espectro eletrônico do composto $[\text{cyclam}(\text{NO})_4]$ em	

diclorometano, $A \rightarrow [\text{cyclam}(\text{NO})_4] = 1,11 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ; $B \rightarrow [\text{cyclam}(\text{NO})_4] = 1,52 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$	53
<b>Figura 35-</b> Esquema mostrando a troca dos hidrogênios do cyclam por moléculas de NO.	54
<b>Figura 36-</b> Espectro vibracional na região do IV do composto $[\text{cyclam}(\text{NO})_4]$ disperso em pastilha de KBr.	54
<b>Figura 37-</b> Espectro vibracional na região do IV macrocíclico cyclam disperso em pastilha de KBr.	55
<b>Figure 38.</b> Diagrama ORTEP do $[\text{cyclam}(\text{NO})_4]$ .	56
<b>Figura 39-</b> Espectro de massa do composto $[\text{cyclam}(\text{NO})_4]$ .	57
<b>Figura 40-</b> Esquema da série de etapas envolvidas na perda das moléculas de NO pela espécie $[\text{cyclam}(\text{NO})_4]$ .	58
<b>Figura 41-</b> Espectro IV do complexo <i>trans</i> - $[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO})\text{Cl}]\text{Cl}_2$ em pastilha de KBr.	59
<b>Figura 42-</b> Representação ortep do íon complexo <i>trans</i> - $[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO}^+)\text{Cl}]\text{Cl}_2$	61
<b>Figura 43-</b> Espectro eletrônico do íon complexo <i>trans</i> - $[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO})\text{Cl}]\text{Cl}_2$ em meio aquoso.	63
<b>Figura 44-</b> Espectro eletrônico do íon complexo <i>trans</i> - $[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO})\text{Cl}]\text{Cl}_2$ em meio de acetonitrila.	64
<b>Figura 45-</b> Variações no espectro eletrônico do composto <i>trans</i> - $[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO})\text{Cl}]\text{Cl}_2$ com a redução em meio de acetonitrila	65
<b>Figura 46-</b> Voltamograma cíclico do íon complexo <i>trans</i> - $[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO})\text{Cl}]^{2+}$ em solução aquosa (KCl), $\mu=0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ , $V=50 \text{ mV/s}$ , $\text{pH}=3,5$ , $E_{\text{inicial}}=-1000\text{mV}$ .	66
<b>Figura 47-</b> Voltamograma cíclico do íon complexo <i>trans</i> - $[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO})\text{Cl}]^{2+}$ em solução aquosa (KCl), $\mu=0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ , $V=50 \text{ mV/s}$ , $\text{pH}=3,5$ , $E_{\text{inicial}}=1000\text{mV}$ .	66
<b>Figura 48-</b> Voltamograma cíclico do íon complexo <i>trans</i> - $[\text{Fe}(\text{cyclam})\text{Cl}_2]^+$ em solução aquosa (KCl), $\mu=0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ , $V=50 \text{ mV/s}$ , $\text{pH}=3,5$ .	67
<b>Figura 49-</b> Voltamograma de pulso diferencial do íon complexo <i>trans</i> - $[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO}^+)\text{Cl}]^{2+}$ em solução aquosa (KCl), $\mu=0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ , $\text{pH}=3,5$ , antes e após aplicação de um potencial eletroquímico igual a $-700 \text{ mV}$ .	68

<b>Figura 50-</b> Espectro eletrônico em solução aquosa do íon complexo $[trans-[Fe^{II}(cyclam)(NO^+)Cl]^{2+}] = 1,3 \times 10^{-3}$ mol/L, antes e após submetido a um potencial de redução constante de 200 mV.	<b>69</b>
<b>Figura 51.</b> Espectro IV do complexo $trans-[Fe(cyclam)(NO^0)Cl](PF_6)$ em pastilha de KBr gerado após redução do composto $trans-[Fe(cyclam)(NO^+)Cl]Cl_2$ aplicando potencial igual a 200 mV.	<b>70</b>
<b>Figura 52-</b> Espectro RPE (T=77K) do composto $trans-[Fe(cyclam)(NO)Cl]Cl_2$ após eletrolisado aplicando-se um potencial de 200 mV	<b>71</b>
<b>Figura 53-</b> Voltamograma cíclico do íon complexo $trans-[Fe(cyclam)(NO)Cl]^{2+}$ em solução aquosa (KCl), $\mu=0,1$ mol.L <sup>-1</sup> , V=50 mV/s, pH=3,5: Antes e Após eletrólise durante 4 horas, $E_{ap}=-200$ mV.	<b>72</b>
<b>Figura 54-</b> Voltamograma cíclico do íon complexo $trans-[Fe(cyclam)(H_2O)_2]^{3+}$ formado após redução do composto $trans-[Fe(cyclam)(NO^+)Cl]Cl_2$ aplicando potencial igual a -700 mV.	<b>73</b>
<b>Figura 55-</b> Espectro eletrônico do íon complexo $trans-[Fe(cyclam)(H_2O)_2]^{3+}$ formado após redução do composto $trans-[Fe(cyclam)(NO^+)Cl]Cl_2$ aplicando potencial igual a -700 mV.	<b>74</b>
<b>Figura 56.</b> Espectro IV em patilha de KBr do composto $trans-[Fe(cyclam)(H_2O)_2]^{3+}$ formado após redução do composto $trans-[Fe(cyclam)(NO^+)Cl]Cl_2$ aplicando potencial igual a -700 mV.	<b>75</b>
<b>Figura 57.</b> Espectro IV do complexo $trans-[Fe(cyclam)Cl_2]Cl_2$ em patilha de KBr	<b>75</b>
<b>Figura 58-</b> Estrutura química dos íons complexos $trans-[Ru(NH_3)_4(L)(NO)]^{3+}$ , A-L=Imidazol, B-L=Benzoimidazol, C-L=Teofileno, D-L=Cafeína.	<b>76</b>
<b>Figura 59-</b> Estrutura química e atribuição dos prótons dos ligantes: (1)-Cafeína, (2)-Teofileno, (3)-Imidazol, (4)-Benzoimidazol.	<b>79</b>
<b>Figura 60-</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN do Benzoimidazol livre em etanol	<b>79</b>
<b>Figura 61-</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN do Benzoimidazol coordenado ao sistema $trans-[Ru(NH_3)_4(BzImid)(NO)]^{3+}$ em D <sub>2</sub> O	<b>80</b>
<b>Figura 62.</b> Diagrama simplificado para níveis de energia moleculares em simetria C <sub>4v</sub> para o sistema $trans-[Ru(NH_3)_4L(NO)]^{3+}$ .	<b>83</b>
<b>Figura 63-</b> Espectro eletrônico do íon complexo $trans-[Ru(NH_3)_4(BzImid)(Cl)]^{3+}$ em meio aquoso, concentração $1 \times 10^{-3}$ mol/L e	

em diferentes valores de pH.	87
<b>Figura 64-</b> Espectro UV-Visível em solução tampão ácido acético / acetato de sódio, pH=3,04 e meio de NaCl 1M do íon complexo <i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (Caf)(Cl)] <sup>3+</sup> (C=2,06 x 10 <sup>-4</sup> mol/L).	89
<b>Figura 64-</b> Mudanças no espectro de absorção dos íons complexos <i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (L)(NO)] <sup>3+</sup> (A-L=Imid, B-L=BzImid <sup>2</sup> , C-L=Caf, D-L=Teo), em solução tampão de acetato de sódio/ácido acético + NaCl, pH=3,39, C=1x10 <sup>-3</sup> mol/L, após fotólise em λ <sub>irrad</sub> =310nm.	92
<b>Figura 66-</b> Estrutura química: Cafeína (R=CH <sub>3</sub> ) e Teofileno (R=H).	95
<b>Figura 67-</b> Mudanças nos voltamograma cíclicos dos íons complexos <i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (L)(NO)] <sup>3+</sup> (A-L=Imid, B-L=BzImid, C-L=Caf, D-L=Teo), em eletrólito KCl 1M pH=3,04, μ=1,0 após fotólise com luz de λ <sub>irrad</sub> =330nm.	98
<b>Figura 68-</b> Voltamograma de pulso diferencial em eletrólito KCl 1M, pH=3,04, μ=1,0, do íon complexo <i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (Caf)(NO)] <sup>3+</sup> não fotolisado e após fotólise com luz λ <sub>irradiação</sub> =410 nm durante 10 minutos.	99
<b>Figura 69-</b> Voltamogramas cíclicos em eletrólito KCl 1M, pH=3,04, μ=1,0 do íon complexo <i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (Caf)(NO)] <sup>3+</sup> fotolisado com luz, λ <sub>irradiação</sub> =410 nm durante 10 minutos e após borbulhamento de gás Argônio durante 10, 20 e 30 minutos.	100
<b>Figura 70-</b> Possíveis formas de coordenação do NO a um centro metálico.	101
<b>Figura 71-</b> Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo <i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (Caf)(NO)]Cl <sub>3</sub> em pastilha de KBr antes e após irradiação.	102
<b>Figura 72-</b> Espectro EPR do complexo <i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (Caf)(NO)] <sup>3+</sup> em solução (água/etilenoglicol 50%) após irradiação, λ <sub>irradiação</sub> =355nm, Temperatura 114 K.	103
<b>Figura 73-</b> Espectro EPR do complexo <i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (Teo)(NO)] <sup>3+</sup> em solução (água/etilenoglicol 50%) após irradiação, λ <sub>irradiação</sub> = 445 nm, Temperatura 77 K.	104
<b>Figura 74-</b> Variações eletroquímicas observadas no voltamograma cíclico do íon complexo <i>trans</i> -[Fe(cyclam)(NO)Cl] <sup>2+</sup> quando: fotolisado com luz branca durante 1 minuto, fotolisado com luz branca durante 3 minutos, Não fotolisado, em solução aquosa (CF <sub>3</sub> COONa), μ=0,1 mol.L <sup>-1</sup> , V=50 mV/s, pH=3,5.	105
<b>Figura 75-</b> Voltamograma cíclico de uma solução aquosa (CF <sub>3</sub> COONa), μ=0,1 mol.L <sup>-1</sup> , V=50 mV/s, pH=3,5 do íon complexo <i>trans</i> -[Fe(cyclam)(NO)Cl] <sup>2+</sup> fotolisado com luz branca durante 20 minutos.	107
<b>Figura 76-</b> Voltamograma cíclico de uma solução aquosa (CF <sub>3</sub> COONa),	

$\mu=0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ , $V=50 \text{ mV/s}$ , $\text{pH}=3,5$ do íon complexo <i>trans</i> - $[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO})\text{Cl}]^{2+}$ fotolisado com luz branca durante 10 minutos e submetido à atmosfera de gás Argônio durante 1 hora.	107
<b>Figura 77-</b> Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo <i>trans</i> - $[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO})\text{Cl}]\text{Cl}_2$ em pastilha de KBr, submetida à irradiação com luz branca durante 10, 20 e 30 minutos.	108
<b>Figura 78-</b> Mudanças no espectro de absorção do íon complexo <i>trans</i> - $[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO}^+)\text{Cl}]\text{Cl}_2$ , em solução tampão de acetato de sódio/ácido acético + KCl, $\text{pH}=7,04$ , $C=1,19 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ , após fotólise em $\lambda_{\text{irrad}}=310 \text{ nm}$ .	110
<b>Figura 79-</b> Espectro eletrônico do íon complexo <i>trans</i> - $[\text{Fe}(\text{cyclam})\text{Cl}_2]\text{Cl}$ , em solução tampão de acetato de sódio/ácido acético + KCl, $\text{pH}=7,04$ , $C=1,5 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ .	110
<b>Figura 80-</b> Acompanhamento espectrofotométrico da irradiação do íon complexo <i>trans</i> - $[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO})\text{Cl}]^{2+}$ fotolisado com luz branca em meio de acetonitrila.	111
<b>Figura 81-</b> Mudanças no espectro de absorção do íon complexo <i>trans</i> - $[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO}^+)\text{Cl}]\text{Cl}_2$ , solubilizado em acetonitrila, $C=9,86 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$ , após fotólise em $\lambda_{\text{irrad}}=310 \text{ nm}$ .	112
<b>Figura 82-</b> Espectro vibracional na região do infravermelho do composto $[\text{cyclam}(\text{NO})_4]$ , disperso em pastilha de KBr, submetido à irradiação com luz branca durante 30, 60 e 90 minutos.	113
<b>Figura 83-</b> Voltamograma de pulso diferencial do composto $[\text{cyclam}(\text{NO})_4]$ em solução aquosa (KCl), $\mu=0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ , $\text{pH}=3,5$ antes e após fotólise com luz branca.	114

<b>Índice de tabelas</b>	
<b>Tabela 1-</b> Valores de $\phi_{NO}$ para fotorreação de liberação do óxido nítrico em meio aquoso, pelos íons complexos <i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> L(NO)] <sup>3+</sup>	<b>21</b>
<b>Tabela 2-</b> Dados de rendimento quântico ( $\phi_{NO}$ ) para o sistema [Ru <sup>II</sup> L(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (pz)Ru <sup>II</sup> (bpy) <sub>2</sub> (NO)] <sup>5+</sup> , após fotólise em meio aquoso, pH=4,5.	<b>23</b>
<b>Tabela 3-</b> Tabela de solução tampão de Sörensen (NaHPO <sub>4</sub> -KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) (18 <sup>0</sup> C)	<b>42</b>
<b>Tabela 4-</b> Tabela de solução tampão (H <sub>3</sub> CCOOH/H <sub>3</sub> CCOONa)	<b>42</b>
<b>Tabela 5-</b> Valores de rendimentos quânticos e de fração de luz absorvida para o actinômetro ferrioxalato de potássio	<b>50</b>
<b>Tabela 6-</b> Resultado da análise elementar para o composto [Cyclam(NO) <sub>4</sub> ]	<b>52</b>
<b>Tabela 7.</b> Dependência da energia da primeira transição eletrônica com o solvente	<b>54</b>
<b>Tabela 8.</b> Comprimentos das ligações [Å] e ângulos [°] para a estrutura de raios x do composto [cyclam(NO) <sub>4</sub> ].	<b>56</b>
<b>Tabela 9-</b> Comprimentos das ligações [Å], ângulos [°] e $\nu(NO)$ [cm <sup>-1</sup> ].	<b>59</b>
<b>Tabela 10.</b> Comprimentos das ligações [Å] e ângulos [°] para a estrutura de raios x do composto <i>trans</i> -[Fe(cyclam) (NO <sup>+</sup> )Cl]Cl <sub>2</sub>	<b>62</b>
<b>Tabela 11-</b> Variações no espectro eletrônico do composto <i>trans</i> -[Fe(cyclam)(NO)Cl]Cl <sub>2</sub> com o solvente.	<b>64</b>
<b>Tabela 12-</b> Dados de <sup>1</sup> H RMN de para os ligantes BzImid, Caf, Teo e Imid livres e coordenados no sistema <i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (L)NO] <sup>3+</sup>	<b>77</b>
<b>Tabela 13-</b> Absorções no espectro IV dos compostos <i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (L)NO] <sup>3+</sup> , em pastilha de KBr atribuídos a $\nu_{N=O}$ .	<b>81</b>
<b>Tabela 14-</b> Deslocamento com a variação do pH da banda na região do visível presente no espectro eletrônico do íon complexo <i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ImK <sup>2</sup> (Cl)] <sup>3+</sup> .	<b>87</b>
<b>Tabela 15-</b> Deslocamento com a variação do pH da banda na região do visível presente no espectro eletrônico do íon complexo <i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> BzImid(Cl)] <sup>3+</sup> .	<b>88</b>
<b>Tabela 16-</b> Máximo de absorção da banda $p\pi \rightarrow d\pi(Ru^{III})$ do íon complexo <i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (Caf)(Cl)] <sup>3+</sup> , em meio de NaCl 1M, em diferentes valores de pH e respectivos valores dos coeficientes de	



extinção molar.	89
<b>Tabela 17-</b> Máximo de absorção da banda $p\pi \rightarrow d\pi(\text{Ru}^{\text{III}})$ do íon complexo $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Teo})(\text{Cl})]^{3+}$ , em meio de NaCl 1M, em diferentes valores de pH e respectivos valores dos coeficientes de extinção molar.	90
<b>Tabela 18-</b> Valores de rendimento quântico ( $\phi_{\text{NO}}$ ) para a reação de fotólise dos íons complexos $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4\text{L}(\text{NO})]^{3+}$ em solução aquosa.	93
<b>Tabela 19-</b> Valores de rendimento quântico ( $\phi_{\text{NO}}$ ) e % de reação para a fotólise dos íons complexos $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4\text{L}(\text{NO})]^{3+}$ , $\lambda_{\text{irradiação}}=330$ nm e pH=3,39.	94
<b>Tabela 20-</b> Valores de $E^0_{\text{redNO}^+/\text{NO}^0}$ para os íons complexos $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4\text{L}(\text{NO})]^{3+}$ , $E^0_{1/2} \text{Ru(III)/Ru(II)}$ para os respectivos aqua complexos formados após liberação eletroquímica do ligante NO e $\phi_{\text{NO}}$ após irradiação dos nitrosilo complexos em meio aquoso de NaCl 1M, pH=3,39 e $\lambda_{\text{irradiação}}=410$ nm.	96
<b>Tabela 21-</b> Valores de para $E^0_{1/2} \text{Ru(III)/Ru(II)}$ para os respectivos complexos $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4\text{L}(\text{Cl})]^{3+}$ formados após liberação fotoquímica do ligante NO pelos íons complexos $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4\text{L}(\text{NO})]^{3+}$ após irradiação em meio aquoso de KCl 1M, pH=3,04, $\mu=1,0$ e $\lambda_{\text{irradiação}}=330$ nm.	99
<b>Tabela 22-</b> Características das espécies $\text{NO}^-$ , $\text{NO}^+$ e $\text{NO}^0$ .	101

---

## Abstract

In the present work, a new route was developed for preparing the compound *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub>, where the nitric oxide is bonding of the iron in the form linear (NO<sup>+</sup>) with a bond angle Fe-NO at 177,4<sup>0</sup>. The complex was characterized by uv-visible, infrared and electronic paramagnetic resonances spectroscopies, electrochemical techniques and crystal structure determination were undertaken. The study of the photochemical behavior this nitrosyl complex showed the nitric oxide release and appearance of *trans*-[Fe(cyclam)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>3+</sup> species where the compound is irradiated in the  $\lambda_{\text{irr}}=330$  nm in aqueous solution pH=3,4. However, when the compound was irradiated in aqueous solution pH=7,04, was observed the reaction of photoreduction and the production of specie *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>0</sup>)Cl]<sup>+</sup> ( $\phi=0,4\pm 0,05$  mol/einstein).

The study of the photochemical behavior of the *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(NO)]Cl<sub>3</sub> complexes, where L=ImK<sup>2</sup>, BzImK<sup>2</sup>, Caf and Teo showed the nitric oxide production and appearance of *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(Cl)]<sup>2+</sup> species, as product of the photolysis in KCl aqueous solution, in the 330-440 nm region when L= ImK<sup>2</sup>, Caf and Teo and in the  $\lambda_{\text{irr}}=330$  nm when L=BzImK<sup>2</sup>. The quantum yields ( $\phi_{\text{NO}}$ ) for this reaction is sensitive to the nature of L,  $\lambda_{\text{irr}}$  and pH. The lowest quantum yields are found for L=BzImK<sup>2</sup> ( $\phi_{\text{NO}}=0,005\pm 0,0005$  mol/einstein) and the higher was observed for the L=Teo (0,68 $\pm$ 0,05 mol/einstein). The absence of observable photochemical reaction when these complexes were irradiated on 410-440nm is explained on basis of the changes in character of the lowest energy MLCT band on function of the ligand L.

The incorporation of NO in the composition of many molecules is of interest to study the chemical and enzymatic mechanisms of NO release and the pharmacological aspects and biomedical applications of these compounds. Assuming that the N-nitroso compounds belong to a class of NO donors by transferring nitrosyl homolytically or heterolytically to another species, we have performed the nitrosilation reaction of the cyclam species aiming to study the reactivity of a new N-nitrosamine system toward the release of nitric oxide species.

The infrared spectrum of [cyclam(NO)<sub>4</sub>] displays two characteristic bands at 1454 and 1139 cm<sup>-1</sup> assigned to the  $\nu_{\text{NO}}$  and  $\nu_{\text{NN}}$  modes, respectively. The peaks of  $\nu_{\text{N-H}}$  observed in the range 3400-3190 cm<sup>-1</sup> in the spectrum of the

---

cyclam starting material disappear in the spectrum of [cyclam(NO)<sub>4</sub>]. Upon white light photolysis of the compound dispersed in KBr, is observed the decrease of the  $\nu_{\text{NO}}$  and  $\nu_{\text{NN}}$  and of the appearance of a new band at  $2228\text{ cm}^{-1}$ , assigned to the  $\nu_{\text{NO}^+}$  stretching mode. This indicates that the [cyclam(NO)<sub>4</sub>] compound under this photolysis conditions behaves as a nitrosyl donor through an heterolytic cleavage of N-NO bond.

---

## Resumo

Neste trabalho é apresentada a síntese, caracterização e o estudo da liberação fotoquímica de óxido nítrico pelos nitrosilo complexos *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub> e *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(NO)]Cl<sub>3</sub>, onde L=Imidazol, Benzoimidazol, Cafeína e Teofileno, bem como pelo novo composto [cyclam(NO)<sub>4</sub>].

Através de uma nova rota sintética, obteve-se o composto *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub>, o qual apresenta o ligante óxido nítrico coordenado ao átomo de ferro na sua forma linear (NO<sup>+</sup>),  $\nu_{\text{NO}}=1888 \text{ cm}^{-1}$ , com um ângulo de ligação Fe-NO igual a  $177,4^{\circ}$ . O estudo do comportamento fotoquímico deste nitrosilo complexo evidenciou a liberação de óxido nítrico e formação do aqua complexo de Fe<sup>III</sup> quando o composto é irradiado em meio aquoso pH=3,4, com luz de  $\lambda_{\text{irradiação}}=310 \text{ nm}$ . Entretanto, quando o mesmo é irradiado em meio aquoso pH=7,04, observa-se ocorrer apenas a reação de fotorredução do óxido nítrico com  $\phi=0,4\pm 0,05 \text{ mol/einstein}$ , gerando a espécie *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>0</sup>)Cl]<sup>+</sup>.

O composto [cyclam(NO)<sub>4</sub>] foi obtido através da reação de nitrosilação do macrocíclico cyclam. A troca dos hidrogênios do cyclam por moléculas de NO, foi evidenciada pela análise do espectro vibracional na região do IV do composto [cyclam(NO)<sub>4</sub>], o qual apresenta duas bandas características em 1454 e 1139  $\text{cm}^{-1}$ , atribuídas a  $\nu_{\text{NO}}$  e  $\nu_{\text{NN}}$ , respectivamente. Após fotólise com luz branca, observa-se a diminuição da intensidade destas bandas e o aparecimento de uma nova absorção em  $2228 \text{ cm}^{-1}$  atribuída a  $\nu_{\text{NO}^+}$ , indicando que o composto comporta-se como um doador de óxido nítrico nestas condições, através da clivagem heterolítica da ligação N-NO.

Os compostos do tipo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(NO)]Cl<sub>3</sub>, onde L=Imidazol, Benzoimidazol, Cafeína e Teofileno, coordenados através do átomo de carbono do anel imidazólico, foram sintetizados de acordo com a literatura e caracterizados por ressonância magnética nuclear e espectroscopia vibracional na região do infravermelho. Estudos mostraram que a irradiação desses compostos com luz de  $\lambda_{\text{irradiação}}=330, 410 \text{ e } 440 \text{ nm}$  para L= Imidazol, Cafeína e Teofileno e  $\lambda_{\text{irradiação}}=330 \text{ nm}$  para L=Benzoimidazol em meio de NaCl  $1 \text{ mol.L}^{-1}$ , leva exclusivamente à formação do íon complexo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(Cl)]<sup>2+</sup> após liberação do ligante NO<sup>0</sup>. Os valores de  $\phi_{\text{NO}}$  para tal fotorreação são dependentes

---

tanto do pH do meio reacional quanto do  $\lambda_{\text{irradiação}}$ . Os menores valores de  $\phi_{\text{NO}}$  são encontrados para o composto com L=Benzoimidazol ( $\phi_{\text{NO}}=0,005\pm 0,0005$  mol/einstein) e os maiores valores são observados para L=Teofileno ( $\phi_{\text{NO}}=0,68\pm 0,05$  mol/einstein), indicando que este ligante exerce um maior efeito *trans* labilizante quando comparado com os demais. A ausência de reações fotoquímicas observáveis quando o complexo com L=Benzoimidazol é irradiado com luz na região de 410-440 nm pode ser explicada com base no deslocamento da banda MLCT em função do efeito exercido pelo ligante L.

---

### Lista de abreviaturas

4-acpy	4-acetilpiridina
bpy	bipiridina
GMPc	Guanosina Monofosfato Cíclico
GC	Guanilato Ciclase
Hb	Hemoglobina
LEES	Estado excitado de menor energia
L-Hist	L-Histidina
LNNA	Inibidor da enzima NO sintetase (N-nitro-L-arginina)
LNAME	Inibidor da enzima NO sintetase (N-nitro-L-arginina)
NOS	Enzima NO sintetase
P.E.	Ponto de ebulição
ONOO <sup>-</sup>	Íon peroxinitrito
py	piridina
4-pic	4-picolina
pz	pirazina
P(OEt) <sub>3</sub>	triethylfosfito
PPhs	Porfirinas
RPE	Ressonância Paramagnética Eletrônica
TFD	Terapia fotodinâmica

# 1. Introdução

## 1.1. Aspectos gerais do óxido nítrico

O NO é um gás (P.E. =  $-151,7^{\circ}\text{C}$ ) monomérico, incolor e termodinamicamente instável ( $\Delta H_f^0 = 90,2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  e  $\Delta G^0 = -174 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) com respeito à formação de  $\text{N}_2$  e  $\text{O}_2$  [1].

A máxima solubilidade em água do NO ( $25^{\circ}\text{C}$  e 1 atm) é aproximadamente 2 mM, pouco maior do que a observada para o  $\text{O}_2$ . Devido possuir uma certa característica lipofílica, a solubilidade do NO em solventes não polares é aumentada de 6 a 8 vezes em relação à água. Desta maneira as velocidades de reações do NO em ambientes hidrofóbicos são aumentadas sobre as observadas em água [2].

Torna-se evidente da sua estrutura de Lewis (Figura 1) que o NO tem um elétron desemparelhado e desta forma é formalmente uma espécie do tipo radicalar [2].

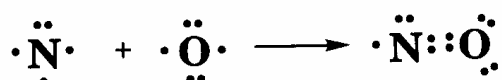


Figura 1. Estrutura de Lewis para a molécula de NO.

A combinação dos orbitais atômicos do nitrogênio e oxigênio, para formar o NO, fornece o conjunto de orbitais moleculares mostrados na figura 2.

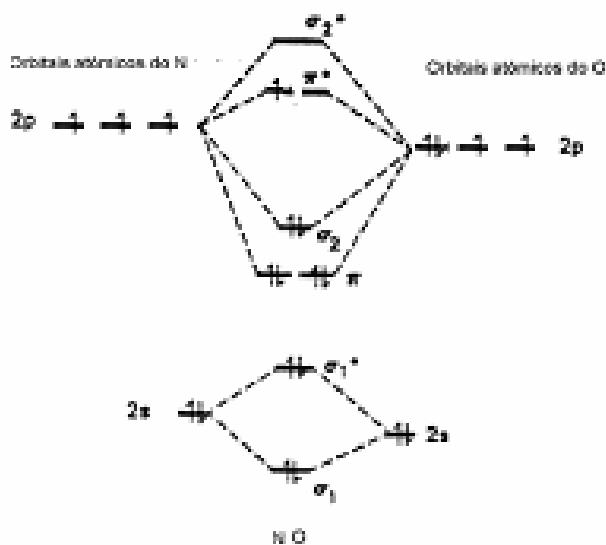


Figura 2. Diagrama de orbital molecular para a molécula de óxido nítrico (NO).

---

Desde que o número total de elétrons de valência do NO é 11, os orbitais  $\sigma$  ligante e antiligante de menor energia junto com os orbitais ligantes  $\pi$  e  $\sigma$  estão todos preenchidos. Entretanto o último elétron deve ocupar um orbital  $\pi$  antiligante ( $\pi^*$ ). Na terminologia de orbital molecular, a estrutura eletrônica do NO é:  $KK(\sigma_s^b)^2(\sigma_s^*)^2(\pi_{xy}^b)^4(\sigma_z^b)^2(\pi_{xy}^*)^1$ . Assim a ordem de ligação líquida no NO é 2,5 já que um elétron ocupa orbital  $\pi^*$  [2].

A molécula de óxido nítrico apresenta processos redox em solução, e esta é a propriedade mais importante que influencia a química dos seus complexos de metais de transição. O potencial redox para o processo reversível  $NO \rightleftharpoons NO^+ + e^-$  é fortemente dependente do solvente e em água, é também dependente do pH [3].

## 1.2. Envolvimento do óxido nítrico na poluição ambiental



Até duas décadas atrás, o óxido nítrico (NO) era associado principalmente com problemas decorrentes da poluição ambiental [4] e algumas aplicações em catálise [4]. Este composto é produzido naturalmente por descargas elétricas (relâmpagos e raios) [5], que provocam a reação entre o nitrogênio e o oxigênio e pela ação de alguns microorganismos do solo sobre a matéria orgânica. Entretanto, é na combustão dos derivados de petróleo em motores de explosão (principalmente automóveis) que se encontram a maior fonte do NO atmosférico [6]. Em altas temperaturas, nas quais esses motores trabalham, ocorre a reação entre o oxigênio e o nitrogênio atmosférico produzindo o NO. Existem atualmente outras inúmeras fontes poluidoras que produzem NO, como por exemplo a indústria de produção de nylon que é responsável por aproximadamente 6% do aumento anual do NO atmosférico [7]. Os gases NO<sub>x</sub> são responsáveis por grande parte das complicações respiratórias sofridas por habitantes dos grandes centros urbanos, bem como dão origem aos problemas decorrentes da “chuva ácida”.



---

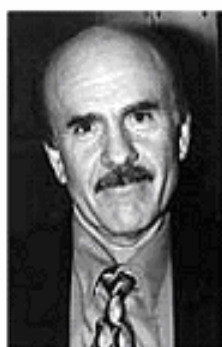
### 1.3. Aspectos fisiológicos do NO

Durante muito tempo o NO foi conhecido apenas como uma substância tóxica que em grandes concentrações causava danos à natureza [4]. A partir de 1987, com a descoberta de sua atuação no corpo humano como o fator relaxante derivado do endotélio (EDRF, do inglês *endothelium-derived relaxing factor*) [8, 9], ocorreu um ressurgimento do interesse por esta molécula, resultando na publicação de inúmeros artigos anualmente.

Pouco tempo depois, descobriu-se que o óxido nítrico é também um versátil e importante agente em uma variedade de processos fisiológicos, incluindo mediação do sistema nervoso, relaxação da musculatura lisa, participação na capacidade do sistema imunológico de destruir células tumorais e parasitas intracelulares, além do envolvimento no mecanismo de morte celular programada (apoptose) [10].



**Robert F.  
Furchgott**



**Louis J. Ignarro**

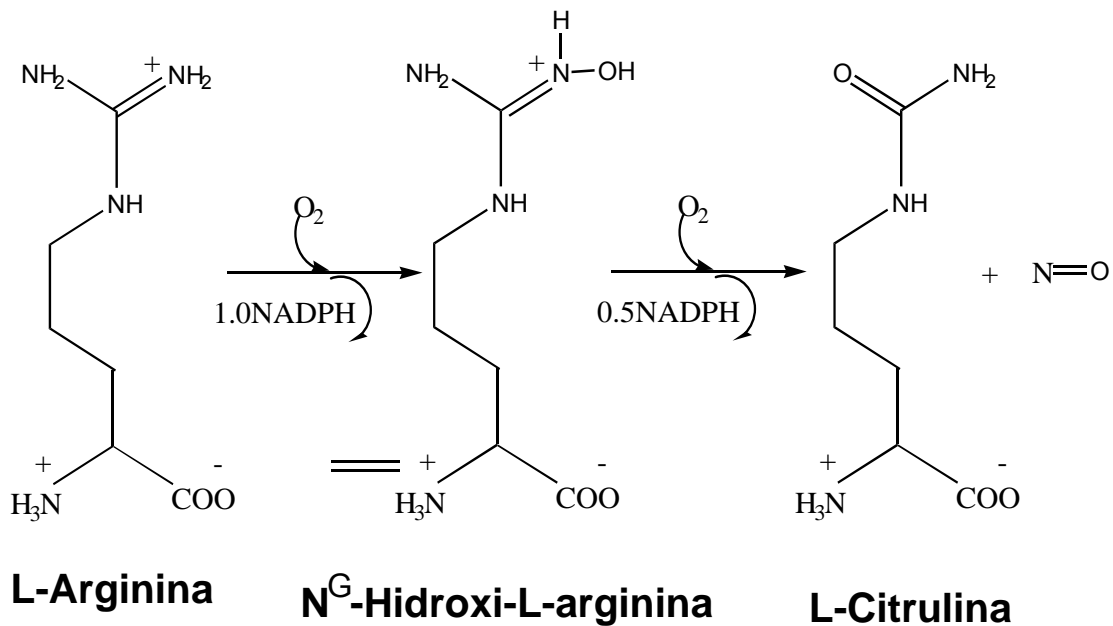


**Ferid Murad**

O NO foi escolhido como a molécula do ano pela revista Science em 1992 [11] e o Prêmio Nobel de medicina em 1998 foi para FURCHGOTT, IGNARRO e MURAD pelas suas descobertas relativas a atuação do NO como molécula sinalizadora no sistema cardiovascular [12].

A descoberta em 1986/1987 de que células vasculares endoteliais eram capazes de sintetizar NO a partir do aminoácido L-arginina foi recebida inicialmente com ceticismo pela grande maioria dos cientistas [9]. Porém, atualmente esse fato é naturalmente aceito.

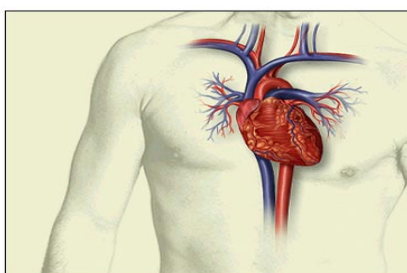
A biossíntese do NO no organismo ocorre via oxidação da L-arginina e é catalisada pela enzima NO sintetase (NOS) com a participação da forma reduzida do fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADPH), como um doador de elétrons [13]. Um esquema geral da reação é mostrado na figura 3.



**Figura 3. Representação esquemática da biossíntese do óxido nítrico, a partir da L-arginina, catalisada pela enzima NO sintetase [14].**

A conversão da L-arginina para L-citrulina e NO, catalisada pela NO sintetase, é uma oxidação de cinco elétrons de um dos nitrogênios guanidínicos da L-arginina. O primeiro passo, a oxidação de dois elétrons, é uma hidroxilação que forma N<sup>G</sup>-hidroxi-L-arginina como um produto intermediário ligado à enzima. O segundo passo, uma oxidação de três elétrons, envolve remoção de elétrons, inserção de oxigênio e quebra da ligação carbono-nitrogênio para formar L-citrulina e NO. Os átomos de oxigênio que são incorporados ao NO e à L-citrulina derivam-se de moléculas distintas de oxigênio. Não se encontra ilustrado no esquema da reação, porém existe a dependência de algumas isoformas da NOS com relação a um cofator adicional, a calmodulina. Na presença de elevada concentração de cálcio, a calmodulina liga-se a certas NOS e as ativa [15].

### 1.3.1.Regulação da pressão sanguínea



Há aproximadamente duas décadas atrás, abriu-se um novo capítulo na compreensão do controle vascular, com a constatação de que a camada de células endoteliais que reveste todo sistema vascular

---

atua não somente como uma barreira passiva impedindo a livre saída das células e proteínas para os tecidos, mas também como uma fonte de várias substâncias que controlam a contração das células musculares lisas subjacentes<sup>[16]</sup>.

Furchgott<sup>[16]</sup> observou que vários vasodilatadores conhecidos, como a acetilcolina, histamina, bradicinina e outros peptídeos, só produzem esse efeito em vasos com endotélio intacto. Com artéria imersa em solução orgânica, o efeito relaxante é abolido se o endotélio for removido simplesmente através de suave fricção no interior do vaso. Entretanto, esse vaso desnudo ainda relaxará em resposta ao perfusado de um vaso com endotélio intacto se for exposto a um desses agentes relaxantes. O mediador desconhecido foi denominado Fator de Relaxamento Derivado do Endotélio (EDRF).

Esta simples e importante descoberta estimulou uma corrida científica por vários grupos a fim de serem os primeiros a identificar o mediador desconhecido, que geralmente era considerado como sendo um peptídeo ou eicosanóide, algo muito fácil de ser superado, supunha-se. Entretanto as tentativas de identificá-lo foram inicialmente frustradas por sua vida muito curta de apenas alguns segundos no plasma.

Apenas em 1987 foi obtida a surpreendente resposta de que o mediador desconhecido é o óxido nítrico. As primeiras indicações foram provenientes de estudos mostrando várias semelhanças entre o EDRF e os nitratos utilizados como vasodilatadores (dinitrato de isossorbida e o tetranitrato de pentaeritritol). Em particular, os efeitos de ambos são associados ao aumento da formação de GMPc nas células do músculo liso e inibição por azul de metileno, um inibidor da guanilato-ciclase. Sabia-se que os nitratos atuavam sendo convertidos em NO, assim, este tornou-se um provável candidato ao EDRF.

A questão foi esclarecida por Moncada e colaboradores<sup>[9]</sup>, que usaram estudos de quimioluminescência para mostrar que as células endoteliais, de fato, liberam NO<sup>[17]</sup>.

A figura 4 ilustra o mecanismo de relaxação muscular e o importante papel desempenhado pelo óxido nítrico como principal regulador da pressão sanguínea.

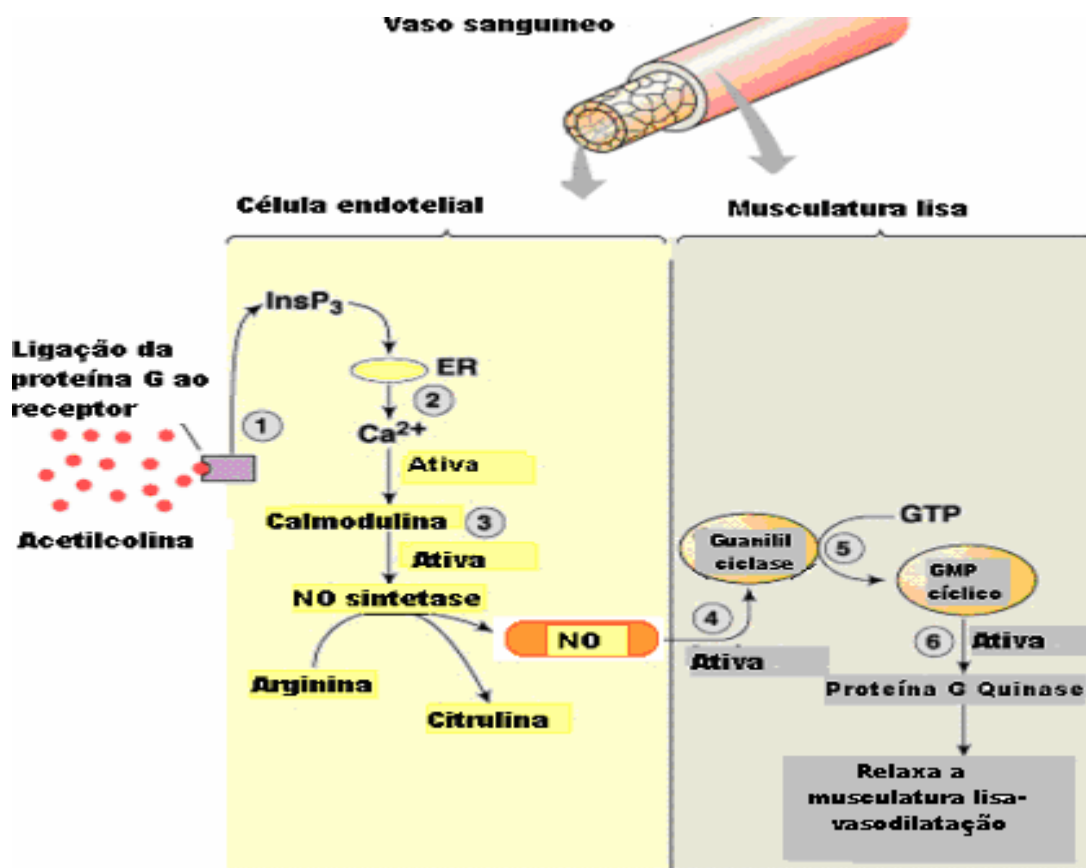


Figura 4. Produção de óxido nítrico a partir da ativação da enzima NO sintetase endotelial e seu mecanismo de atuação na relaxação muscular.

Vários mensageiros químicos, incluindo hormônios e acetilcolina (Ach) podem ativar a enzima NO sintetase endotelial (eNOS) ligando-se a receptores apropriados na membrana da célula endotelial. Estas ligações provocam a abertura dos canais de cálcio, permitindo que o cálcio penetre na célula. O aumento na concentração de cálcio dentro da célula ativa a enzima eNOS. O NO produzido difunde-se da célula endotelial para célula muscular, onde ativa a enzima guanilato ciclase (GC), causando aumento nos níveis de guanosina monofosfato cíclico (cGMP). O aumento dos níveis de cGMP diminui a quantidade de  $\text{Ca}^{2+}$  livre na célula muscular, causando sua relaxação. Ou seja, a contração muscular requer  $\text{Ca}^{2+}$ , e a força da contração é reduzida quando o nível de  $\text{Ca}^{2+}$  diminui [18-20].

Em muitos tecidos periféricos, incluindo o sistema cardiovascular, respiratório e urogenital também foram encontrados neurônios produtores de NO [21]. E assim, no início da década de 90, descobriu-se uma nova propriedade biológica do NO, que seria sua importante participação na ereção do pênis [22]. Após descoberto o mecanismo de ação do NO, como principal mediador na

ereção peniana, foi desenvolvido um medicamento para o tratamento da impotência sexual masculina, o “Citrato de sildenafil”, conhecido comercialmente por “Viagra”. O Viagra age, inibindo a diminuição dos níveis de cGMP, cuja produção foi estimulada pelo NO neuronal e endotelial durante o estímulo sexual [23].

### 1.3.2. Nitrosilação da hemoglobina

A hemoglobina é uma proteína tetramérica que apresenta quatro grupos heme (grupos prostéticos não peptídicos com um íon ferro em seu núcleo). É o pigmento que dá a cor aos glóbulos vermelhos do sangue.

A estrutura química da molécula de hemoglobina é bastante complexa ( $C_{2952}H_{4664}O_{832}N_{812}S_8Fe_4$ ), podendo ser dividida em mais de 500 aminoácidos. A figura 5A mostra a estrutura simplificada da hemoglobina. A parte principal da molécula é um anel heterocíclico ligado a um átomo de ferro central, cuja estrutura é mostrada na figura 5B. O átomo de ferro é o responsável por manter o oxigênio ligado à molécula, já que a mesma tem a função vital de distribuir o oxigênio pelo organismo.

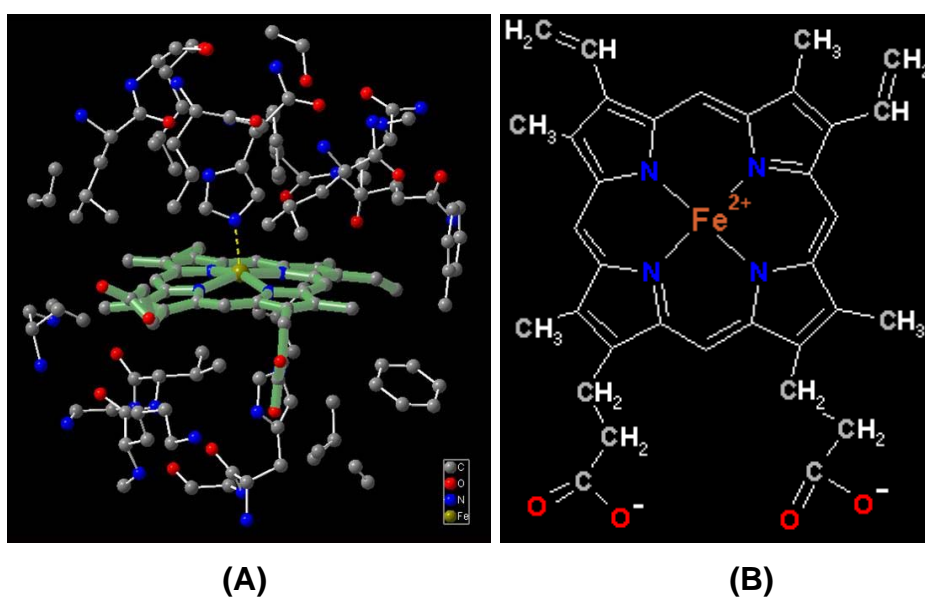


Figura 5. (A) Estrutura tridimensional simplificada da molécula de hemoglobina (B) Estrutura do anel central da molécula de hemoglobina.

---

A distribuição é feita através da interação da hemoglobina com o oxigênio do ar. Devido a isto, forma-se o complexo oxi-hemoglobina, representado pela notação HbO<sub>2</sub>. Chegando às células do organismo, o oxigênio é liberado (e o gás carbônico CO<sub>2</sub> é absorvido formando HbCO<sub>2</sub>). A hemoglobina livre pode ser reutilizada no transporte.

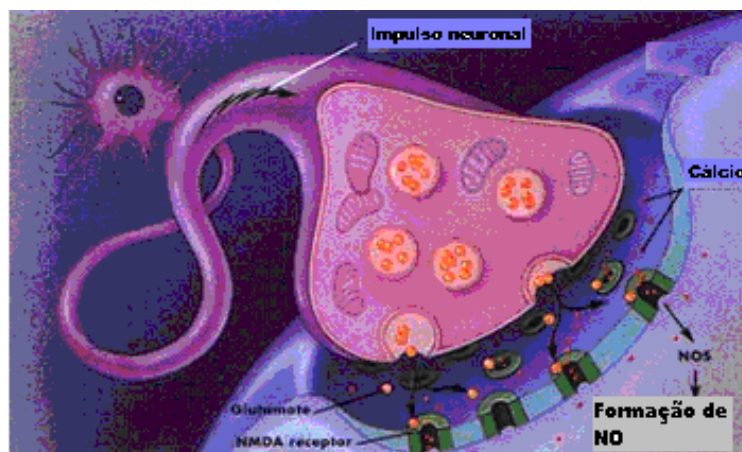
Estudos recentes sugerem que a hemoglobina humana, além da sua função de transportar oxigênio, também participa ativamente na regulação do fluxo sanguíneo, transportando o vasodilatador óxido nítrico até tecidos hipóxicos e recolhendo NO dos tecidos onde o O<sub>2</sub> é abundante [24, 25]. Descobriu-se que a HbA (Hemoglobina humana de adulto) apresenta S-nitrosilação (SNO-HBA) *in vitro* e *in vivo* e que o sítio de S-nitrosilação é, provavelmente, o grupo tiol reativo do aminoácido cisteína (cys β93). Entretanto, medidas de RPE mostraram que também há transferência de NO de N-nitrosotióis para grupos heme.

O óxido nítrico tem uma capacidade de coordenação com o íon Fe<sup>II</sup> presente na hemoglobina cerca de 3,0 x 10<sup>5</sup> maior que o O<sub>2</sub>. Sua inalação, por exemplo resulta na formação de HbNO, podendo causar sérios riscos à vida [26].

### 1.3.3. Neurotransmissão

As células nervosas são alongadas e apresentam 3 partes fundamentais: o corpo celular, os dendritos e os axônios. Os estímulos nervosos são recebidos pelos dendritos, seguem pelo corpo celular, percorrem o axônio e, da extremidade destes, são passados à célula seguinte. Ao atingir a extremidade do axônio, o impulso nervoso passa para célula seguinte por meio de um sítio específico denominado sinapse [27, 28]. Quando o impulso nervoso atinge a extremidade do axônio na região da sinapse, a alteração elétrica da membrana do axônio leva à liberação de substâncias químicas denominadas neurotransmissores, que são mediadores químicos.

Estas substâncias difundem-se pelo espaço sináptico e provocam alterações elétricas na membrana da célula seguinte, gerando, portanto, um novo impulso nervoso nesta célula (Figura 6) [27, 28].



**Figura 6. Representação de um neurônio e o caminho percorrido pelo impulso nervoso.**

Os neurotransmissores enquadram-se em diferentes classes químicas como moléculas orgânicas derivadas da amônia ( $\text{NH}_3$ ), aminoácidos e peptídeos. Nos últimos anos, os trabalhos em diversos laboratórios de pesquisa levou ao reconhecimento de uma extraordinária classe de neurotransmissores que inclui o óxido nítrico e o monóxido de carbono [29, 30].

De fato, observou-se que o NO muitas vezes funciona como um neurotransmissor, porém, não se assemelha ou age como qualquer outro conhecido. Quando um neurônio é ativado, libera neurotransmissores que encontram-se armazenados em vesículas especiais na sinapse. O NO não é armazenado em vesículas e não apresenta mecanismos especiais de liberação, sendo produzido onde e quando necessário. Além disso, enquanto a maioria dos neurotransmissores acopla-se precisamente a um receptor específico na superfície da célula, o NO não necessita de receptores específicos para penetrar na mesma e é capaz de difundir-se livremente do ponto onde foi sintetizado até sítios intracelulares em células vizinhas [31].

Há controvérsias sobre a exata função que o NO desempenha na fisiologia do cérebro. A sugestão de que ele desempenha um papel no aprendizado e formação da memória encontra-se ainda sob investigação.

Sua produção neuronal, ilustrada na figura 7, é iniciada quando um neurônio pré-sináptico libera um mensageiro químico, o glutamato, que se difunde pelo espaço sináptico e se liga a um receptor especializado em glutamato, o receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) em um neurônio pós-sináptico. Esta ligação

provoca a abertura de canais no neurônio pós-sináptico, propiciando a penetração de  $\text{Ca}^{2+}$  na célula e posterior ligação com a calmodulina. O complexo  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulina liga-se então à NOS neuronal e esta ligação ativa a enzima que catalisa a oxidação da L-arginina para L-citrulina e NO. O NO sintetizado pode então deixar o neurônio por difusão direta pela membrana da célula [14].

Propostas apresentadas no início da década de 1990, sugerem que o NO atue como um mensageiro retrógrado, difundindo-se do neurônio pós-sináptico e retornando ao neurônio pré-sináptico, onde ativa a enzima guanilato ciclase. A guanilato ciclase catalisa a reação que produz cGMP. A cGMP, por sua vez, desencadeia o processo que resulta na liberação do glutamato e o ciclo se repete. Esta repetição do ciclo fortalece o contato sináptico e providencia um mecanismo celular para o processo de aprendizagem, contribuindo para a formação de uma memória de longo prazo [32, 33].

Uma outra função sugerida para o NO neuronal é o seu funcionamento como mediador da neurotoxicidade do glutamato [17]. A destruição neuronal em um acidente vascular cerebral é proveniente de uma maciça liberação de glutamato que proporciona a formação de grandes quantidades de NO. Tal processo resulta na morte neuronal [33].

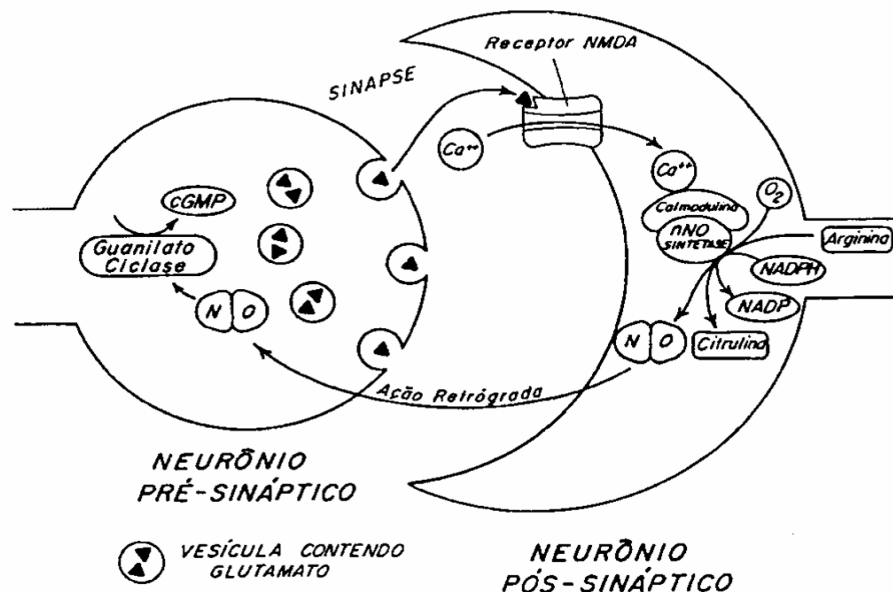


Figura 7. Produção de óxido nítrico a partir da ativação da enzima NO sintetase neuronal e seu mecanismo de atuação como mensageiro retrógrado [14].



### 1.3.4. Ação no sistema imunológico

A descoberta de que o NO também está envolvido nas atividades do sistema imunológico [34, 35], baseou-se em estudos iniciados na década de oitenta, quando observou-se que existe uma correlação entre as atividades deste sistema e níveis elevados de nitrato na urina, de tal maneira que a formação de nitratos aumenta acentuadamente durante o processo inflamatório [36].

A figura 8 ilustra o mecanismo de ação do NO na destruição de células estranhas ao organismo (células tumorais ou de parasitas) [37]. Os macrófagos apresentam a forma da enzima NO sintetase induzida (iNOS), cuja síntese é estimulada por citocinas, tal como  $\gamma$ -interferon. O NO difunde-se para fora dos macrófagos e penetra na célula tumoral, destruindo-a quando se liga a certas enzimas que estão envolvidas na respiração celular, impedindo-as de trabalhar adequadamente, o que leva a célula à morte.

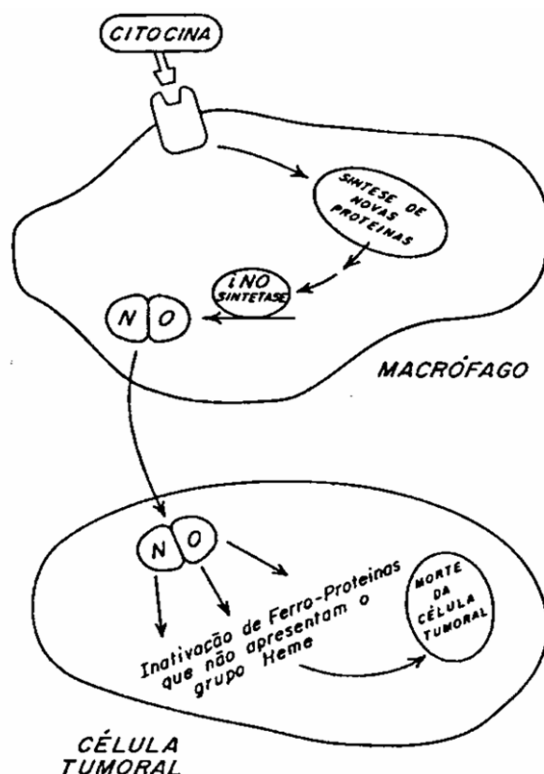


Figura 8. Produção de óxido nítrico a partir da ativação da enzima NO sintetase induzida e o seu mecanismo de atuação na destruição de células tumorais [14].

Após a descoberta do envolvimento do óxido nítrico na destruição de células tumorais, por desencadear uma série de eventos envolvidos na apoptose (morte celular programada) [10], passou-se a pensar na possibilidade do

desenvolvimento de nitrosilo complexos metálicos que fossem termodinamicamente estáveis em condições fisiológicas, mas que funcionassem como pró-drogas, liberando NO após excitados pela luz, para uso em TFD, no tratamento de certos tipos de câncer [38].

#### 1.4. A fototerapia (TFD)

A fototerapia [39] é definida como sendo o uso da luz visível ou visível próximo (infravermelho) como agente terapêutico na medicina clínica. Pode ser dividida em duas categorias: direta, quando moléculas biológicas como proteínas ou ácidos nucleicos absorvem luz e apresentam uma mudança, ou indireta, quando o efeito é obtido pela administração de um composto fotossensível que exerce seu efeito após excitado pela luz [40]. O assunto que se tem observado maior interesse na área da fototerapia indireta é o tratamento de tumores externos ou internos com substâncias fotossensíveis conhecida como “terapia fotodinâmica” (TFD) [41-43]. A idéia básica da TFD é injetar uma substância fotossensível que apresente alguma seletividade pelo tecido do tumor e irradiar a região com luz visível [43], como mostrado na figura 9.

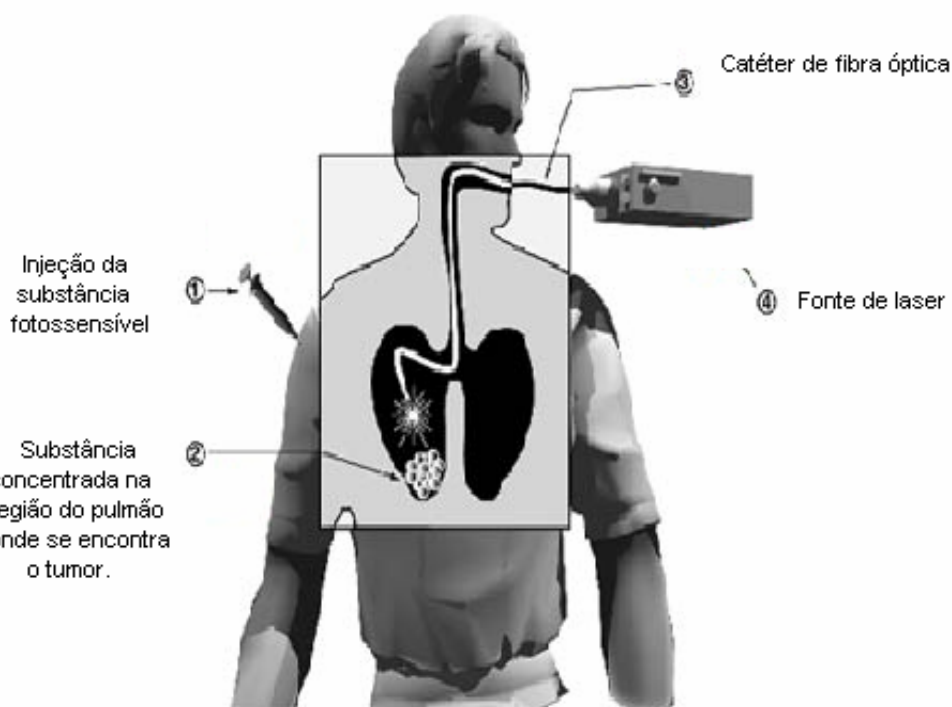
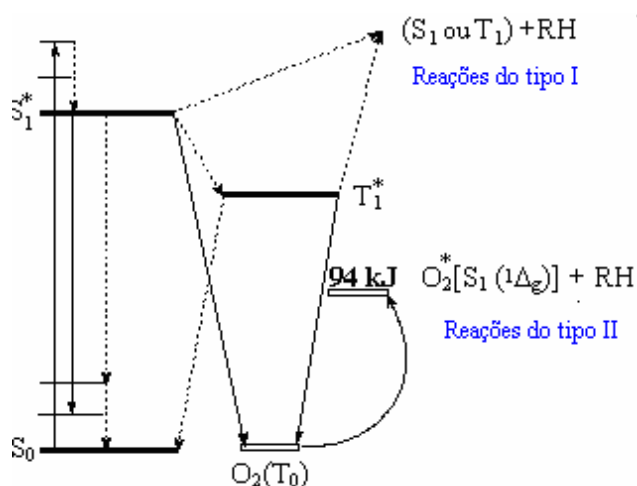


Figura 9. Esquema mostrando a utilização de um medicamento fotossensível no tratamento de um tumor localizado no pulmão de um paciente (TFD).

Usando um cateter de fibra óptica e uma fonte de laser é possível irradiar tumores internos. Visto que a substância fotossensível deve apresentar afinidade pelo tumor e visto que a luz é altamente direcionada, é possível atingir o alvo desejado mais especificamente, diminuindo assim o dano que poderia ser causado nas demais células <sup>[43]</sup>.

As células cancerígenas não apresentam mecanismos de morte celular programada (apoptose), fato que provoca o crescimento descontrolado de células tumorais. Pesquisas têm demonstrado que a TFD pode reativar o mecanismo de morte celular programada, quando fotossensibilizadores localizados em organelas subcelulares como mitocôndrias, provocam a liberação de enzimas envolvidas na apoptose <sup>[44]</sup>.

A TFD baseia-se no efeito fotodinâmico que se realiza através de dois mecanismos <sup>[45]</sup> (Figura 10):



**Figura 10. Esquema mostrando os dois mecanismos fotodinâmicos envolvidos na TFD <sup>[45]</sup>.**

**Mecanismo Tipo I:** O composto fotoativo no estado  $S_1$  ou  $T_1$  pode, por reações de oxidação e redução com diferentes biomoléculas, ser foto-reduzido a ânion radical, que por transferência de um elétron à molécula de oxigênio, gera espécies reativas como peróxidos ( $ROO^-$ ), ânion superóxido ( $O_2^-$ ), ânion radical hidroxila ( $OH^\bullet$ ), etc, provocando a destruição da membrana ou de macromoléculas. Finalmente o fotossensibilizador volta para seu estado fundamental.

**Mecanismo Tipo II:** A molécula no estado  $T_1$  transfere sua energia para a molécula de oxigênio cujo estado fundamental é tripleto ( $^3O_2$ ), formando finalmente seu estado excitado singlete ( $^1O_2$ ). O oxigênio singlete é o fator

intermediário no processo fotodinâmico, sendo o principal responsável pela inativação da célula. O  $^1\text{O}_2$  pode induzir várias reações em cadeia com componentes moleculares da célula, tais como: DNA, proteínas, fosfolipídeos da membrana celular, mitocôndrias, lisossomos, etc., tendo como resultado a morte da célula, e de um modo geral a destruição do tumor.

O fator que determina a possibilidade de ocorrer reações do Tipo I ou II, é a competição entre o substrato e o oxigênio molecular pelo estado excitado do sensibilizador. Em sistemas atualmente usados na clínica a porcentagem de ocorrência do mecanismo tipo I é de aproximadamente 10% enquanto a ocorrência do mecanismo tipo II é de até 90 %. Este parâmetro pode variar, dependendo, entretanto, das características do sensibilizador usado como da natureza do alvo da sua ação <sup>[45]</sup>.

A eficácia da TFD é atribuída a reações bimoleculares entre os estados excitados  $S_1$  e  $T_1$  do sensibilizador e as moléculas alvo ou de oxigênio formando seu estado excitado. Por isso ela é maior quando os rendimentos quânticos dos estados excitados são maiores e seus tempos de vida são mais longos, pois neste caso a probabilidade de encontro entre a molécula excitada do fotossensibilizador e de outro reagente é maior. Isso diminui a probabilidade de perda de energia de excitação sem começar a reação <sup>[45]</sup>.

#### 1.4.1. Utilização de porfirinas em TFD

Atualmente as substâncias mais utilizadas em TFD são porfirinas (PPhs) <sup>[46]</sup>, como por exemplo o PHOTOFRIN (Figura 11). O uso de PPhs em TFD é atribuído às suas características favoráveis, como: Elevados valores para o rendimento quântico; longo tempo de vida do seu estado tripleto; absorção ótica na região do visível ( $\lambda > 600 \text{ nm}$ ); e acumulação preferencial nos tecidos tumorais.

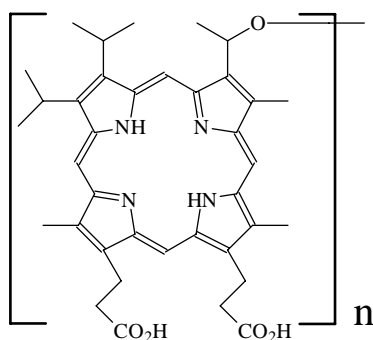
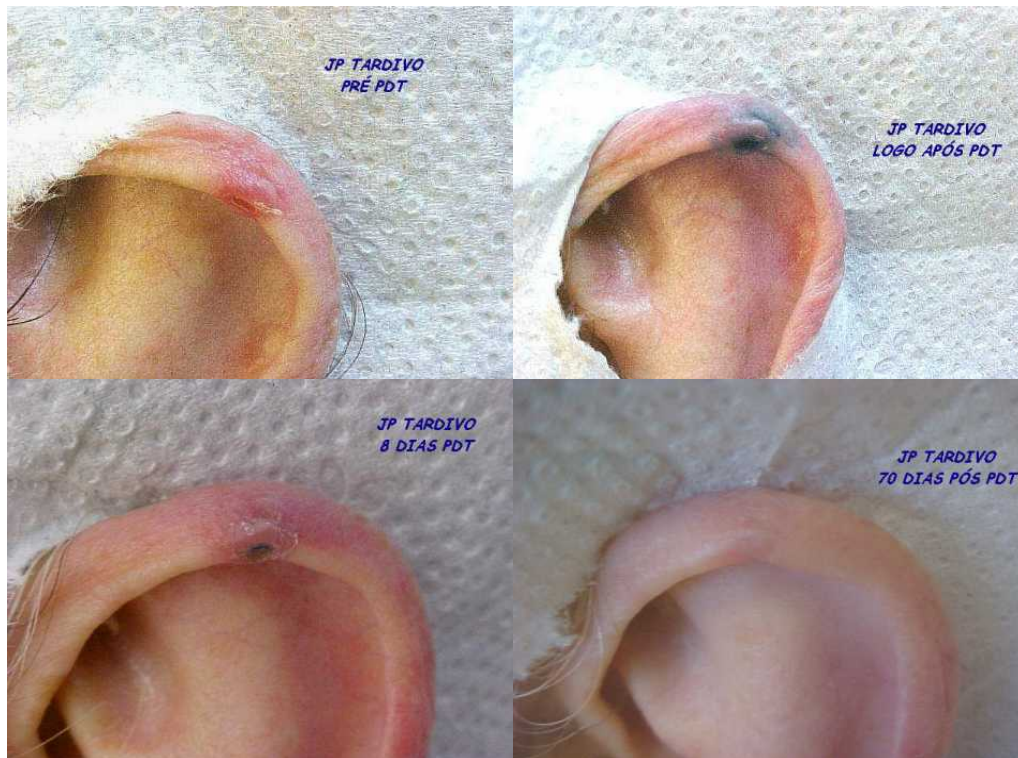


Figura 11. Estrutura da porfirina PHOTOFRIN utilizada em TFD.

A figura 12 mostra um carcinoma baso-celular, também conhecido como câncer de pele, na região auricular de um paciente, tratado de forma bem sucedida através de fototerapia, utilizando como fotossensibilizador o medicamento PHOTOFRIN.



**Figura 12. Tratamento de Carcinoma Baso celular através da Terapia Fotodinâmica. (Dados do Prof. J.P. Tardivo da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC)**

Entretanto existem algumas desvantagens da aplicação de PPhs em TFD. Um processo típico para PPhs é a formação dos agregados. Este processo tem especial interesse para aplicação de PPhs em TFD porque modifica as características dos seus estados eletrônicos, modificando suas características espectrais e energéticas, levando à redução do rendimento quântico e tempo de vida do estado tripleto. Tal processo reduz a produção de oxigênio singleto e, por sua vez, a atividade fotodinâmica das PPhs, e diminui mais a efetividade, pois para aumentar a afinidade das porfirinas com os tecidos biológicos as porfirinas usadas em TFD são hidrofóbicas e isto aumenta a probabilidade de formação de agregados. Além disto, as porfirinas possuem baixa absorção ótica ( $\approx 10^3 \text{ L.mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) na região espectral  $\lambda > 600\text{nm}$ . Elas são relativamente neurotóxicas, e têm tendência de se acumular na pele causando eritemas na presença da luz. As porfirinas também apresentam uma composição química

---

complexa que representa uma desvantagem para seu uso, além disto, as porfirinas vendidas comercialmente para TFD têm um alto custo o que torna o tratamento caro e restrito a poucos.

Diante dos problemas encontrados com as porfirinas e buscando-se compostos mais eficazes e baratos para TFD, hoje estuda-se outras substâncias que possam ser utilizadas para este propósito. Entre elas se encontram as ftalocianinas, merocianinas, corantes polimetíneos e nitrosilo complexos <sup>[41]</sup>.

#### **1.4.2. Óxido Nítrico e TFD**

Até o momento, o uso da terapia fotodinâmica no tratamento do câncer, encontra-se restrito à formação de espécies reativas derivadas do oxigênio, que apresentam ação citotóxica <sup>[47, 48]</sup>. Embora esta estratégia terapêutica venha apresentando sucesso no tratamento de alguns tipos de câncer, existem limitações devido às células cancerígenas encontrarem-se freqüentemente em situação de hipóxia. Uma maneira de resolver este problema é gerar outras espécies que também apresentem ação citotóxica, como por exemplo o NO.

Torna-se, portanto, interessante o estudo de agentes liberadores de NO que apresentem duas importantes características: sejam termodinamicamente estáveis em condições fisiológicas, para que os efeitos colaterais sejam minimizados sistemicamente, porém, liberem NO após estimuladas pela luz.

Koberlik e colaboradores <sup>[44]</sup> estudaram a influência de inibidores da NO sintase [N<sup>w</sup>-nitro-L-arginina (L-NNA) e o éster metílico de N<sup>w</sup>-nitro-L-arginina (L-NAME)] no grau de destruição das células tumorais após o tratamento de TFD em camundongos cujos tumores são caracterizados pela elevada produção de NO (RIF e SCCVII) ou pela baixa produção de NO (EMT6 e FsaR). Os resultados mostraram que esses dois grupos tumorais respondem diferentemente ao tratamento de modulação de NO. Os tumores caracterizados pela alta produção de NO, foram mais eficientemente destruídos pela TFD quando os inibidores foram adicionados ao meio reacional. O fluxo sanguíneo regular nesses tumores aparentemente são mantidos pela constante vasodilatação exercida pelo NO em razão do forte impacto dos inibidores L-NNA e L-NAME no grau de destruição do tumor. Deve-se ressaltar que o óxido nítrico tem um importante papel na restituição do fluxo sanguíneo, inibido devido aos processos inflamatórios

desencadeados pela terapia fotodinâmica, desde que os vasos afetados não tenham sido completamente danificados. Por outro lado, o grau de destruição dos tumores que apresentam baixa produção de NO (EMT6 e FsaR) não foi afetado significativamente na presença de inibidores de óxido nítrico indicando que a perfusão sanguínea destes tumores é independente do NO [44].

Segundo Koberlik [44], o NO pode facilitar ou inibir a progressão do tumor, dependendo do genótipo tumoral e/ou do seu nível de produção pelos tumores. A facilidade em promover a progressão tumoral está associada à característica vasodilatadora do NO, que permite o fluxo sanguíneo nas células tumorais, assim como a sua capacidade de produzir angiogênese (induzir a formação de novos vasos). Sob altas concentrações (micromolar) o NO é citotóxico, podendo inibir a progressão tumoral em razão da inibição da citocromo c oxidase e conseqüentemente do processo respiratório, resultando no aumento de elétrons oriundos da cadeia respiratória e no favorecimento da superprodução de radicais superóxidos. Estes radicais, que também podem ser gerados durante a TFD, atuam diretamente na destruição celular, através da indução do stress oxidativo sobre o tecido endotelial, ou indiretamente, através da interação entre o radical superóxido e o óxido nítrico, gerando então o íon peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ), um potente oxidante e agente nitrosante capaz de reagir com proteínas, DNA, lipídeos e uma variedade de outras moléculas, como ilustrado na figura 13 [44, 49].

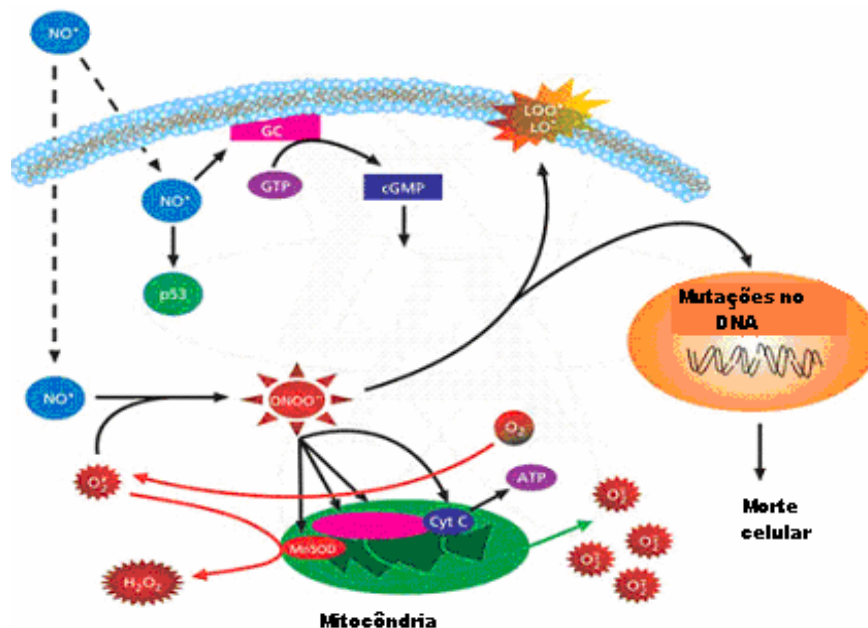


Figura 13. Esquema mostrando o mecanismo de morte celular através do stress oxidativo induzido pelo óxido nítrico.

Assim, níveis basais adequados de NO são necessários para manter a perfusão microvascular tanto no tumor quanto no tecido normal <sup>[50]</sup> e elevados níveis de NO podem aumentar a citotoxicidade também em ambos.

Os compostos S-nitroglutathione (GSNO) <sup>[51]</sup> e S-nitro-N-acetilcisteína-zinco phtalocianina (NacySNO-ZnPC) <sup>[52]</sup> são alguns exemplos de compostos capazes de liberar NO após excitação com luz  $\lambda_{\text{irradiação}}=320-440$  nm. Os nitrosilo complexos metálicos também tem recebido atenção especial devido a habilidade de gerar NO após irradiação com luz de energia apropriada.

### 1.5. Nitrosilo complexos metálicos

A importância do NO e espécies relacionadas é bem conhecida nos dias atuais. Embora muitos nitrosilo complexos metálicos sejam conhecidos e alguns aplicados clinicamente, diversos estudos ainda necessitam serem feitos em vista das funções desempenhadas pelo NO em diferentes processos, especialmente biológicos.

A ligação do NO a um centro metálico proporciona uma química ímpar para ambos. Em princípio, a molécula de NO pode ligar-se ao centro metálico via nitrogênio ou oxigênio formando nitrosilos (M – NO) ou isonitrosilos (M – ON) complexos. Na prática, a ligação da molécula de NO com centros metálicos é dominada pela primeira forma <sup>[53]</sup>.

O ligante nitrosil terminal pode adotar geometrias M-N-O linear (NO<sup>+</sup>) (Figura 14a) e angular (NO<sup>0</sup>) (Figura 14b).

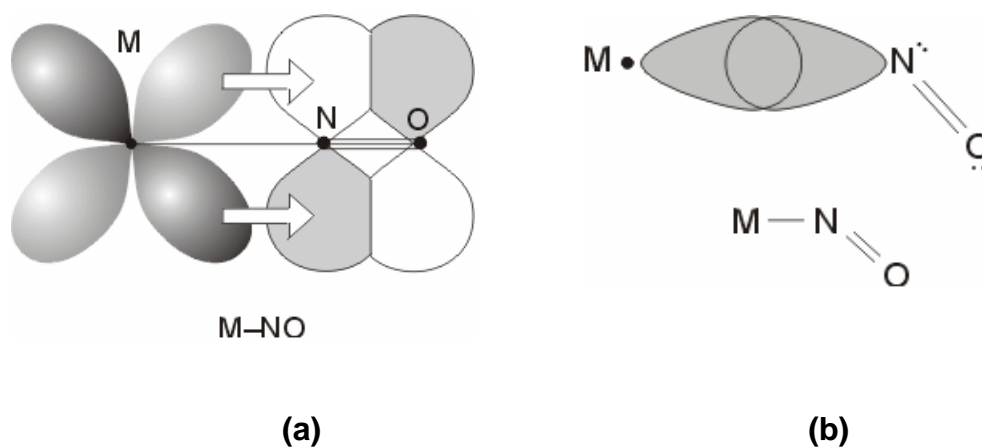
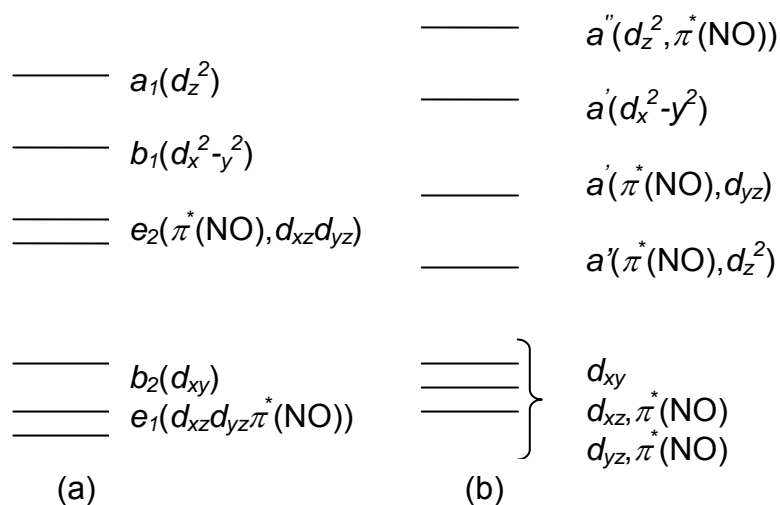


Figura 14. Representação do ligante nitrosil ligado a um centro metálico em posição terminal adotando: a) Geometria M-N-O linear e b) Geometria M-N-O angular.



Poucos complexos têm arranjos exatamente lineares, geralmente tendo o ângulo de  $180^\circ$  discretamente dobrado, com um desvio de  $\pm 10^\circ$ . A interpretação precisa para esse desvio na linearidade do ângulo é uma questão ainda não totalmente elucidada.

Na maioria dos complexos mononitrosil, as interações M-N-O são essencialmente lineares. Em complexos hexacoordenados tendo a configuração  $\{M(NO)\}^6$ , isso pode ser entendido por um simples tratamento de orbitais moleculares <sup>[53]</sup>. Os requisitos para esse simples quadro de OM são que as ligações M-N-O ocupam o eixo z, os outros ligantes adotam uma outra posição *trans* ao NO (também no eixo z) ou nos outros dois eixos cartesianos. Nesse esquema, os orbitais  $d_{x^2-y^2}$  e  $d_z^2$  do metal, interagem com os orbitais  $\sigma$  dos ligantes, incluindo o do NO, e os orbitais  $d_{xz}$  e  $d_{yz}$  interagem com os orbitais  $\pi^*$  do NO. O orbital  $d_{xy}$  do metal é relativamente não perturbado nesse arranjo. A figura 15 mostra o arranjo de OM em energias ascendentes <sup>[3]</sup>.



**Figura 15. Arranjo dos orbitais moleculares em complexos hexacoordenados  $\{M(NO)\}^n$  quando o ângulo M-N-O é (a)  $180^\circ$  e (b)  $120^\circ$  <sup>[3]</sup>.**

Para as espécies  $\{M(NO)\}^6$  a configuração eletrônica será  $(e_1)^4 (b_2)^2 (e_2)^0$  (Figura 15a) <sup>[3]</sup>. Em arranjos semelhantes, ou em qualquer outro com menos elétrons d (mantendo a hexacoordenação), isso não deverá ser significativo para distorcer o ângulo de ligação M-N-O. Entretanto, para complexos do tipo  $\{M(NO)\}^7$ , a configuração  $(e_1)^4 (b_2)^2 (e_2)^1$  resulta na ocupação parcial de um orbital do tipo  $\pi^*$ . Isso, inevitavelmente leva à distorção do ângulo de ligação M-N-O, uma mudança na simetria e a mistura de  $a_1$  e do componente em x, previamente

---

designado orbital  $e_2$  (Isso é ilustrado na figura 15). Essa mistura, fornece uma ligação a mais no nível  $a'$ , principalmente misturando o orbital  $\pi^*(NO)$  com  $d_z^2$  e um nível antiligante que é de caráter principalmente  $d_z^2$ . Existem outras alterações menores em energia e simetria dos níveis  $e_1$  e  $b_2$ , mas essas não são importantes com respeito aos orbitais de fronteira. Conseqüentemente, para o modo de ligação M-N-O angular, a configuração eletrônica  $\{M(NO)\}^7$  (descontando os seis elétrons nos níveis  $e_1$  e  $b_2$  anteriores) será  $(a')^1(a'')^0$ . Isso é equivalente ao óxido nítrico coordenado na forma de  $NO^0$ . O diagrama de orbital molecular mostrado na figura 15, assume um campo ligante relativamente forte, em que a separação dos níveis " $t_{2g}$ " e " $e_g$ " é significativa. Nos metais de transição, essa separação pode ser muito reduzida, dependendo dos co-ligantes [3].

### 1.5.1. Nitrosilo complexos de Rutênio

Nitrosilo complexos de rutênio formam uma classe de compostos que podem ser utilizados como agentes potencialmente capazes de capturar ou liberar NO *in vivo*. Entre estes, o composto *trans*-[RuCl([15]aneN<sub>4</sub>)NO]<sup>2+</sup>, onde ([15]aneN<sub>4</sub>)=1,4,8,12-tetraazaciclotetradecano [54], é um exemplo de espécie que libera NO quando reduzido pela norepinefrina, induzindo o relaxamento da artéria aorta. Além disso, esse macrocíclico também libera NO fotoquimicamente, apresentando igualmente capacidade vasodilatadora, quando irradiado com luz ( $\lambda_{irradiação}$ = 355 nm). O rendimento quântico para esta fotorreação é cerca de 0,60 mol/einstein.

Os compostos K<sub>2</sub>[RuCl<sub>5</sub>NO] e [RuCl<sub>3</sub>NO] são também exemplos de espécies que liberam NO após irradiação e sua capacidade como agentes vasodilatadores vem sendo explorada [55], embora apresentem rendimento quântico menor que o complexo *trans*-[RuCl([15]aneN<sub>4</sub>)NO]<sup>2+</sup>.

Em 2000, Lang e colaboradores reportaram que a redução do composto *trans*-[Ru(cyclam)(NO)Cl]<sup>2+</sup> (cyclam=1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano) leva à liberação de óxido nítrico vagorosamente, sugerindo que esse tipo de composto possa ser utilizado como um vasodilatador de longa duração [56].

Estudos recentes envolvendo o composto *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>P(OEt)<sub>3</sub>(NO)]<sup>3+</sup> com respeito à liberação de NO [57, 58], mostraram que o mesmo apresenta baixa toxicidade bem como seus prováveis metabólitos [59]. Testes em hipocampo de

cérebro de rato <sup>[60]</sup>, demonstraram a capacidade desse complexo liberar NO em cultura. O complexo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>P(OEt)<sub>3</sub>(NO)]<sup>3+</sup> também exibe uma capacidade vasodilatadora semelhante a do nitroprussiato de sódio, um vasodilatador de emergência já há muito tempo utilizado clinicamente.

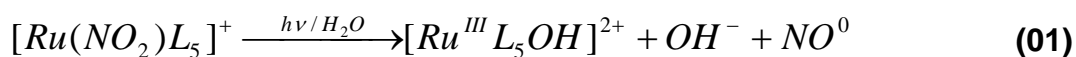
Clarke e Gaul mostraram que, em sistemas do tipo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(NO)]<sup>3+</sup>, a liberação de NO após redução pode ser modulada variando-se o ligante L na posição *trans* ao óxido nítrico <sup>[61]</sup>. Assim, a facilidade de liberação do NO pelo composto *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>P(OEt)<sub>3</sub>(NO)]<sup>3+</sup> após redução, pode ser atribuída ao efeito *trans*-labilizante do trietilfosfito, sendo responsável pela atividade biológica desse complexo. Infelizmente, a forte natureza  $\pi$ -aceptora deste ligante, também facilita o ataque do íon OH<sup>-</sup> ao NO coordenado, levando à formação de NO<sub>2</sub><sup>-</sup> em pH fisiológico.

Os nitrosilo complexos do tipo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(NO)]<sup>3+</sup>, onde L=imidazol (coordenados através do átomo de nitrogênio), L= histidina, 4-picolina, piridina, nicotinamida, pirazina e 4-acetipiridina, foram estudados com respeito à reação de fotoliberação de NO <sup>[62]</sup>. Observou-se que os valores de rendimento quântico para esta fotorreação, mostrados na tabela 1, apresentam dependência tanto do comprimento de onda de irradiação quanto do pH do meio reacional.

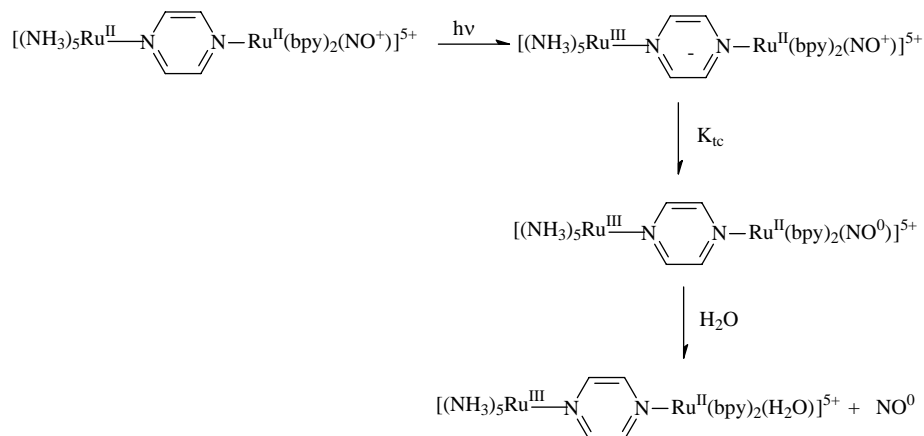
**Tabela 1. Valores de  $\phi_{NO}$  para fotorreação de liberação do óxido nítrico em meio aquoso, pelos íons complexos *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(NO)]<sup>3+</sup> <sup>[62]</sup>**

L	$\lambda_{irradiação}(nm)$	pH	$\phi_{NO}$ mol/einstein
4-pic	330	2,0	0,08±0,01
	330	6,0	0,40±0,01
py	330	3,0	0,11±0,01
	330	6,4	0,18±0,01
pz	313	2,13	0,13±0,03
	313	4,32	0,23±0,03
4-acpy	313	2,13	0,10±0,02
	313	4,32	0,19±0,03
L-Hist	313	2,13	0,045±0,003
	313	4,32	0,086±0,004
ImN	313	2,13	0,042±0,002
	313	4,32	0,079±0,003

A irradiação desses compostos com maiores comprimentos de onda ( $\lambda_{\text{irradiação}} > 330 \text{ nm}$ ) não resulta em qualquer fotorreação significativa [62], o que não é interessante, visto que para ser utilizado biologicamente causando menos efeitos prejudiciais, os compostos deveriam ser irradiados com luz na região do visível [40]. Compostos do tipo *cis*- $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{NO}_2)\text{L}(\text{bpy})_2]^+$ , onde *bpy*=2,2'-bipiridina e *L*=piridina, 4-picolina e pirazina, também foram avaliados quanto a fotoliberação de óxido nítrico [63]. Quando estes compostos foram irradiados com luz ( $\lambda_{\text{irradiação}} = 355 \text{ nm}$ ), mostraram exercer ação vasodilatadora eficaz. A fotorreação apresentada por estas espécies para que ocorra a liberação de óxido nítrico provavelmente ocorre de acordo com a equação 01.



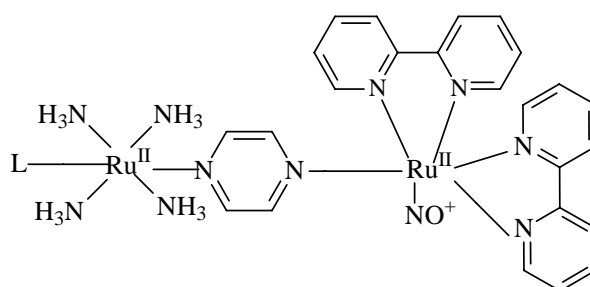
Embora a maioria dos nitrosilo complexos descritos anteriormente tenham apresentado alguma ação farmacológica, geralmente esses compostos somente liberam NO fotoquimicamente após irradiação com luz na região do ultravioleta. Considerável esforço tem sido direcionado para síntese de compostos que possam liberar NO após irradiação com luz visível, para posterior utilização em TFD. Sendo assim, passou-se a se estudar sistemas binucleares, pensando na possibilidade de combinar um fragmento que absorvesse luz na região do visível e outro contendo o ligante NO na mesma molécula [64]. O composto  $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{NH}_3)_5(\text{pz})\text{Ru}^{\text{II}}(\text{bpy})_2(\text{H}_2\text{O})]^{5+}$  foi sintetizado e o estudo fotoquímico desse complexo mostrou que o mesmo, apresenta liberação de NO após irradiado em meio aquoso com luz  $\lambda_{\text{irradiação}} = 532 \text{ nm}$  ( $\phi_{\text{NO}} = 0,025 \pm 0,004 \text{ mol/einstein}$ ), de acordo com o mecanismo ilustrado na figura 16.



**Figura 16. Mecanismo de liberação fotoquímica do NO pelo composto  $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{NH}_3)_5(\text{pz})\text{Ru}^{\text{II}}(\text{bpy})_2(\text{H}_2\text{O})]^{5+}$  após fotólise em meio aquoso ( $\lambda_{\text{irradiação}} = 532 \text{ nm}$ ).**

Ocorre inicialmente a transferência de carga entre os orbitais  $d_{\pi}Ru^{II} \rightarrow \pi^*(L)$ , onde L=pirazina. Posteriormente, ocorre o processo  $d_{\pi}Ru^{II} \rightarrow \pi^*(NO^+)$ , seguido da liberação do ligante  $NO^0$ , concomitante à aquação do íon complexo [64].

Com o mesmo objetivo, as espécies  $[Ru^{II}L(NH_3)_4(pz)Ru^{II}(bpy)_2(NO)](PF_6)_5$ , onde L=4-acetipiridina (4-acpy), ou piridina (py), mostradas na figura 17, também foram estudadas [38].



**Figura 17. Estrutura do íon complexo  $[Ru^{II}L(NH_3)_4(pz)Ru^{II}(bpy)_2(NO)]^{5+}$ .**

A liberação do NO também foi observada quando os compostos foram submetidos à irradiação com luz na região do visível ( $\lambda_{irradiação} = 532 \text{ nm}$ ), seguindo o mesmo mecanismo demonstrado anteriormente para o sistema  $[Ru^{III}(NH_3)_5(pz)Ru^{II}(bpy)_2(H_2O)]^{5+}$  e os valores de rendimento quântico para esta fotorreação podem ser observados na tabela 2 [38].

**Tabela 2. Dados de rendimento quântico (mol/einstein) para o sistema  $[Ru^{II}L(NH_3)_4(pz)Ru^{II}(bpy)_2(NO)]^{5+}$ , após fotólise em meio aquoso, pH=4,5.**

L	$\lambda_{irradiação} = 355 \text{ nm}$	$\lambda_{irradiação} = 532 \text{ nm}$
NH <sub>3</sub>	0,08±0,01	0,025±0,002
Py	0,05±0,01	0,038±0,002
4-acpy	0,07±0,01	0,036±0,002

A diminuição da concentração de NO no organismo pode levar a uma crise hipertensiva. Por outro lado, a superprodução de NO é um fator agravante em doenças como diabetes, artrite, epilepsia e choque séptico. A produção excessiva de NO ocorre, por exemplo, quando o nível de bactérias circulando no sangue está alto, estimulando a enzima i-NOS (óxido nítrico sintetase induzida) a produzir

NO<sup>[19]</sup> (Figura 18). Nesta situação, conhecida como choque séptico, o seu efeito vasodilatador pode significar sérios riscos à vida.

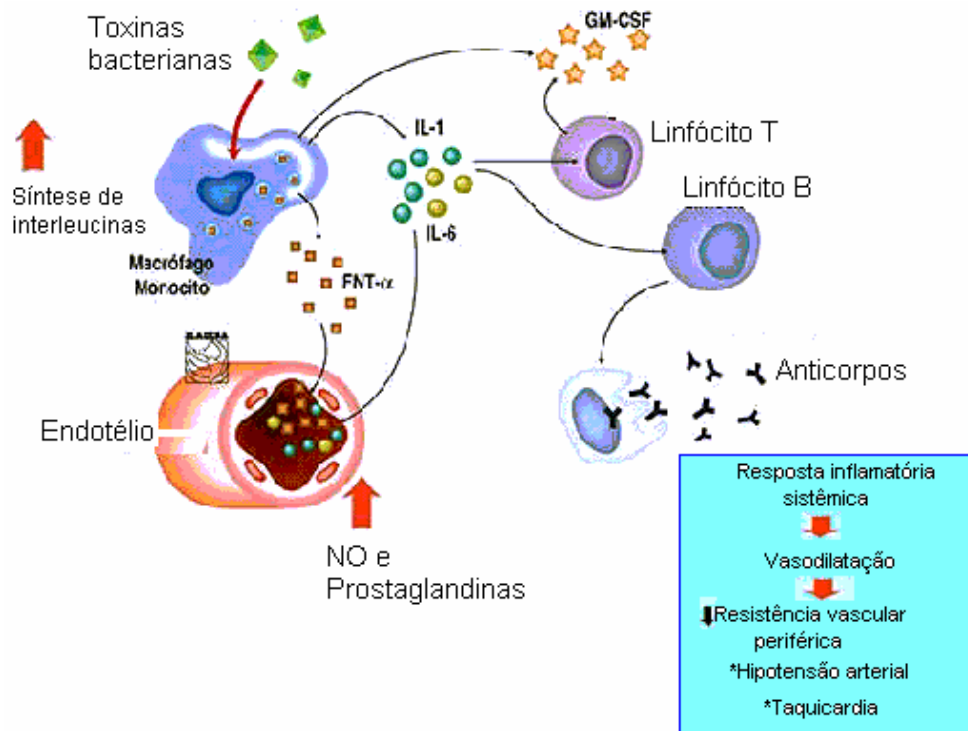


Figura 18. Esquema mostrando os efeitos da superprodução de óxido nítrico para o organismo.

Ainda não existem drogas disponíveis comercialmente para o tratamento dos casos em que ocorre produção excessiva de NO. Entretanto, em 1995, Johnson e Mathey divulgaram resultados de testes utilizando os complexos  $[\text{Ru}_2(\text{ttha})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2-}$  (ttha = trietilenotetraminahexaacetato) e  $\text{K}[\text{Ru}(\text{Hedta})\text{Cl}]$ <sup>[19, 65]</sup> (Hedta = ácido etilenodiaminotetraacético) (Figuras 19a e 19b, respectivamente), como potenciais e eficientes capturadores de NO em sistemas biológicos<sup>[66]</sup>.

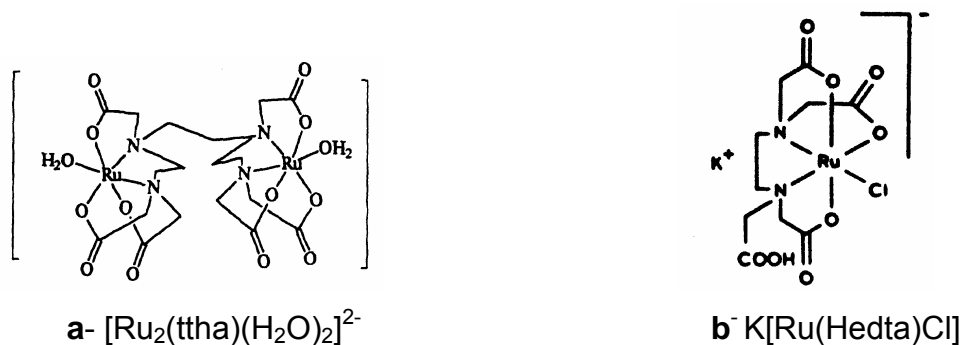


Figura 19. Exemplos de complexos de rutênio capturadores de NO.

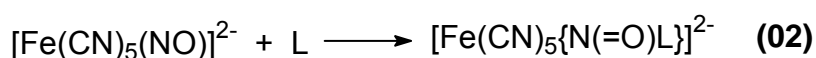
---

### 1.5.2. Nitrosilo complexos de ferro

Um dos primeiros compostos a ser utilizado no tratamento de crises hipertensivas, mesmo antes de se conhecer o seu mecanismo de ação, foi o nitroprussiato de sódio  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$  [67-69]. A liberação de NO por este composto, tem sido postulada ocorrer através de uma transferência de elétron do  $\text{Fe}^{2+}$  ou  $\text{CN}^-$  para o íon nitrosônio ( $\text{NO}^+$ ), com posterior liberação de  $\text{NO}^0$ , o que fornece imediato alívio da alta pressão sangüínea, por relaxamento da musculatura vascular constricta.

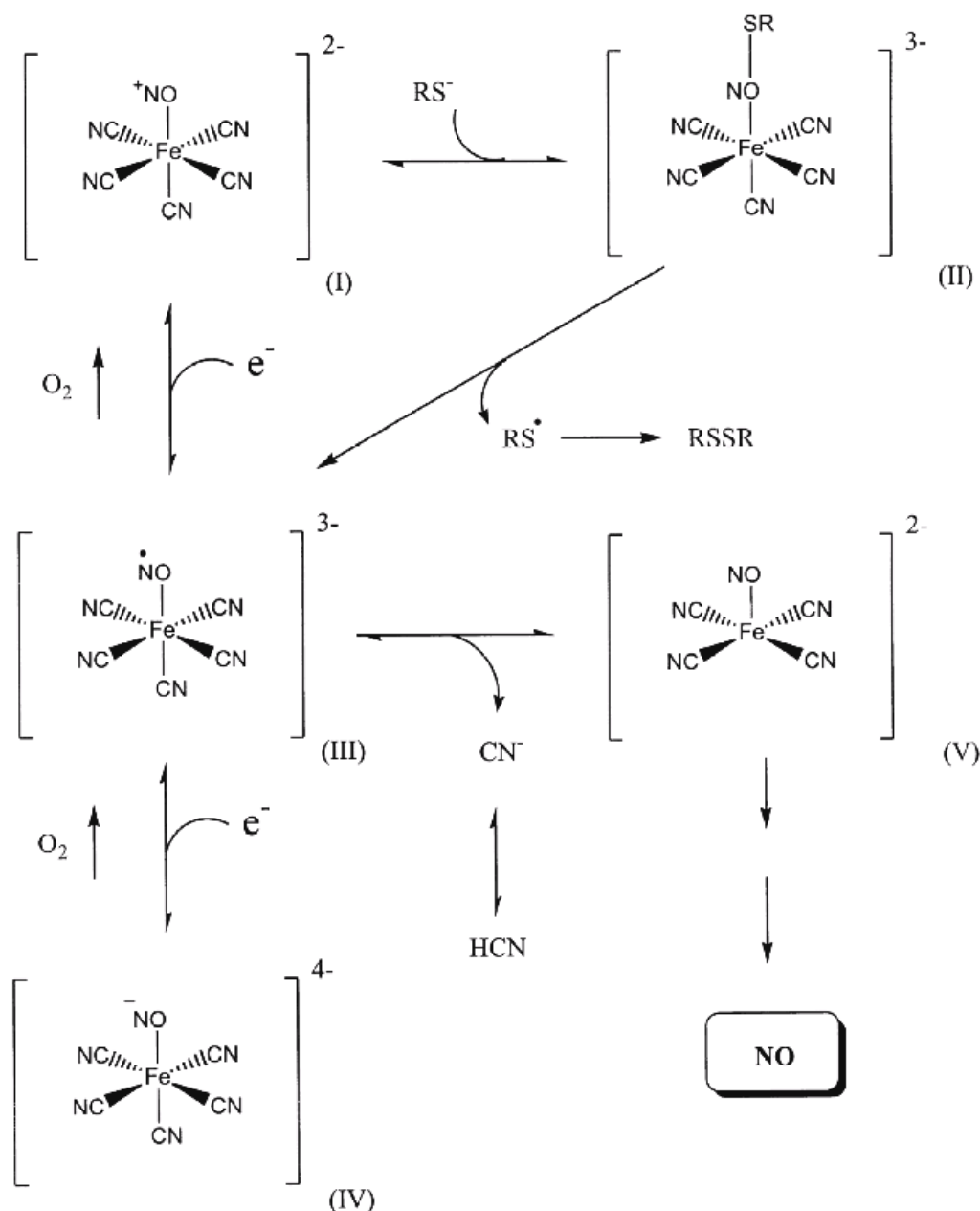
A redução do  $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]^{2-}$  leva à formação do  $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]^{3-}$ , que libera  $\text{CN}^-$  levando ao pentacoordenado  $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO})]^{2-}$ , a qual é a espécie liberadora do NO [70].

A reação do nitroprussiato com nucleófilos (L) tais como aminas, mono e di-aminoácidos, carbânions, tióis e acetona tem sido relacionada à atividade biológica deste íon [71]. Essa reação se processa via ataque inicial do nucleófilo no átomo de nitrogênio, isto é,



O grupo  $\text{N}(\text{=O})\text{L}$  pode então ser removido da esfera de coordenação do metal [71]. Algumas vezes o ânion tiolato, por exemplo, de uma cisteína localizada na parte exposta de uma proteína endógena ou peptídeo, reage com o NO deste ânion para formar um intermediário reativo  $[\text{Fe}(\text{CN})_5\{\text{N}(\text{=O})\text{SR}\}]^{3-}$ .

O esquema mostrado na figura 20 ilustra estes dois possíveis caminhos [70].

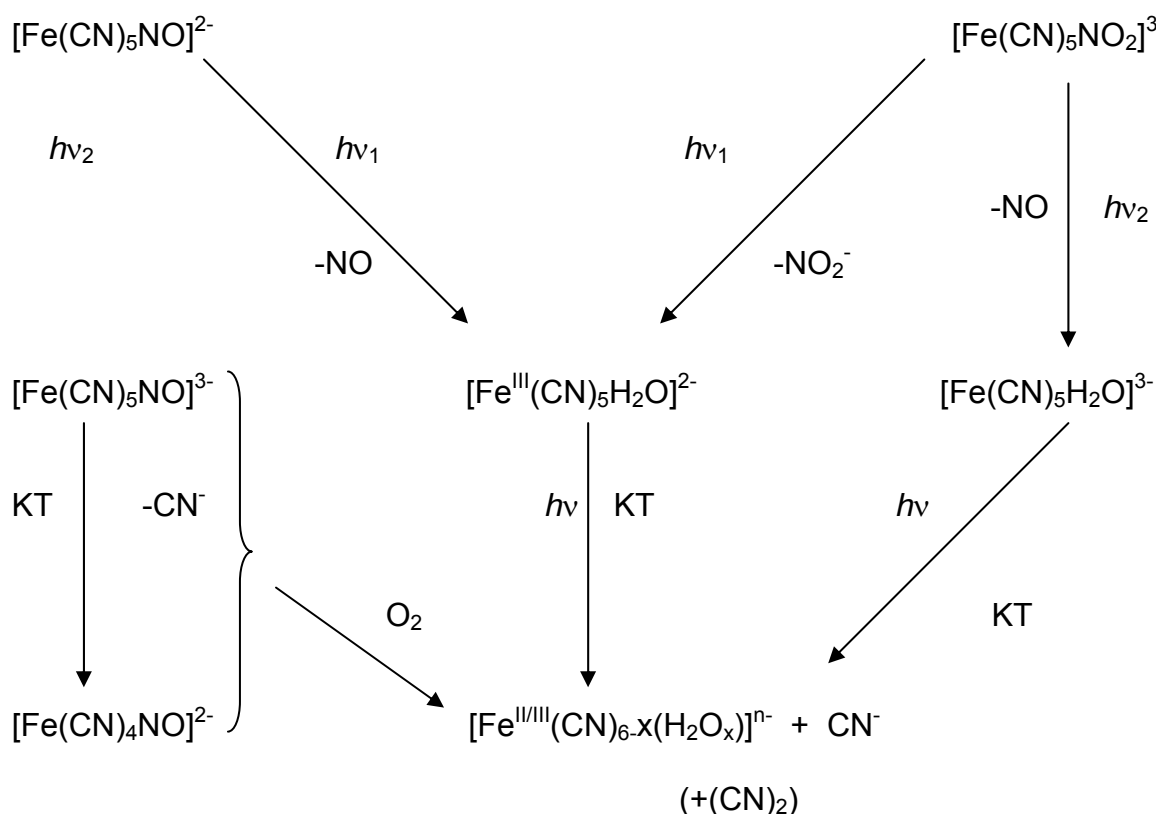


**Figura 20. Mecanismo proposto para a dissociação do óxido nítrico no tecido vascular pelo nitroprussiato de sódio [71].**

Estudos fotoquímicos tem revelado que não somente o sangue, mas também a luz é responsável pela liberação de cianeto [72-76]. Além disso, o relaxamento de aortas de coelhos, alcançado com a administração de solução aquosa irradiada do  $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{2-}$  ou do seu análogo  $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}_2]^{3-}$  é consideravelmente menor do que o efeito causado pela solução não irradiada. A fotoquímica do  $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{2-}$  e do  $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}_2]^{3-}$  (Figura 21) tem sido alvo de muitas investigações. A foto-oxidação do centro metálico e a solvatação do ligante



NO é entendida como sendo a reação primária para as soluções tanto aquosas quanto não aquosas de SNP ( $h\nu_1$ ), onde a fotorredução seguida de uma rápida liberação do ligante  $\text{CN}^-$  é a reação induzida somente por radiações mais energéticas ( $h\nu_2$ )<sup>[77, 78]</sup>. A irradiação do  $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}_2]^{3-}$  em  $\lambda \leq 440\text{nm}$  induz tanto a fotossustituição ( $h\nu_1$ ) do ligante  $\text{NO}_2^-$  quanto a fotorredução intramolecular ( $h\nu_2$ ), com um rendimento quântico dependente da energia da radiação<sup>[79]</sup>.



**Figura 21. Caminho fotoquímico para os íons  $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{2-}$  e  $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}_2]^{3-}$  irradiados em solução aquosa com luz UV/visível.**

Em 2000, Hauser e colaboradores<sup>[80]</sup> reportaram as propriedades do *trans*- $[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO})\text{Cl}](\text{ClO}_4)$  e *trans*- $[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO})\text{I}]\text{I}$ , que foram isolados pela reação do complexo *cis*- $[\text{Fe}(\text{cyclam})\text{Cl}_2]\text{Cl}$  e hidroxilamina. Ambas as espécies são classificadas como do tipo  $\{\text{Fe}-\text{NO}\}^7$  e o óxido nítrico está coordenado ao metal na sua forma angular, formando um ângulo Fe-NO de  $144.0(4)^\circ$ <sup>[80]</sup>. Em 2003, Siri, O. e colaboradores<sup>[81]</sup> decidiram explorar a reatividade dos nitrosilo complexos de ferro ligados ao cyclam e concluíram que somente o isômero *cis* estava apto a liberar NO sob condições brandas, porque o efeito da retrodoação era mais pronunciado para o *cis*, correspondendo a um grupo FeNO quase linear. O isômero *trans* é estável sob as mesmas condições e pode oxidar sob atmosfera

de oxigênio.

Recentemente, um interessante estudo com o composto  $\text{Na}[\text{Fe}_4\text{S}_3(\text{NO})_7]$  (Figura 22), conhecido como RBS (Roussin's Black Salt) <sup>[41]</sup>, mostrou que o mesmo apresenta liberação fotoquímica de NO quando irradiado com luz ( $\lambda=354$  nm, solução aquosa pH=5,0). Além disso, o composto RBS pode liberar NO efetivamente em culturas de células após irradiação, causando a morte dessas células e, em baixas concentrações (10 nM) apresenta atividade fotocitotóxica, causando a morte de células de melanoma (câncer de pele). Entretanto, a toxicidade dos subprodutos da fotorreação indica que tal composto não seria um bom candidato a ser utilizado como um medicamento antineoplásico de uso sistêmico, não sendo descartada, entretanto, a sua aplicação tópica <sup>[41]</sup>.

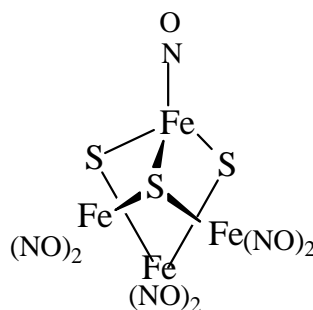


Figura 22. Estrutura do composto conhecido como RBS (Roussin's Black Salt)

### 1.6. O efeito *trans*

Os ligantes espectadores T que encontram-se em posição *trans* ao grupo abandonador em complexos quadrado planares, influenciam a velocidade de substituição. Esse fenômeno é chamado de efeito *trans*. Se T é um ligante doador  $\sigma$  forte ou um ligante receptor  $\pi$  (Figura 23), então ele acelera muito a substituição de um ligante que se encontra *trans* a ele mesmo <sup>[82]</sup>.

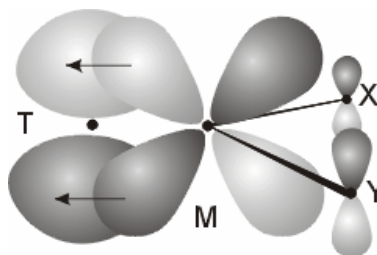


Figura 23. Representação do efeito retirador de densidade eletrônica por um ligante receptor  $\pi$  o qual pode facilitar o ataque nucleofílico sobre um átomo de metal *d* removendo densidade eletrônica.

---

A ligação química entre Ru-NO em complexos do tipo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(L)(NO)]<sup>3+</sup> consiste na doação de elétrons  $\sigma$  do ligante nitrosilo para o metal seguida de retrodoação de densidade eletrônica  $\pi$  para orbitais  $\pi^*$  do grupo NO [83, 84]. Portanto, bons doadores  $\sigma$  na posição *trans* ao NO<sup>+</sup> provocarão uma maior retrodoação Ru→NO<sup>+</sup> e, conseqüentemente uma maior população dos orbitais  $\pi^*$  do NO o que conduz a diminuição na ordem de ligação N-O e, portanto, uma diminuição na frequência de  $\nu(\text{NO}^+)$ . Além disso, a redução do ligante NO<sup>+</sup> a NO<sup>0</sup>, ocorre com a adição de um elétron num orbital  $\pi^*$  do NO. O potencial para essa redução, bem como o comprimento de onda em que ocorre a banda MLCT Ru→NO<sup>+</sup>, também dependem do grau de interação (Ru)d $\pi$ →p $\pi^*(\text{NO}^+)$ .

Por outro lado, bons aceptores  $\pi$  na posição *trans* ao ligante nitrosil, competirão com o NO<sup>+</sup> pelos elétrons 4d $\pi$  do Ru(II) diminuindo o efeito da retrodoação Ru→NO<sup>+</sup>, aumentando a ordem de ligação N-O e conseqüentemente aumentando a  $\nu(\text{NO}^+)$  [83, 84]. O valor de E<sup>o</sup> (NO<sup>+</sup>/NO<sup>0</sup>) é deslocado para potenciais menos negativos em relação a compostos que apresentem ligantes em *trans* ao NO que sejam considerados bons doadores  $\sigma$  e a banda TCML Ru→NO<sup>+</sup> será observada em menores valores de comprimento de onda.

## 1.7. Química dos ligantes macrocíclicos

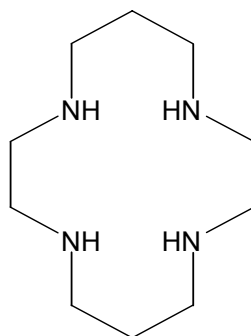
Desde de que Curtis [85] observou a elevada estabilidade do produto da condensação da acetona com [Ni(en)<sub>3</sub>]<sup>+2</sup>, a pesquisa envolvendo ligantes macrocíclicos tem se expandido enormemente. Esta expansão se deve a vários fatores, onde podemos citar: a facilidade sintética destes ligantes macrocíclicos, a síntese de novas moléculas e o interesse crescente na preparação de compostos metálicos de baixo peso molecular com relevância biológica [86].

Espécies macrocíclicas formam uma importante classe de ligantes para a química de metais de transição. A partir destas moléculas é possível obter espécies que podem mimetizar compostos naturais, como por exemplo, as porfirinas que formam o grupo prostético de muitas metaloproteínas.

Historicamente, tetraazamacrocíclicos com variados tamanhos de anel e grau de insaturação estão entre os primeiros azamacrocíclicos sintetizados e uma vasta literatura pode ser encontrada envolvendo estes macrocíclicos

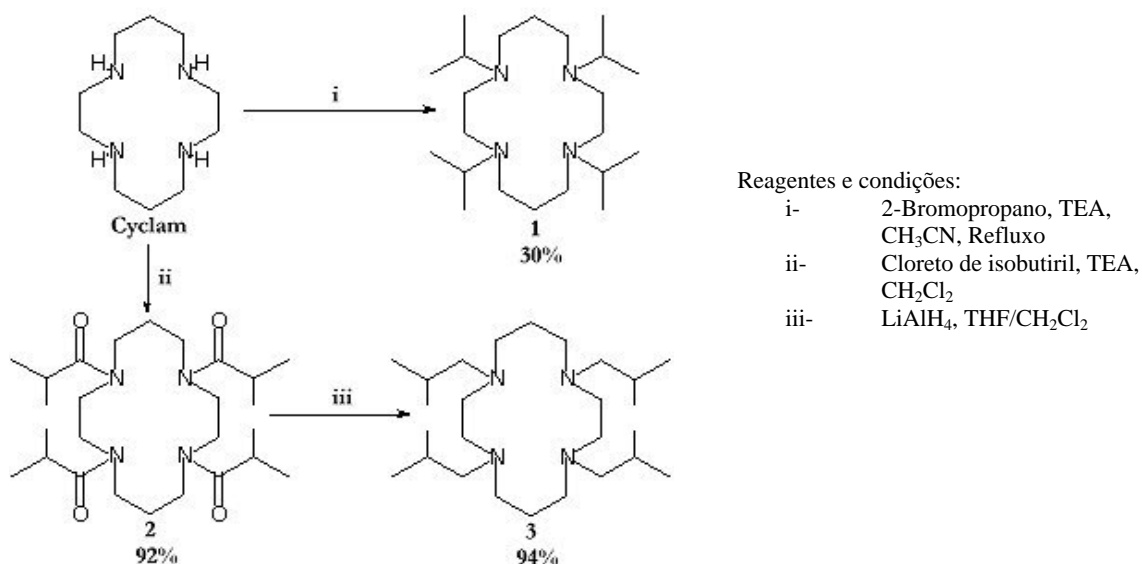
tetradentados e centros metálicos [87]. Particularmente o ligante 1,4,8,11 – tetraazaciclotetradecano, [14]aneN4, cyclam, tem obtido uma importante função em diferentes áreas na química inorgânica.

O ligante cyclam, cuja estrutura é mostrada na figura 24, é constituído por um anel macrocíclico saturado contendo quatro átomos de nitrogênio doadores, formando um anel de 14 membros. Por ser um ligante quelante, o cyclam confere uma grande estabilização ao centro metálico.

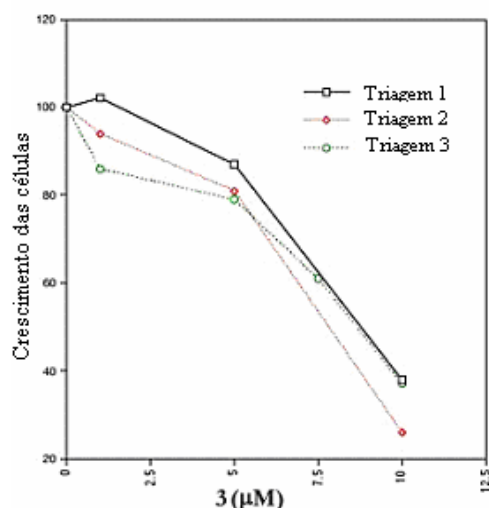


**Figura 24. Estrutura do ligante macrocíclico cyclam (1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano).**

Estudos recentes mostraram que o macrocíclico cyclam, modificado com ligantes isopropil e isobutil (Figura 25) possui a capacidade de inibir o avanço da leucemia em células de ratos (L1210), quando administrado em concentrações submicromolar, como mostrado no gráfico da figura 26.



**Figura 25. Esquema mostrando a síntese dos derivados do cyclam.**



**Figura 26. Gráfico mostrando o efeito do macrocíclico cyclam modificado com ligantes isopropil no grau de crescimento de células tumorais (L1210).**

O ligante cyclam coordena-se a centros metálicos através dos 4 átomos de nitrogênio presentes em sua molécula. Assim, em metais com número de coordenação 6, como por exemplo, o ferro, o cyclam disponibiliza apenas duas posições lábeis na esfera de coordenação do metal, possibilitando desta forma a síntese de complexos com duas formas isoméricas, *cis* e *trans*.

Complexos de metais de transição envolvendo ligantes macrocíclicos, são conhecidos por representarem sistemas inertes sob o ponto de vista cinético e termodinamicamente estáveis. Comparado com ligantes lineares multidentados, ligantes cíclicos são menos flexíveis e formam espécies mais estáveis <sup>[88]</sup>.

A elevada estabilidade dos complexos formados a partir de ligantes macrocíclicos pode ser atribuída a dois efeitos: o efeito quelato e o efeito macrocíclico. O efeito quelato está relacionado ao número de átomos doadores dos ligantes coordenados ao centro metálico e o efeito macrocíclico está relacionado à natureza cíclica destes ligantes.

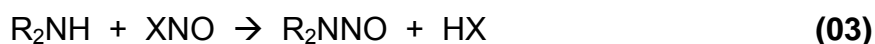
Atualmente complexos metálicos com ligantes macrocíclicos vêm sendo alvo de muitos estudos devido a sua diversidade de aplicações em potencial, como os complexos de níquel com o macrocíclico cyclam, que tem sido bastante estudado na área de catálise devido a sua capacidade de reduzir o CO<sub>2</sub> <sup>[89-91]</sup> a outras espécies como por exemplo metanol <sup>[92]</sup>. Na área biomédica, tanto complexos metálicos como o ligante livre e seus derivados orgânicos vem sendo

estudado para o desenvolvimento de novas terapias para o câncer [93, 94] e Aids [95, 96].

### 1.8. N-Nitrosaminas

As N-nitrosaminas foram primeiramente reportadas por Geuther em 1863 [97]. Elas foram utilizadas ocasionalmente como solventes ou intermediários sintéticos na preparação de hidrazina e diazoalcanos [98].

Nitrosaminas do tipo  $R_2NNO$  contendo o grupo funcional N-nitro são preparadas pelo processo de nitração de aminas e compostos correlatos, como descrito na equação 03. Agentes nitrosantes típicos são:  $N_2O_4$ ,  $CINO$ ,  $BuONO$ ,  $NO^+$  e nitrito em meio ácido [99].



Em geral, compostos N-nitroso podem ser divididos em dois tipos diferentes, como ilustrado na figura 27 [100].

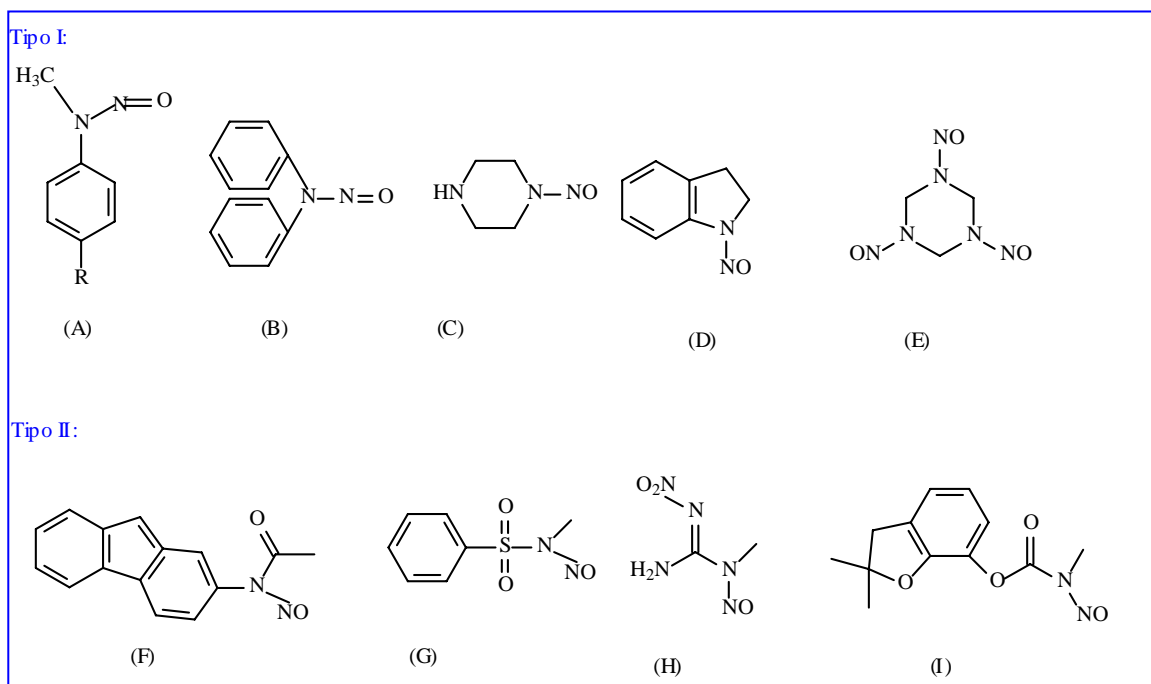


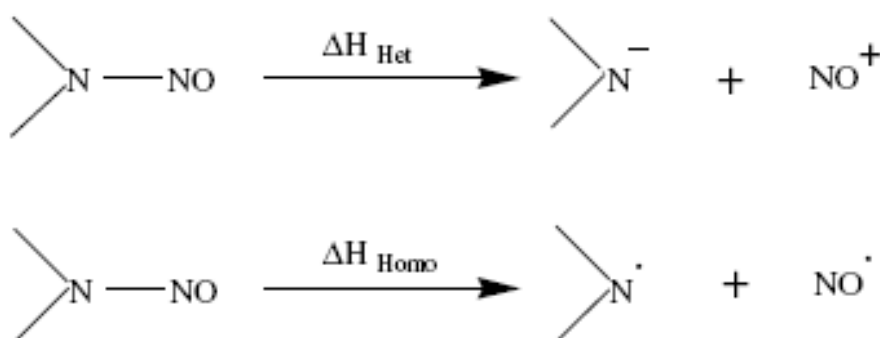
Figura 27. Exemplos de compostos que se enquadram na classificação dos dois tipos de N-nitrosaminas.

O tipo I inclui dialquil, alquil, aril e diaril nitrosaminas. Compostos do tipo II são nitrosaminas com um grupo contendo elétrons desemparelhados ligado ao nitrogênio vizinho ao grupo NO terminal, como por exemplo as N-nitrosamidas, N-nitrosuréias, N-nitrosoguanidinas, N-nitrosocarbamatos e outros compostos do tipo N-acil-N-nitroso.

Em 1956, Magee e Barnes reportaram que a nitrosodimetilamina possuía a capacidade de induzir câncer de pulmão quando ingerida por ratos <sup>[101]</sup>. Pouco depois, foi descoberto que as nitrosaminas apresentavam a capacidade de alquilar proteínas e ácidos nucleicos <sup>[102]</sup>. Assim, as N-nitrosaminas são geralmente consideradas como carcinogênicas. Entretanto, foi também descoberto que as N-nitrosaminas apresentam atividade vasodilatadora e parecem estimular a sGCs <sup>[103, 104]</sup>.

A maioria das N-Nitrosaminas são solúveis em solventes orgânicos e relativamente estáveis em solução aquosa no pH fisiológico ( $\approx 7,4$ ). Porém são reativas quando expostas à luz. Além disso, apresentam absorções na região do ultravioleta em 230-240 nm e 330-350nm.

As N-nitrosaminas são potenciais doadores de NO através da clivagem homolítica ou heterolítica da ligação N-NO, como mostrado na figura 28. O poder de liberação do NO pode ser avaliado em termos da energia de ligação N-NO. Estudos têm mostrado que a clivagem homolítica da ligação N-NO, gerando o radical  $\text{NO}^0$  é termodinamicamente mais favorável que a clivagem heterolítica, a qual gera a espécie  $\text{NO}^+$  <sup>[100]</sup>.



**Figura 28. Esquema mostrando os modos de clivagens homolítica e heterolítica da ligação N-NO**

---

## 1.9. Princípios das reações fotoquímicas <sup>[105, 106]</sup>

A interação da luz com sistemas moleculares é realizada entre uma molécula e um fóton. Uma molécula pode ser promovida de um estado eletrônico fundamental para um estado eletrônico excitado através da absorção de um quantum de luz (fóton). A condição necessária é que a energia do fóton ( $h\nu$ ) se equipare à diferença de energia entre o estado fundamental e o estado excitado da molécula. A absorção de um fóton por uma molécula pode ser representada esquematicamente por:



Onde **A** designa a molécula no estado fundamental,  **$h\nu$**  é a energia do fóton absorvido e  **$A^*$**  a molécula no estado eletrônico excitado com uma energia extra  $h\nu$ . A energia obtida pela molécula quando esta absorve um fóton de luz não é negligenciável. A molécula excitada é considerada como uma nova espécie química, a qual possui propriedades físicas e químicas diferentes daquelas apresentadas no estado fundamental. A energia absorvida pode ser dissipada através de vários processos, tais como:



Existem duas questões de relevante interesse quando da absorção da luz por moléculas orgânicas ou inorgânicas: qual o estado inicialmente populado na absorção (eq. 04); e por quais caminhos a energia de excitação conduz a reação química (eq.05) ou ao retorno da molécula ao estado fundamental (eq. 06 e 07).

### 1.9.1. Formação dos estados eletrônicos excitados <sup>[107, 108]</sup>

Após a absorção da luz:  $A + h\nu \rightarrow A^*$ ,  $A^*$  representa uma molécula excitada



no estado singleto  $S_1$  ou excitada a estados singleto de maior energia ( $S_2, S_3...$ ). A molécula pode perder esse excesso de energia eletrônica decaindo para o estado fundamental por vários processos fotofísicos. O excesso de energia eletrônica pode ser total ou parcialmente dissipado, convertido em calor, ser emitido sob a forma de radiação, ser utilizado em reações fotoquímicas ou transferido para outras moléculas.

Dependendo da energia do fóton absorvido um dos muitos estados excitados possíveis pode ser produzido. A ordem de energia relativa dos possíveis estados excitados e suas possíveis interconversões são freqüentemente exibidos na forma de um diagrama de estados de energia, usualmente chamado de Diagrama de Jablonski (Figura 29).

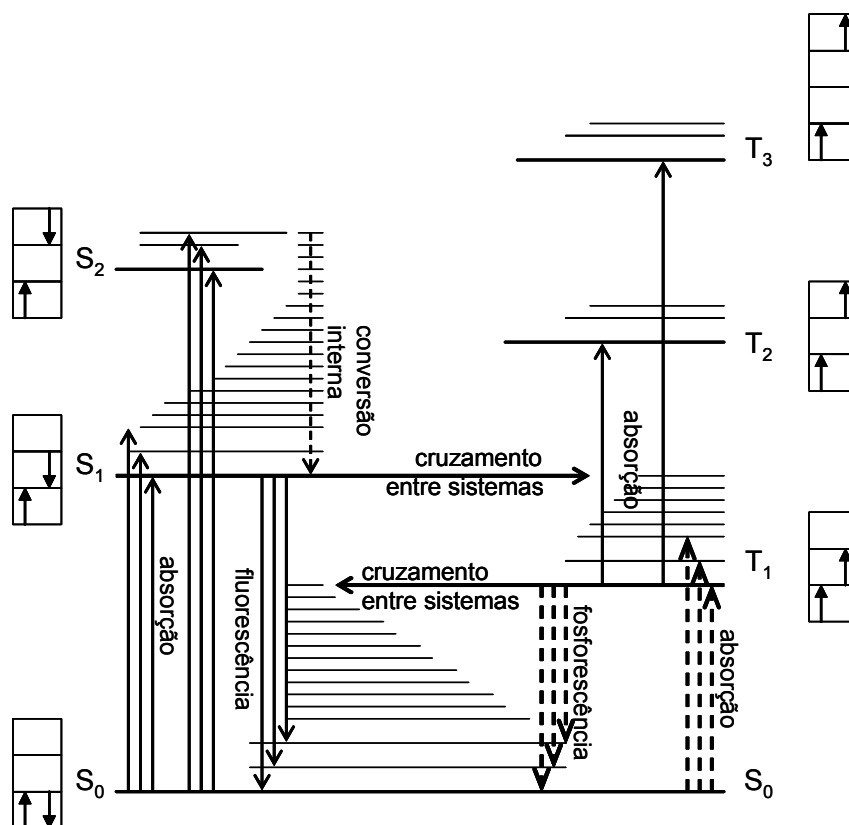


Figura 29. Diagrama de Jablonski .

As seguintes definições de estados são utilizadas:

$S_0$ =Estado fundamental singleto;

$S_1, S_2, S_3$ =Primeiro, segundo e terceiro estados singleto excitados;

$T_1, T_2, T_3$ = Primeiro, segundo e terceiro estados tripleto excitados.

---

Observa-se que as transições entre os vários níveis eletrônicos são verticais; esta representação é usada para ilustrar a natureza instantânea da absorção da luz ( $\approx 10^{15}$ s).

A absorção promove a molécula de um estado eletrônico fundamental  $S_0$  para um nível vibracional e rotacional excitado do estado eletrônico excitado  $S_1$  ou  $S_2, S_3...$  Normalmente, o primeiro processo seguido da absorção é a relaxação vibracional para o nível zero em  $S_1$  via conversão interna (ci  $S_2 \rightarrow S_1$ , ci  $S_3 \rightarrow S_1...$ ).

Os seguintes processos fotofísicos podem ocorrer a partir do singlete  $S_1$ :

1-Desativação da molécula para o nível  $S_0$ , emitindo um fóton via processo radioativo denominado fluorescência ( $10^{-10}$  -  $10^{-6}$  segundos):  $S_1 \rightarrow S_0$ .

2-Desativação via processo não radioativo para  $S_0$  através de conversão interna (ci)-dissipação de energia: através dos modos vibracionais com transferência de calor para o meio: ci  $S_1 \rightarrow S_0$ .

3-Cruzamento inter-sistemas (cis) para  $T_1$ : cis  $S_1 \rightarrow T_1$  onde a molécula pode relaxar para  $S_0$  emitindo um fóton via processo radioativo denominado fosforescência ( $10^{-5}$  -  $10^{-1}$  segundos):  $T_1 \rightarrow S_0$  ou ainda desativar via processo não radioativo através de conversão inter-sistemas: cis  $T_1 \rightarrow S_0$ .

O Diagrama de Jablonski, apresentado na figura 29 ilustra os possíveis processos fotofísicos de desativação de uma molécula no estado excitado. Processos fotofísicos são definidos como transições que interconvertem estados excitados entre si ou estados excitados com o estado fundamental. Somente transições entre estados de mesma multiplicidade (por exemplo,  $S_1 \rightarrow S_0$ ) são transições permitidas por spin.

Os processos fotoquímicos são definidos como transições entre estados eletrônicos excitados, com formação de estruturas de diferentes configurações de  $S_0$ . São geralmente iniciadas por moléculas  $S_1$  ou  $T_1$  originando reações químicas.

---

## 2. Objetivos

O grande desafio presente no estudo químico do óxido nítrico é o desenvolvimento de compostos que possam atuar como doadores e/ou aceptores de NO em sistemas biológicos, uma vez que esta molécula atua em uma diversidade de processos fisiológicos [3]. Neste contexto, existe um especial interesse em compostos que apresentem baixa toxicidade para o organismo e possam liberar óxido nítrico após indução fotoquímica, para serem utilizados em TFD no tratamento de doenças como o câncer [41, 62, 109, 110].

Assim, sabendo que a incorporação do NO na composição de muitas moléculas torna-se interessante para o estudo do mecanismo químico e enzimático da sua liberação, neste trabalho, a reação de nitrosilação do cyclam foi executada. O composto [cyclam(NO)<sub>4</sub>] foi obtido e caracterizado, objetivando-se estudar a reatividade de um novo sistema do tipo N-nitrosamina com respeito à liberação do óxido nítrico.

Um outro sistema também sintetizado e caracterizado, objetivando-se estudar a dissociação eletroquímica e fotoquímica do óxido nítrico, foi o *trans*-[Fe<sup>II</sup>(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]<sup>2+</sup>. Este novo composto contém o ligante óxido nítrico coordenado, na sua forma puramente linear, a um íon Fe<sup>2+</sup>, de forma semelhante ao Na<sub>2</sub>[Fe(CN)<sub>5</sub>NO].2H<sub>2</sub>O [111]. Os íons cianeto, responsáveis pelo efeito tóxico do composto nitroprussiato foram, porém, substituídas por um íon cloreto e um macrocíclico tetradentado e redox-inocente, o qual não perturba eletronicamente o centro metálico.

Os sistemas *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(L)NO]<sup>3+</sup>, onde L=Imidazol, Benzoimidazol, Cafeína e Teofileno, também foram escolhidos para estudo de fotoliberação do óxido nítrico. Estes íons complexos já haviam sido sintetizados e bem caracterizados [57, 112]. Entretanto, tais compostos despertaram interesse pois constituem um sistema onde o ligante L pode ser sistematicamente variado, possibilitando ajustar a afinidade dos compostos pelo ligante NO.

Os ligantes L, coordenados através do átomo de carbono do anel imidazólico, foram escolhidos devido a estudos anteriores com respeito a liberação de óxido nítrico induzida eletroquimicamente, terem demonstrado que os ligantes cafeína, imidazol e teofileno, coordenados desta maneira, são bastante

---

efetivos na labilização da posição *trans* a eles. O Benzoimidazol não apresentou o mesmo efeito, mas foi selecionado para eventuais comparações.

Além disso, as amônias são termicamente inertes com respeito à reações de substituição e complexos desse tipo são geralmente solúveis em água e apresentam bandas de campo ligante bem definidas, o que facilita o estudo de fotoliberação do NO.

Assim, tornou-se interessante a investigação do comportamento destes compostos quando irradiados com luz de diferentes energias, sendo que interessantes correlações puderam ser feitas através da análise dos valores de rendimento quântico  $\phi_{\text{NO}}$  e dos demais parâmetros, tais como  $E_{\text{NO}^+/\text{NO}^0}^0$ ,  $\nu_{\text{NO}}$ , etc.

### 3. Parte experimental

#### 3.1. Reagentes e soluções

Todos os reagentes utilizados foram de pureza analítica (Aldrich ou Merck). Quando necessário, foi realizada sua purificação conforme métodos descritos na literatura <sup>[113]</sup>.

As preparações envolvendo complexos de Ru(II) e Fe(II) foram sempre efetuadas sob atmosfera inerte, utilizando-se técnicas padrões para manipulação de compostos sensíveis ao oxigênio <sup>[114]</sup>.

O Gás Argônio de procedência White Martins foi empregado para manter a atmosfera inerte em alguns experimentos. Este gás foi tratado com solução ácida de cromo(II), visando a retenção de traços de oxigênio, impureza eventualmente presente. A solução redutora foi mantida em contato com amálgama de Zn para sua constante regeneração. O fluxo gasoso passou por um frasco lavador utilizado para lavar o gás e eliminar possíveis resíduos de cromo, ou ácido carregados, conforme Figura 30.

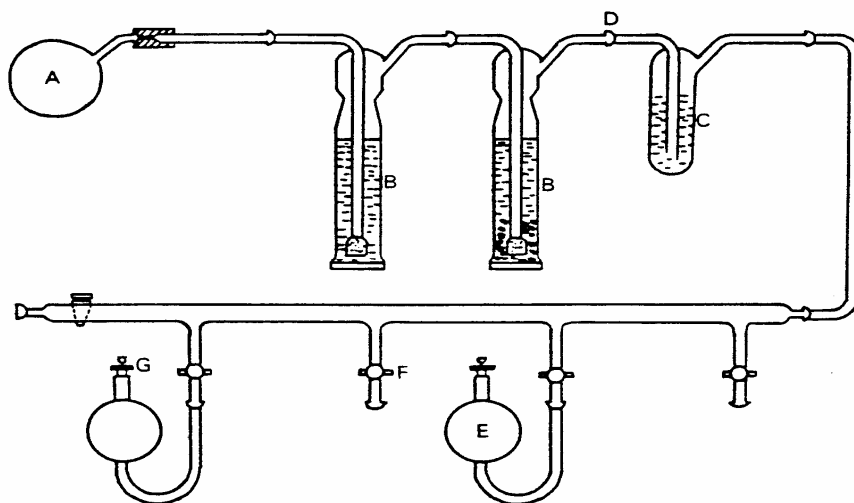


Figura 30. Linha de purificação e condução de gás inerte.

- A- Cilindro e válvula reguladora de fluxo;
- B- Frascos de lavagem contendo  $\text{CrCl}_2$ ,  $\text{HClO}_4$  e amálgama de zinco;
- C- Frascos de lavagem contendo água destilada;

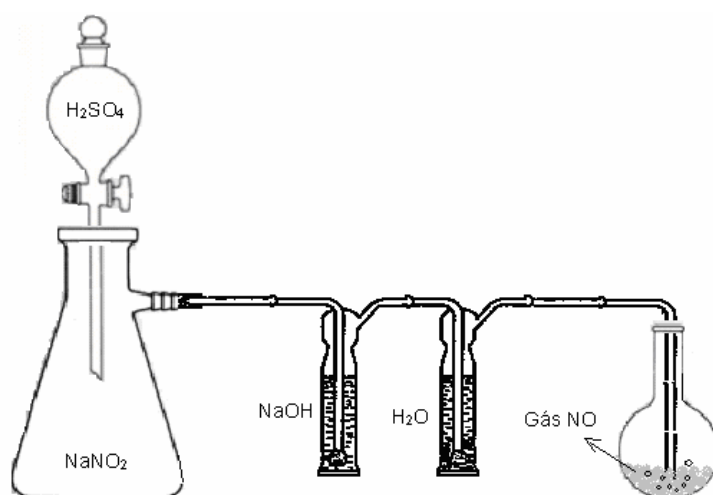
- D- Juntas esféricas;
- E- Balão borbulhador;
- F- Torneiras com juntas esféricas;
- G- Septo de borracha com agulha hipodérmica.

## Reagentes

**Óxido nítrico gasoso**- Foi produzido através da acidificação do  $\text{NaNO}_2$ , que origina  $\text{NO}^0$  e  $\text{NO}^+$  segundo as reações:



O fluxo gasoso passou por um frasco lavador contendo uma solução de  $\text{NaOH}$   $4,0 \text{ mol.L}^{-1}$  visando a eliminação de traços de ácido e um segundo frasco contendo água para lavar o gás e eliminar possíveis resíduos de ácido ou base carregados, conforme mostrado na figura 31.



**Figura 31. Sistema utilizado para produção de óxido nítrico gasoso.**

**Amálgama de Zinco**- O amálgama de zinco foi preparado pela reação de uma solução saturada de cloreto de mercúrio (II) em  $\text{HClO}_4$   $0,05 \text{ mol.L}^{-1}$  com zinco

---

metálico granulado, que foi previamente tratado com uma solução de  $\text{HClO}_4$   $4,0 \text{ mol.L}^{-1}$ . Após 5 minutos, o amálgama foi separado da solução, lavado com água destilada e submetido à secagem ao ar. Após sua preparação, foi imediatamente utilizado.

**Solução de Cr(II)**- A solução de Cr(II), utilizada nos frascos lavadores, foi obtida pela redução do Cr(III) de uma solução  $0,3 \text{ mol.L}^{-1}$  em  $\text{CrCl}_3$  e  $1,0 \text{ mol.L}^{-1}$  em  $\text{HClO}_4$  com amálgama de zinco. A redução total dos íons Cr(III) pelo amálgama e sob atmosfera de argônio, foi efetivada após um período de 6 horas, observando-se o aparecimento de uma coloração azul na solução.

**Tricloreto de Rutênio**- O composto  $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ , de procedência Aldrich, foi utilizado como reagente de partida na síntese do cloreto de cloropentaminrutênio (III) ( $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]\text{Cl}_2$ ).

**Cyclam (1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano)**- O composto de procedência Aldrich foi utilizado diretamente, sem qualquer tratamento prévio, tendo em vista a especificação de alta pureza do reagente.

## Soluções

### Método de preparação da solução tampão de Sörensen ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 / \text{KH}_2\text{PO}_4$ )

Inicialmente preparou-se as soluções dos sais  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$   $8,36 \times 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$  e  $\text{KH}_2\text{PO}_4$   $5,7 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$  utilizando as quantidades apropriadas de reagentes.

As soluções dos sais foram misturadas, utilizando o volume apropriado para se obter o pH desejado, de acordo com a tabela 3.

**Tabela 3. Tabela de solução tampão de Sörensen (NaHPO<sub>4</sub>-KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) (18<sup>o</sup>C)**

pH	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 8,36 x 10 <sup>-2</sup> mol.L <sup>-1</sup> (ml)	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 5,7 x 10 <sup>-4</sup> mol.L <sup>-1</sup> (ml)
6,8	5,0	5,0
6,9	6,0	4,0
7,1	7,0	3,0
7,3	8,0	2,0
7,7	9,0	1,0
8,1	9,5	0,5

**Método de preparação da solução tampão H<sub>3</sub>CCOOH/ H<sub>3</sub>CCOONa [113]**

Inicialmente preparou-se as soluções de ácido acético 2,0 mol.L<sup>-1</sup> e acetato de sódio 2,0 mol.L<sup>-1</sup> utilizando as quantidades adequadas de reagentes.

As soluções do ácido e da sua base conjugada foram misturadas, utilizando o volume apropriado para se obter o pH desejado, de acordo com a tabela 4.

**Tabela 4- Tabela de solução tampão (H<sub>3</sub>CCOOH/H<sub>3</sub>CCOONa)**

pH	Acetato de sódio 2,0 mol.L <sup>-1</sup> (ml)	Ácido acético 2,0 mol.L <sup>-1</sup> (mL)
3,5	6,4	93,6
4,5	43,0	57,0

**Volume total= 1 litro.**

### **3.2. Preparação dos compostos**

#### **3.2.1. Síntese do macrocíclico [cyclam(NO)<sub>4</sub>]**

100,0 mg do macrocíclico cyclam foram dissolvidos em 20,0 mL de água, previamente deaerada borbulhando-se gás argônio durante 10 minutos. Posteriormente, borbulhou-se óxido nítrico gasoso durante 30 minutos. Os cristais de cor amarelo pálido foram coletados por filtração em funil de placa porosa e secos sob vácuo. Rendimento: 90%.



---

### 3.2.2. Síntese do complexo *cis*-[Fe(cyclam)Cl<sub>2</sub>]Cl

A síntese do complexo de partida *cis*-[Fe(cyclam)Cl<sub>2</sub>]Cl foi realizada através da dissolução de 300,0 mg de cyclam em metanol seguida da adição de 180,0 mg de FeCl<sub>2</sub>. Após 5 horas de aeração, foram adicionados 3,0 mL de HCl concentrado como agente precipitante e depois de 30 minutos recolheu-se o precipitado amarelo através de filtração a vácuo. Rendimento: 90%.

### 3.2.3. Síntese do [Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>Cl]Cl<sub>2</sub> <sup>[115]</sup>

2,0 g de RuCl<sub>3</sub>.xH<sub>2</sub>O foram dissolvidos em 27,0 mL de água. Adicionou-se cuidadosamente 26,0 mL de hidrato de hidrazina (NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.xH<sub>2</sub>O) sob agitação e banho de gelo. A mistura permaneceu reagindo por 6 horas e, em seguida, adicionou-se HCl concentrado (50,0 mL) em banho de gelo. A mistura foi refluxada por 2 horas, ocorrendo a formação de um precipitado amarelo. A mistura foi resfriada, o sólido filtrado e lavado diversas vezes com HCl 1,5 mol.L<sup>-1</sup> gelado.

Recristalização: O sólido foi dissolvido em 200,0 mL de HCl 0,1 mol.L<sup>-1</sup> a quente (50-60<sup>o</sup>C). A solução foi filtrada a quente após completa dissolução e o sólido reprecipitado pela adição de excesso de HCl concentrado à solução, ainda a quente, em banho de gelo. O sólido amarelo foi coletado por filtração ao abrigo da luz e lavado com etanol gelado.

### 3.2.4. Síntese do íon complexo *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub>

100,0 mg de *cis*-[Fe(cyclam)Cl<sub>2</sub>]Cl foram dissolvidos em 10,0 mL de água, previamente deaerada, sob agitação. A essa solução, borbulhou-se gás NO por aproximadamente 30 minutos. A solução foi concentrada por evaporação. Posteriormente, adicionou-se uma mistura de solventes (50% etanol/éter etílico), ocorrendo então a precipitação do composto, que foi recolhido por filtração em funil de placa porosa e seco a vácuo. Rendimento:80%.

---

**3.2.5. Síntese dos íons complexos do tipo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(L)Cl]<sup>+</sup>, onde L=Imid, caf ou teo coordenados através do átomo de C do imidazol** <sup>[112, 116, 117]</sup>.

300,0 mg de [Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>Cl]Cl<sub>2</sub> foram dissolvidos em 30,0 mL de HCl 0,05 mol.L<sup>-1</sup> previamente deaerado, juntamente com 204,0 mg de Imidazol, 600,0 mg de cafeína ou 620,0 mg de teofileno, conforme o composto desejado. O composto foi reduzido anaerobicamente com amálgama de Zn/Hg, durante 4 horas. Transferiu-se a solução, ainda em atmosfera inerte, para um balão de fundo redondo contendo 200 mL de HCl 0,02 mol.L<sup>-1</sup>, deixando reagir ainda durante 6 horas, quando o composto foi submetido à oxidação borbulhando-se gás oxigênio durante 2 horas. Acrescentou-se, então, 30,0 mL de HCl 8,5 mol.L<sup>-1</sup> e em seguida colocou-se na geladeira por 24 horas, quando filtrou-se o excesso de [Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>Cl]Cl<sub>2</sub>. Obteve-se uma mistura dos compostos com L coordenado via N e C do anel imidazólico. O produto desejado foi separado utilizando-se uma coluna de troca iônica Dowex 50 x 2-400.

**3.2.6. Síntese do *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(L)Cl]<sup>+</sup>, onde L=BzImid**

388,0 mg de benzoimidazol foram dissolvidos em 30,0 mL de HCl 0,05 mol.L<sup>-1</sup> e 100,0 mg de *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>Cl]Cl foi adicionado à mistura, resultando em uma suspensão que foi reduzida com amálgama de Zn/Hg durante 4 horas. Após esse tempo ocorreu completa dissolução. Retirou-se o amálgama, adicionou-se 100,0 mL de água e a mistura ficou sob borbulhamento de gás O<sub>2</sub> por 1h, quando foi evaporada até próximo à securo e precipitada pela adição de etanol gelado.

**3.2.7. Síntese dos nitrosilo complexos de Rutênio**

Os nitrosilo complexos foram sintetizados pela redução dos compostos *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(L)Cl]<sup>+</sup>, onde L=BzImid, Imid, caf e teo; em solução aquosa de HCl pH≈5,0, transferência para um balão contendo 3,0 mL de NaTFA 2,0 mol.L<sup>-1</sup> e adição de 300,0 mg de nitrito de sódio.

---

### **3.3. Instrumentação e conduta experimental**

#### **3.3.1. Voltametria Cíclica e Voltametria de Pulso Diferencial**

Experimentos voltamétricos foram realizados utilizando-se um analisador eletroquímico, modelo BAS100B, acoplado a uma célula convencional de três eletrodos: platina, carbono vítreo, prata/cloreto de prata; eletrodos auxiliar, trabalho e referência respectivamente. As análises foram realizadas usando KCl 1,0 mol.L<sup>-1</sup> pH=3,04  $\mu$ =1,0 como eletrólito de suporte.

#### **3.3.2. Análise elementar**

A análise elementar dos compostos quanto aos teores de C, N e H foi realizada no Instituto de Química da Universidade de São Paulo (USP).

#### **3.3.3. Eletrólise a potencial controlado**

Os experimentos de eletrólise a potencial controlado foram efetuados em um sistema eletroquímico BAS modelo 100 B. Foi utilizado um sistema de três eletrodos: referência: Ag/AgCl; auxiliar: Platina; trabalho: Rede de Platina, o qual possuía uma grande área superficial de modo a minimizar o tempo de eletrólise. Utilizou-se como eletrólito uma solução de KCl 1,0 mol.L<sup>-1</sup>, pH=3,04,  $\mu$ =1,0. A solução foi submetida à agitação.

#### **3.3.4. Medidas de pH**

Foi empregado um pHmetro CORNING modelo 440, equipado com um eletrodo de vidro combinado da CORNING Cat n<sup>o</sup>476436.

#### **3.3.5. Cristalografia de Raio-X**

Os cristais do composto [cyclam(NO)<sub>4</sub>] foram obtidos de uma solução aquosa do composto em refrigerador, na ausência de luz, por um período de 2 horas.

---

Os cristais do composto *trans*-[Fe(cyclam)(NO)Cl]Cl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O foram obtidos de uma solução do *trans*-[Fe(cyclam)(NO)Cl]<sup>2+</sup> em etanol/ éter etílico 1,0 mol.L<sup>-1</sup>, em refrigerador e na ausência de luz por um período de 10 dias.

A análise estrutural dos compostos foram efetuadas no Laboratório de Cristalografia , do Departamento de Física de São Carlos. Os cristais foram montados em um difratômetro Enraf-Nonius, modelo CAD4. Os parâmetros de cela foram obtidos e refinados usando-se 25 reflexões centradas automaticamente.

### **3.3.6. Espectros de Ressonância Paramagnética Eletrônica (RPE)**

As medidas de RPE foram efetuadas utilizando-se um espectrofotômetro BRUCKER ESR 300E a 77 K.

### **3.3.7. Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio, <sup>1</sup>H, foram obtidos em um espectrofotômetro AVANCE DPX 300 Bruker, a 300 MHz. Utilizou-se como padrão interno o composto 2,2'-dimetil-2-silapentano-5-sulfonato de sódio.

### **3.3.8. Espectroscopia Eletrônica**

Os espectros eletrônicos nas regiões do visível e do ultravioleta, foram obtidos em um espectrofotômetro Hewlett-Packard, modelo 8453 Diode-Array. As amostras foram fotolisadas em solução utilizando célula de quartzo retangular de caminho óptico de 1,0 cm.

As medidas das absorbâncias foram efetuadas pela leitura direta dos espectros, usando-se como branco o respectivo solvente. Os valores das absorvidades molares foram calculadas pela lei de Lambert-Beer, através das medidas das absorbâncias das amostras em solução e em diversas concentrações.

### 3.3.9. Espectro de Absorção na Região do Infravermelho

Os espectros foram obtidos a partir das amostras sólidas preparadas sob forma de pastilhas diluídas em Brometo de Potássio (KBr) de grau espectroscópico, utilizando-se um espectrofotômetro FT-IR Shimadzu, modelo 283-B.

### 3.3.10. Fotólise contínua

O equipamento utilizado na realização dos experimentos envolvendo fotólise contínua está representado na figura 06. As amostras foram fotolisadas em comprimentos de onda pré-selecionados, utilizando-se filtros de interferência Oriel, lâmpada de Mercúrio Osram (100 watts) modelo 6192, fonte Universal Oriel modelo 6137 e compartimento para termostatização da cela espectrofotométrica.

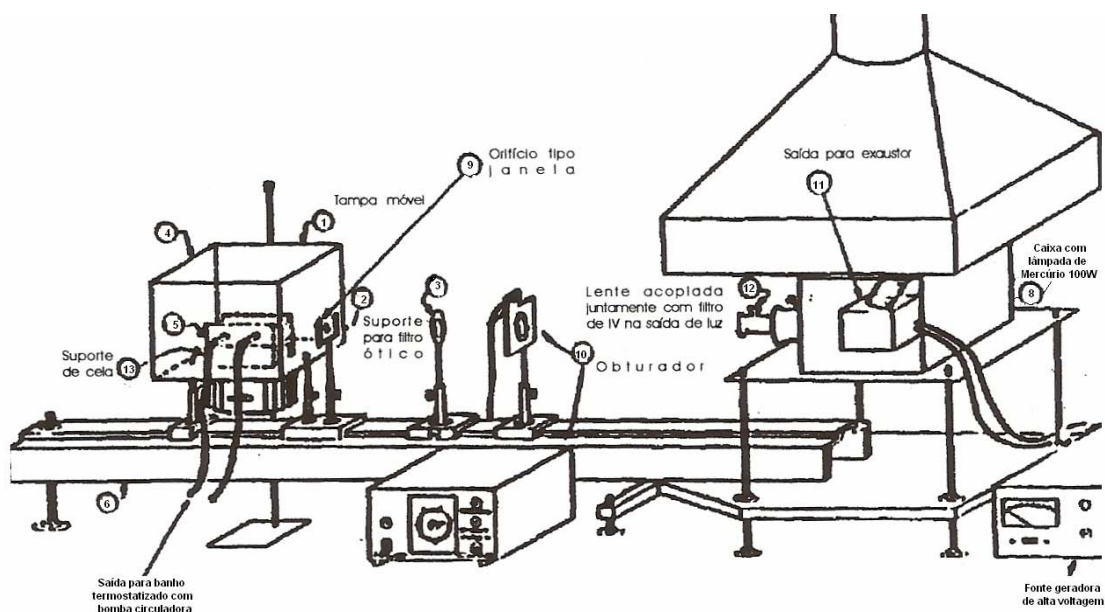


Figura 32. Esquema do equipamento utilizado nos experimentos fotoquímicos.

### 3.9.11. Actinometria com ferrioxalato de potássio

O actinômetro ferrioxalato de potássio foi preparado segundo o procedimento: misturou-se oxalato de potássio  $1,5 \text{ mol.L}^{-1}$  e cloreto férrico  $1,5 \text{ mol.L}^{-1}$  na proporção 3:1, sob vigorosa agitação. O precipitado formado foi separado por filtração e em seguida, recristalizado pela dissolução em água

---

morna, seguido de resfriamento, filtração e secagem ao ar. Foram realizadas 3 recristalizações. Os procedimentos foram efetuados em sala escura. Foram preparadas as seguintes soluções:

1- Solução de acetato de sódio: preparada pela mistura de 600,0 mL de acetato de sódio  $1,0 \text{ mol.L}^{-1}$  e 360,0 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$   $0,5 \text{ mol.L}^{-1}$  diluída a volume final de 1,0 L.

2- Solução de 1,10-fenantrolina 0,12%: preparada pela dissolução de 0,12 g de 1,10-fenantrolina em 100,0 mL de água

3- Solução de ferrioxalato de potássio  $0,006 \text{ mol.L}^{-1}$ : preparada pela dissolução de 2,95 g de ferrioxalato de potássio em 100,0 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$   $0,5 \text{ mol.L}^{-1}$ , diluída a um volume final de 1,0 L.

4-Solução de ferrioxalato de potássio  $0,15 \text{ mol.L}^{-1}$ : preparada pela dissolução de 7,37 g de ferrioxalato de potássio em 10,0 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$   $0,5 \text{ mol.L}^{-1}$ , diluída a um volume final de 100,0 mL.

**Nota:** As soluções 3 e 4 devem ser armazenadas protegidas da luz.

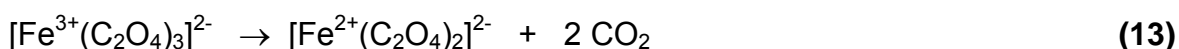
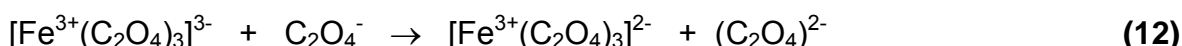
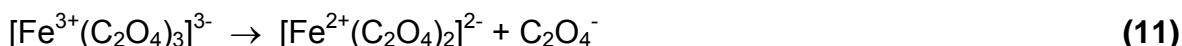
### **Procedimento:**

Em uma sala escura, pipetou-se 3,0 mL da solução de ferrioxalato de potássio  $0,006 \text{ mol.L}^{-1}$  ( $\lambda=254-405 \text{ nm}$ ) ou  $0,15 \text{ mol.L}^{-1}$  ( $\lambda=436-579 \text{ nm}$ ) em duas celas de quartzo de 1,0 cm de caminho óptico. As soluções das celas foram fotolisadas sob agitação e com filtro de interferência por três minutos. Transferiu-se 2,0 mL de cada solução fotolisada para balões volumétricos de 10,0 mL, adicionando-se a cada um 3,0 mL da solução de acetato de sódio e 1,0 mL de orto-fenantrolina, completando-se o volume do mesmo com água destilada. As soluções permaneceram em repouso, na ausência de luz, por uma hora para total complexação dos íons Fe(II) pela orto-fenantrolina. Preparou-se um branco sob as mesmas condições, exceto quanto a exposição a luz (não fotolisado). Após o período de 1 h, fez-se a leitura da absorbância das soluções fotolisadas e do branco em 510 nm (onde absorve o complexo Fe(II)-orto-fenantrolina).

---

### Cálculo da intensidade da luz ( $I_0$ ) com ferrioxalato de potássio:

Este actinômetro é utilizado na faixa de comprimento de onda de 254-500 nm. Quando a solução de  $K_3[Fe(C_2O_4)_3]$  é fotolisada, os íons  $Fe^{3+}$  são reduzidos a  $Fe^{2+}$  segundo as reações:



O produto  $[Fe(C_2O_4)_2]$  não absorve luz incidente. Os íons  $Fe^{2+}$  são determinados espectrofotometricamente como um complexo formado com a orto-fenantrolina. O rendimento quântico de formação dos íons  $Fe^{2+}$  ( $\phi_{Fe^{2+}}$ ) é tabelado [108, 118] de acordo com o comprimento de onda de irradiação usado. A formação do complexo foi acompanhada em  $\lambda=510$  nm e a intensidade de luz incidente foi calculada pela equação 14:

$$I_0 = \frac{n_b Fe^{2+}}{\phi_b t (1 - 10^{-\epsilon c l})} \quad (14)$$

O número de íons  $Fe^{2+}$ , ( $\eta_b Fe^{2+}$ ), formado durante a fotólise pode ser calculado pela equação 15:

$$n_b Fe^{2+} = \frac{6,023 \times 10^{20} V_1 V_3 \log(I_0 / I)}{V_2 I \epsilon} \quad (15)$$

Onde:

$I_0$ = intensidade da luz insidente

$\phi_b$ = rendimento quântico do actinômetro irradiado (tabela 5) [118]

$t$ = tempo de irradiação (segundos)

$1 - 10^{-\epsilon c l}$ = fração da luz incidente absorvida pela amostra (tabela 5) [118]

$\epsilon$ = absorvidade molar do complexo de  $\text{Fe}^{2+}$ -1,10-fenantrolina, determinado experimentalmente pela inclinação da curva de calibração ( $1,1 \times 10^4 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) [118]

$c$ = concentração da amostra (mol/L).

$l$ = caminho óptico da cela espectrofotométrica ( $\text{cm}^{-1}$ )

$V_1$ = volume da solução do actinômetro irradiado

$V_2$ = volume da alíquota tomada para diluição (mL)

$V_3$ = volume final ao qual a alíquota  $V_2$  é diluída (mL)

$\text{Log}(I_0 / I)$  = absorvância da solução em 510 nm

**Tabela 5. Valores de rendimentos quânticos e de fração de luz absorvida para o actinômetro ferrioxalato de potássio [118]**

$\lambda_{\text{IRR.}}(\text{nm})$	$1\text{-}10^{-\text{esci}}$	$\phi_b$
254	1,000	1,25
297	1,000	1,24
302	1,000	1,24
313	1,000	1,24
334	1,000	1,23
366	1,000	1,21
405	0,962	1,14
436	0,615	1,11
436*	0,997	1,01
468*	0,850	0,93
480*	0,578	0,94
509*	0,132	0,86
546*	0,061	0,15
579*	0,118	0,013

\*Valores para solução de  $[\text{K}_3\text{Fe}(\text{C}_2\text{O}_4)_3]$   $0,15 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ .



### 3.9.12. Cálculo do Rendimento Quântico ( $\phi_{NO}$ ) da fotólise

O rendimento quântico representa a eficiência de uma reação fotoquímica e experimentalmente é definido pela expressão:

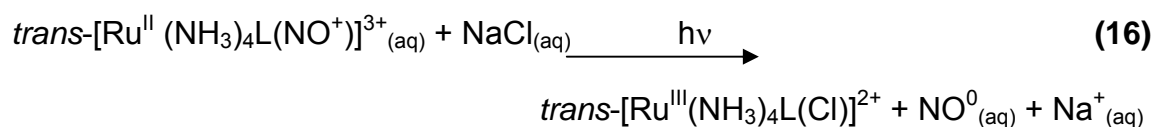
$$\phi = \frac{A}{B}$$

onde,

**A**= número de (moléculas) que sofre determinado processo

**B**= número de einstein (fótons) de radiação absorvidos

Os complexos  $trans\text{-}[Ru^{II}(\text{NH}_3)_4\text{L}(\text{NO}^+)]^{3+}$  quando irradiados em meio tamponado de NaCl  $1,0 \text{ mol.L}^{-1}$ , sofrem fotooxidação liberando óxido nítrico e formando o íon complexo  $trans\text{-}[Ru(\text{NH}_3)_4(\text{L})\text{Cl}]^{2+}$ , como mostrado na equação 16.



Considerando que o número de mols do complexo que sofreu fotooxidação é equivalente ao número de íons do  $trans\text{-}[Ru(\text{NH}_3)_4(\text{L})\text{Cl}]^{2+}$  formado e do NO liberado, pode-se calcular o rendimento quântico de NO para cada intervalo de tempo usando a equação 17:

$$\phi_{NO} = \frac{\Delta A \cdot V}{I_0 \cdot l \cdot \Delta \epsilon \cdot t \cdot f} \quad (17)$$

onde:

$\Delta A$ = variação da absorvância no  $\lambda$  de análise no intervalo de tempo medido.

**V**=volume da cela (em litros).

**l**=caminho óptico da cela em cm.

$\Delta \epsilon = \epsilon_{RuCl^{2+}} - \epsilon_{RuNO^{3+}}$  no  $\lambda$  de análise.

**I<sub>0</sub>**=intensidade de luz incidente (einstein/seg.).

**t**= tempo de fotólise (segundos).

**f**= fração da luz absorvida pela amostra entre  $t=0$  e  $t=n$  que é calculada em função da média das absorvâncias no  $\lambda_{IRR}$ :  $f=1-\text{antilog}-[(A_0+A_n)/2]$  [119]

## 4. Resultados e discussão

### 4.1. Caracterização do composto [cyclam(NO)<sub>4</sub>]

#### 4.1.1. Análise elementar

A análise elementar de hidrogênio, carbono e nitrogênio do composto sintetizado foi efetuada por procedimentos microanalíticos e forneceu uma indicação de sua forma molecular. Os resultados da análise elementar mostraram-se compatíveis com a formulação proposta, e encontram-se relacionados na tabela 6.

Tabela 6. Resultado da análise elementar para o composto [cyclam(NO)<sub>4</sub>]

	C (%)	N (%)	H (%)
Experimental	37.29	37.03	6.23
Teórico	37.97	35.44	6.33

#### 4.1.2. Espectroscopia eletrônica

As absorções características das moléculas orgânicas, dependem das possíveis transições eletrônicas e da vizinhança dos átomos envolvidos nas transições <sup>[120]</sup>. A figura 33 resume estas transições. Apesar dos níveis energéticos não corresponderem à escala real, é possível verificar que as transições  $n \rightarrow \pi^*$ , por exemplo, necessitam de menos energia que as transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  ou  $\sigma \rightarrow \sigma^*$  <sup>[121]</sup>.

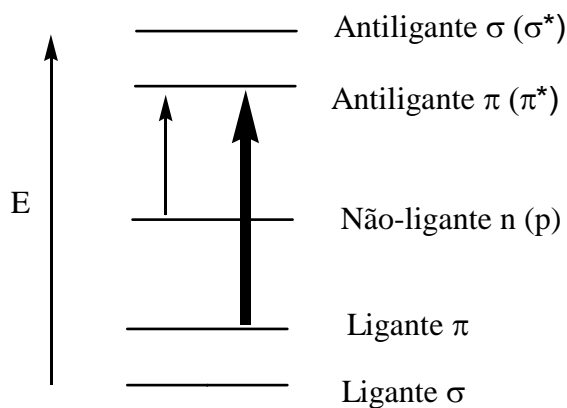
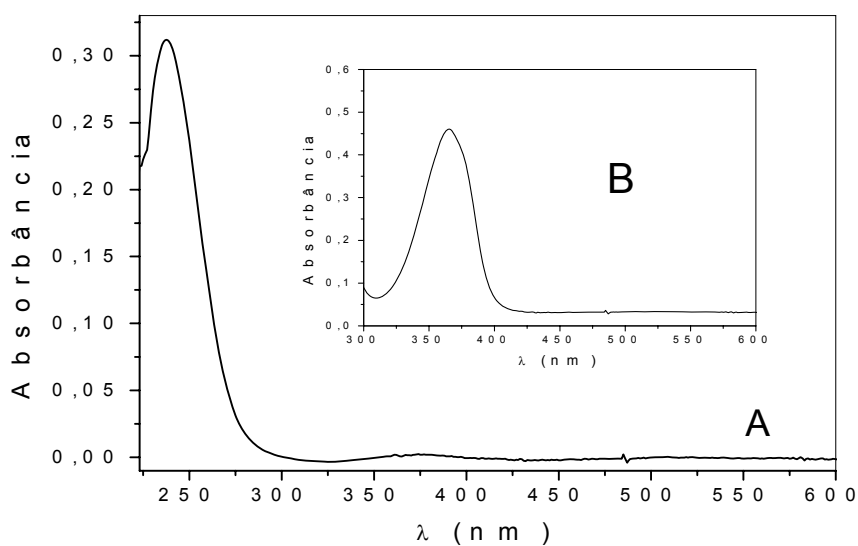


Figura 33. Possíveis transições eletrônicas para os compostos que apresentam os níveis eletrônicos  $\sigma$ ,  $\pi$  e  $n$ .

As transições  $n \rightarrow \pi^*$  dos grupos cromóforos isolados (grupo covalente insaturado responsável pela transição), como os grupos carbonil ou nitro, são proibidas e as bandas de absorção correspondentes são caracterizadas por apresentarem baixo valor do coeficiente de extinção molar,  $\epsilon < 100$  e por sofrerem deslocamento hipsocrômico (deslocamento para maior energia) com o aumento da polaridade do solvente <sup>[120]</sup>.

As transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  são observadas no espectro de moléculas contendo ligações  $\pi$  conjugadas. Estas absorções são também observadas no espectro de moléculas aromáticas contendo grupos cromóforos substituintes, semelhante ao benzaldeído e acetofenona e são caracterizadas por apresentarem maiores valores para os coeficientes de absorção molar,  $\epsilon_{\max} > 10000$  <sup>[120]</sup>.

O espectro eletrônico do composto [cyclam(NO)<sub>4</sub>] em diclorometano apresenta uma banda em  $\lambda_{\max} = 365$  nm ( $\epsilon = 276$  L·mol<sup>-1</sup>·cm<sup>-1</sup>) (Figura 34).



**Figure 34. Espectro eletrônico do composto [cyclam(NO)<sub>4</sub>] em diclorometano, A → [cyclam(NO)<sub>4</sub>] = 1,1 x 10<sup>-5</sup> mol.L<sup>-1</sup>; B → [cyclam(NO)<sub>4</sub>] = 1,5 x 10<sup>-3</sup> mol.L<sup>-1</sup>.**

De acordo com a literatura <sup>[122, 123]</sup>, tal banda pode ser atribuída à transição  $n \rightarrow \pi^*$ . Esta atribuição também é sugerida pela baixa intensidade da banda e pelo fato do valor da energia ser influenciado pelo solvente. Como mostrado na tabela 7, ocorre um deslocamento hipsocrômico da banda com a diminuição da polaridade do solvente. Outra absorção é observada em  $\lambda_{\max} = 238$  nm ( $\epsilon = 2,3 \times 10^4$  L·mol<sup>-1</sup>·cm<sup>-1</sup>), sendo também evidenciada no espectro eletrônico do cyclam e, portanto, atribuída a uma transição  $\pi \rightarrow \pi^*$ .

Tabela 7. Dependência da energia da primeira transição eletrônica com o solvente.

Solvente	$\lambda_{\text{máximo}}$
Água	352
Etanol	358
Acetona	363
Diclorometano	367

#### 4.1.3. Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

A troca dos hidrogênios do cyclam por moléculas de NO, ocorre como mostrado na figura 35.

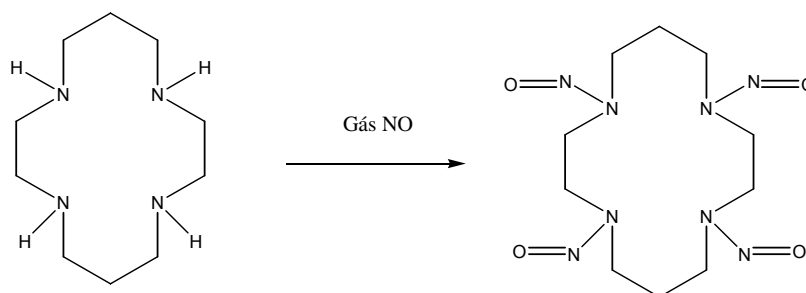


Figura 35. Troca dos hidrogênios do cyclam por moléculas de NO.

Foi evidenciada pela análise do espectro vibracional na região do IV do composto [cyclam(NO)<sub>4</sub>] (Figura 36), o qual apresenta duas bandas características em 1454 e 1139 cm<sup>-1</sup>, atribuídas a  $\nu_{\text{NO}}$  e  $\nu_{\text{NN}}$ , respectivamente.

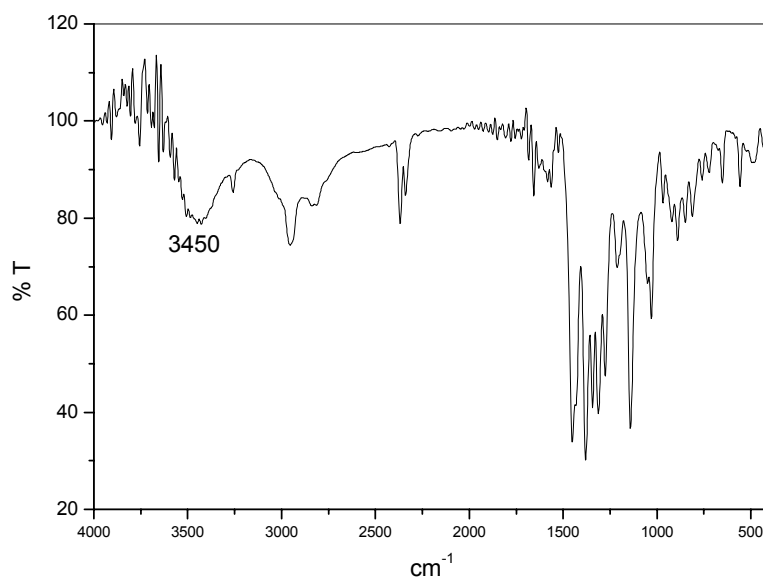
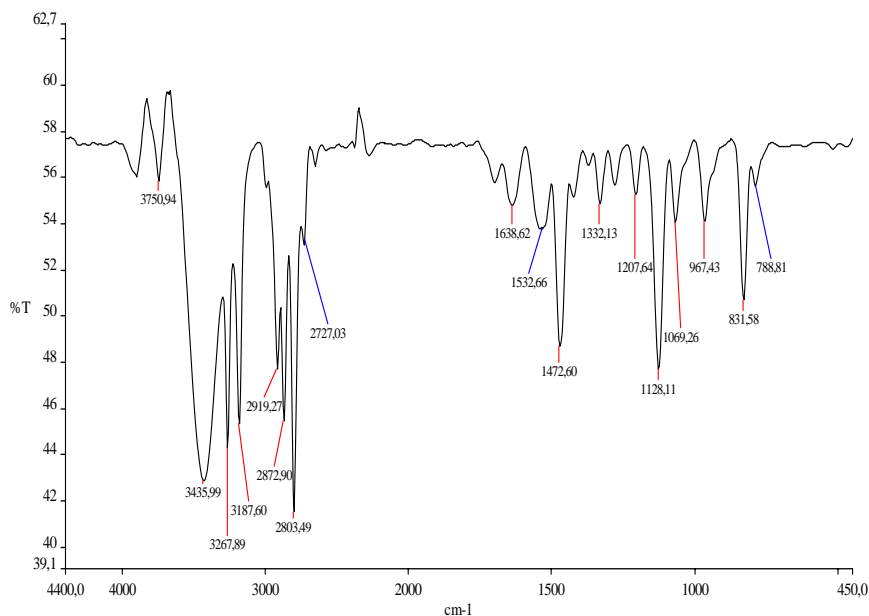


Figura 36. Espectro vibracional na região do infravermelho do composto [cyclam(NO)<sub>4</sub>] disperso em pastilha de KBr.

Os picos observados no espectro do composto de partida (cyclam) (Figura 37), na região de 3400-3190  $\text{cm}^{-1}$ , atribuídos a  $\nu\text{NH}$ , não mais aparecem no espectro do composto  $[\text{cyclam}(\text{NO})_4]$ , indicando mais uma vez a ocorrência da reação de nitrosilação.



**Figura 37. Espectro vibracional na região do infravermelho do macrocíclico cyclam disperso em pastilha de KBr.**

O modo de deformação angular da ligação N-N-O é observado em  $588 \text{ cm}^{-1}$  no espectro do  $\text{N}_2\text{O}$  livre, em atmosfera de nitrogênio <sup>[124]</sup>. Este pico é observado em  $555 \text{ cm}^{-1}$  para o  $[\text{cyclam}(\text{NO})_4]$  e não é observado no espectro do macrocíclico cyclam, o que reforça esta atribuição.

#### 4.1.4. Difração de raios x

Através da recristalização do composto  $[\text{cyclam}(\text{NO})_4]$ , foram obtidos cristais amarelos. A troca dos hidrogênios do cyclam por moléculas de NO foi confirmada através da análise de um monocristal por difração de raios x. A representação ORTEP, juntamente com o esquema de numeração dos átomos são mostrados na figura 38. Os comprimentos das ligações e os ângulos encontram-se listados na tabela 8.

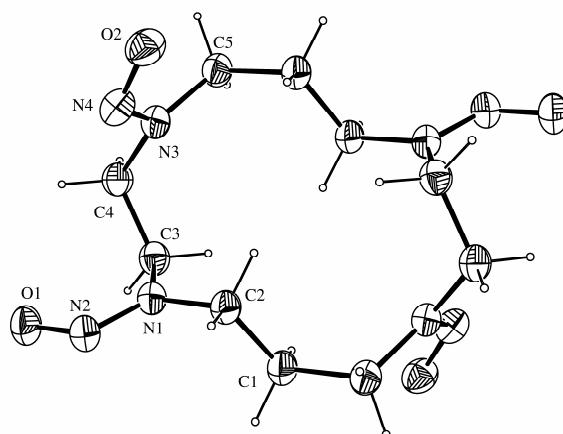


Figura 38. Diagrama ORTEP do [cyclam(NO)<sub>4</sub>].

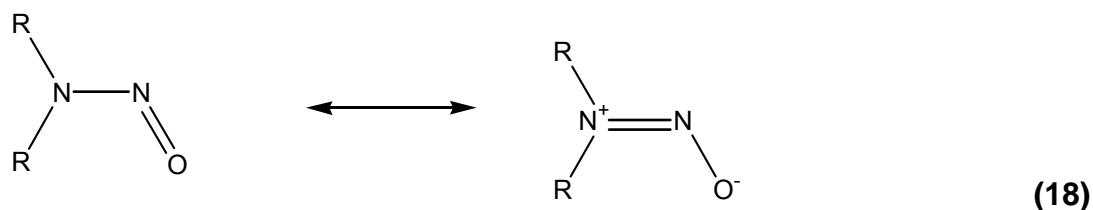
Tabela 8. Comprimentos das ligações [Å] e ângulos [°] para a estrutura de raios x do composto [cyclam(NO)<sub>4</sub>].

O(1)-N(2)	1.2452(17)	C(2)-N(1)	1.4658(18)
N(2)-N(1)	1.3178(18)	C(2)-C(1)	1.523(2)
N(4)-O(2)	1.2437(18)	N(1)-C(3)	1.463(2)
N(4)-N(3)	1.3201(19)	C(4)-C(3)	1.517(2)
N(3)-C(4)	1.4645(19)	C(5)-C(1) <sup>i</sup>	1.535(2)
N(3)-C(5)	1.468(2)	C(1)-C(5) <sup>i</sup>	1.535(2)
N(3)-C(4)	1.487(5)		
<hr/>			
O(1)-N(2)-N(1)	115.03(13)	N(2)-N(1)-C(2)	115.91(12)
O(2)-N(4)-N(3)	114.84(13)	C(3)-N(1)-C(2)	121.55(12)
N(4)-N(3)-C(4)	114.16(13)	N(3)-C(4)-C(3)	113.77(12)
N(4)-N(3)-C(5)	121.10(13)	N(3)-C(5)-C(1) <sup>i</sup>	114.16(12)
C(4)-N(3)-C(5)	123.23(12)	N(1)-C(3)-C(4)	112.20(13)
N(1)-C(2)-C(1)	111.32(13)	C(2)-C(1)-C(5) <sup>i</sup>	112.77(14)
N(2)-N(1)-C(3)	122.47(12)		

Transformações de simetria utilizadas para gerar átomos equivalentes: <sup>i</sup> -x,-y+1,-z

Os comprimentos das ligações N-N encontram-se na faixa de 1,318(2) e 1,320(2)Å, semelhante ao observado para nitrosaminas em que o fragmento NNO encontra-se ligado a átomos de carbono com hibridação sp<sup>3</sup> [125, 126]. Esses valores são menores do que o esperado para ligações simples N-N, devido a

contribuição da forma ressonante mostrada no esquema 18.



Os comprimentos das ligações N-O apresentaram-se na faixa de 1,244(2) e 1,246(2) Å. Os ângulos da ligação NNO e CNN encontram-se nas faixas de 1115,0(1)<sup>o</sup>-114,8(1)<sup>o</sup> e 114,2(1)-122,5(1)<sup>o</sup>, respectivamente. Esses resultados são consistentes com aqueles reportados na literatura para compostos com N-nitrosaminas [125-127].

#### 4.1.5. Espectrometria de massa

O espectro de massa do [cyclam(NO)<sub>4</sub>] é mostrado na figura 39. O íon molecular é observado em m/z 317, como esperado para estrutura proposta para o composto. Embora o composto [cyclam(NO)<sub>4</sub>] tenha uma massa molar igual a 317, observou-se no modo APCI quatro picos adicionais em m/z 286, 257, 228 e 197.

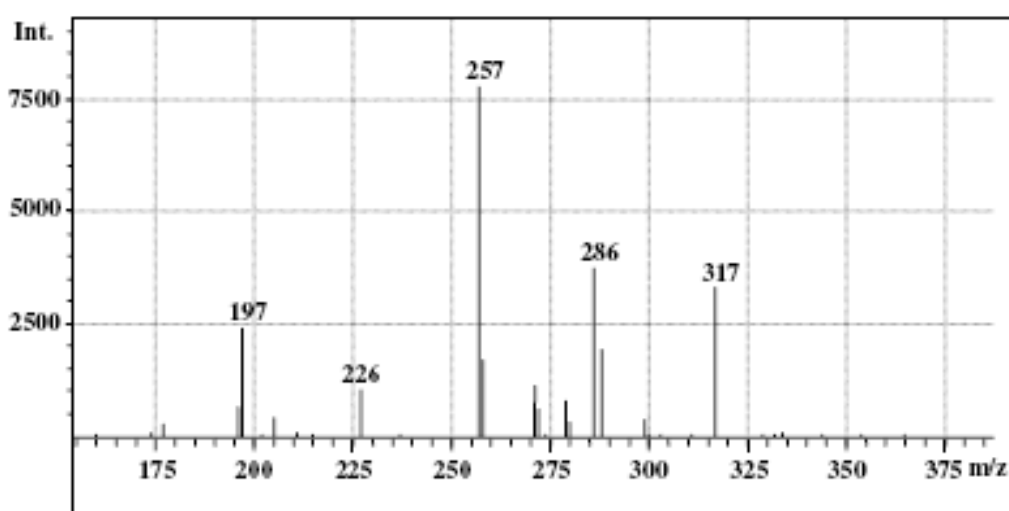


Figura 39. Espectro de massa do composto [cyclam(NO)<sub>4</sub>].

A perda subsequente de um, dois três e quatro moléculas de NO, leva à observação dos picos em  $m/z$  286, 257, 226 and 197, respectivamente. A série de passos envolvidos na perda das moléculas de NO pela espécie original encontra-se representada na figura 40.

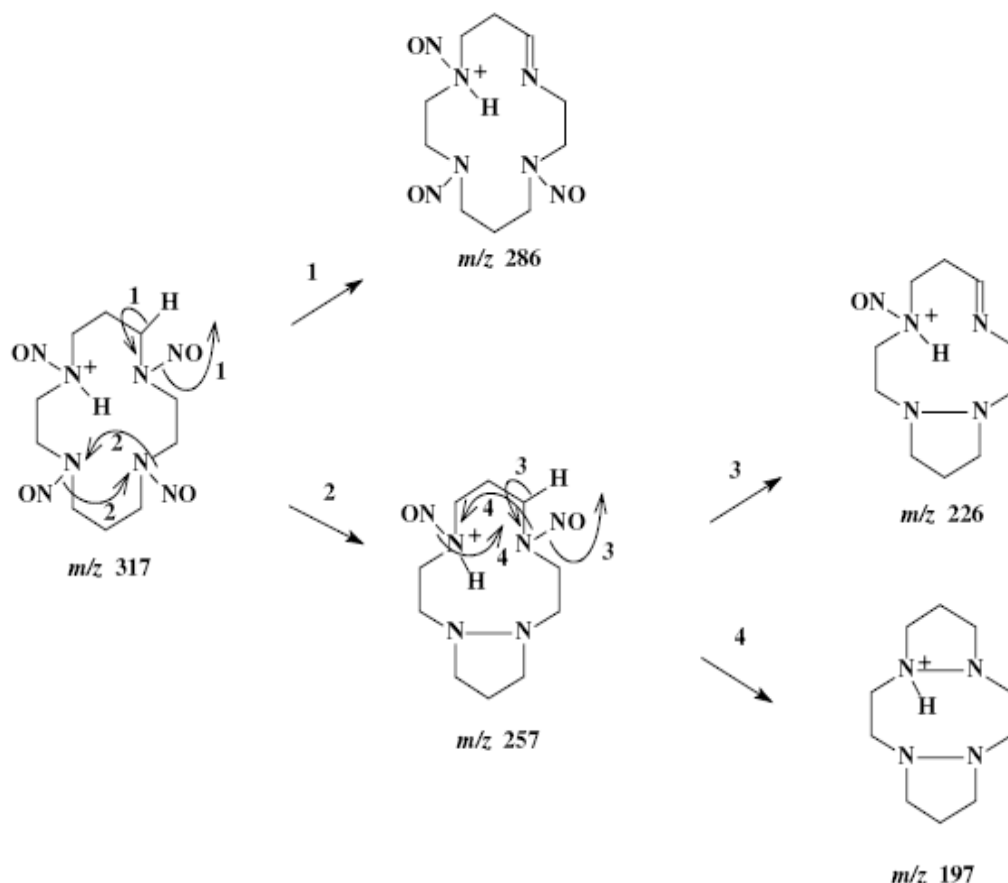


Figura 40. Esquema mostrando a série de passos envolvidos na perda das moléculas de NO pela espécie  $[\text{cyclam}(\text{NO})_4]$ .

#### 4.2. Caracterização do íon complexo $\text{trans-}[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{cyclam})(\text{NO}^+)\text{Cl}]\text{Cl}_2$

O composto  $\text{trans-}[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO})\text{Cl}]\text{Cl}_2$ , sintetizado a partir do  $\text{cis-}[\text{Fe}(\text{cyclam})\text{Cl}_2]\text{Cl}$ , apresentou um maior valor da frequência de estiramento NO, quando comparado com outros compostos similares encontrados na literatura [80, 81, 128, 129], além de um um ângulo Fe-NO mais próximo da linearidade, como pode ser observado na tabela 9:

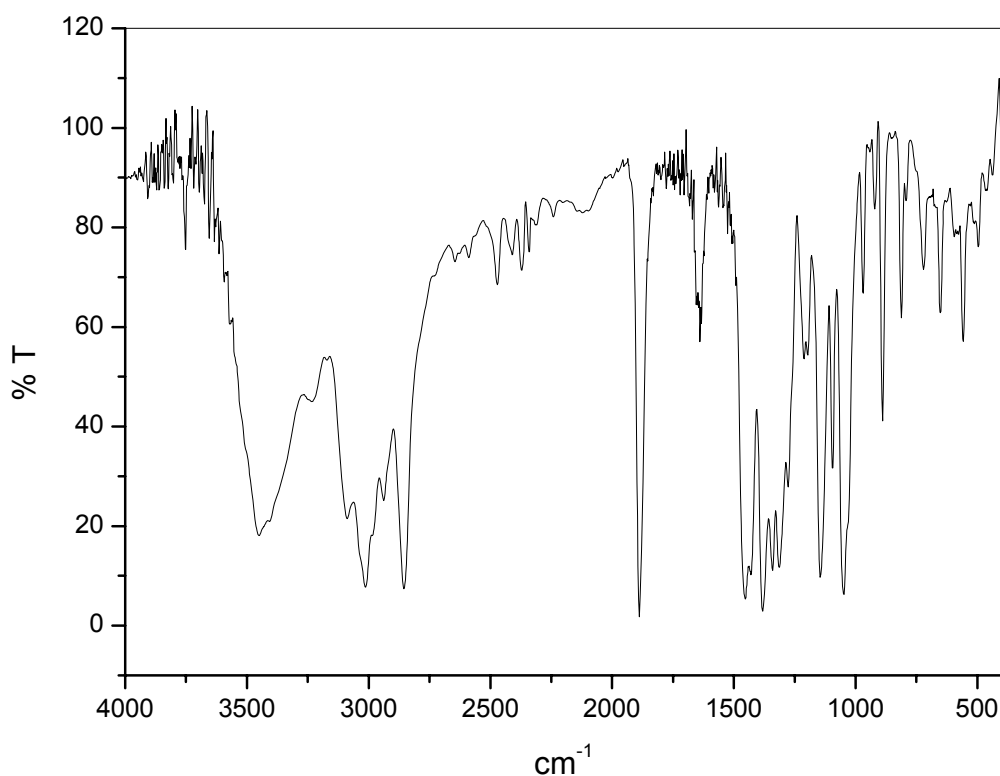


**Tabela 9. Comprimentos das ligações [Å], ângulos [°] e  $\nu(\text{NO})$  [ $\text{cm}^{-1}$ ].**

	$\nu(\text{NO})$ $\text{cm}^{-1}$	Comprimento da ligação NO(Å)	Ângulo M-N-O	Comprimento da ligação M-N <sub>(NO)</sub> (Å)
<b><i>trans</i>-[Fe(cyclam)(NO)Cl]Cl<sub>2</sub></b>				
<b>[Este trabalho]</b>	1888	1,091	177,4 <sup>0</sup>	1,682
<i>trans</i> [(cyclam)Fe(NO)Cl](ClO <sub>4</sub> ) <sup>[80]</sup>	1611	1,006	144 <sup>0</sup>	1,820
<i>trans</i> -{[FeCl(NO <sup>0</sup> )(cyclam)]·}	1610/	1,194/	177 <sup>0</sup> /	1,630/
[FeCl(NO <sup>+</sup> )(cyclam)] <sub>2</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>6</sub> <sup>[128]</sup>	1893	1,131	177,8 <sup>0</sup>	1,648
<i>trans</i> -[Fe(cyclam)(NO)Cl]Cl <sup>[81]</sup>	1605	-	-	-
<i>trans</i> -[RuCl(NO <sup>+</sup> )(cyclam)] <sup>2+</sup> <sup>[129]</sup>	1875	1,128	176 <sup>0</sup>	1,747

#### 4.2.1. Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

O espectro vibracional na região do infravermelho do complexo *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub> (Figura 41), apresentou bandas na região de 3190-2856  $\text{cm}^{-1}$ , características da  $\nu\text{NH}$  e na região de 1460-1430  $\text{cm}^{-1}$ , características dos modos de estiramento  $\nu\text{CH}$  e  $\nu\text{CN}$  do ligante cyclam <sup>[130, 131]</sup>.



**Figura 41. Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo *trans*-[Fe(cyclam)(NO)Cl]Cl<sub>2</sub> em pastilha de KBr.**

---

De acordo com a literatura <sup>[132, 133]</sup>, complexos metálicos hexacoordenados com ligante cyclam no plano equatorial, podem apresentar os outros dois ligantes em posição *cis* ou *trans* e a identificação da configuração geométrica pode ser feita pela análise do espectro vibracional na região do IV da espécie, observando as bandas existentes no espectro entre 800-900 cm<sup>-1</sup>.

Os complexos com configuração *trans* mostram dois grupos de bandas nesta região, separadas por 80 cm<sup>-1</sup>. O composto *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub> apresentou duas absorções em 811 cm<sup>-1</sup> e 891 cm<sup>-1</sup>, que podem ser atribuídas, respectivamente, à  $\nu(\text{CH}_3)$  e a vibração de aminas secundárias, já que estas bandas são semelhantes a outras encontradas no espectro de IV de compostos similares <sup>[81]</sup>. Assim, pode-se sugerir que o complexo apresenta os ligantes NO e Cl em posição *trans*. Esta atribuição foi confirmada pela análise de um monocristal da espécie por difração de raios x.

A química de coordenação do NO, demonstra que essa molécula pode formar dois modos distintos de ligação terminal, com geometria linear ou angular <sup>[134]</sup>.

A propriedade física mais característica do ligante óxido nítrico, é o valor da frequência de estiramento  $\nu(\text{NO})$  no infravermelho, mas essa banda não pode ser usada como uma forma totalmente segura para distinguir os grupos terminais linear e angular (NO) <sup>[81]</sup>. Entretanto, as frequências de estiramento  $\nu(\text{NO})$  de grupos MNO na forma angular são geralmente menores que aqueles grupos MNO na forma linear, porque essas frequências refletem a variação do grau do efeito  $\pi$ -backbonding <sup>[81]</sup>.

Os espectros dos compostos *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>0</sup>)Cl]Cl <sup>[81]</sup> e *cis*-[Fe(cyclam)(NO)Cl]Cl <sup>[81]</sup> na região 1600-1900 cm<sup>-1</sup>, apresentaram bandas em 1605 e 1720 cm<sup>-1</sup> para os isômeros *trans* e *cis*, respectivamente. Conseqüentemente, o efeito back-bonding é maior no isômero *cis*, correspondendo a um grupo quase linear FeNO.

Além disso, Guillard e colaboradores, demonstraram que no caso dos complexos *cis* e *trans*-[Fe(cyclam)(Cl)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, o isômero *trans* induz o centro metálico a campos mais fortes <sup>[135]</sup>. O mesmo foi observado por Siri e colaboradores <sup>[81]</sup> para os nitrosilo complexos, sendo a ligação Fe-NO mais forte para o isômero *trans* do que para o isômero *cis*. Nesses compostos, somente o isômero *cis* está

apto a liberar NO sob condições brandas. O isômero *trans* é estável sob as mesmas condições e pode oxidar sobre atmosfera de oxigênio [81].

O composto aqui discutido, apresentou  $\nu(\text{NO})=1888\text{ cm}^{-1}$ , em um valor bem maior que o isômero *trans* obtido por Siri e colaboradores [81] e em valor maior mesmo que o isômero *cis* que se mostrou mais reativo que o *trans*.

Sendo assim, o *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub> apresenta um grupo linear FeNO, com uma maior intensidade relativa da retrodoação, sendo provavelmente mais reativo que os demais compostos similares citados na literatura. O valor da  $\nu(\text{NO})$  é compatível com a do composto *trans*-[Ru(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]<sup>2+</sup>  $\nu(\text{NO})=1875\text{ cm}^{-1}$  [129], que apresenta o óxido nítrico ligado ao metal na forma linear e com a do *trans*-{[Fe(cyclam)Cl(NO<sup>0</sup>)]·[Fe(cyclam)Cl(NO<sup>+</sup>)]<sub>2</sub>}(PF<sub>6</sub>)<sub>6</sub> [128] que apresenta tanto a forma linear  $\nu(\text{NO})=1893\text{ cm}^{-1}$ , quanto a forma angular  $\nu(\text{NO})=1610\text{ cm}^{-1}$  do óxido nítrico.

#### 4.2.2. Difração de raios x

A presença do grupo nitrosil coordenado ao composto *trans*-[Fe(cyclam)(NO)Cl]Cl<sub>2</sub> na forma linear (NO<sup>+</sup>), foi confirmada por estudos de difração de raios x. A representação ORTEP, juntamente com o esquema de numeração dos átomos são mostrados na figura 42.

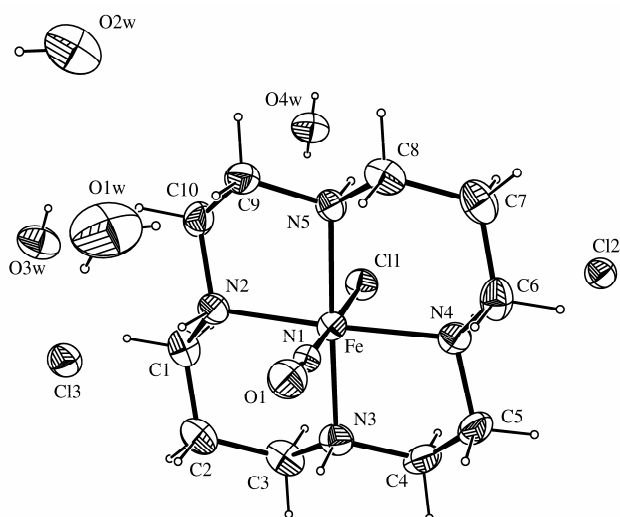


Figura 42. Representação ORTEP do íon complexo *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub>

Os comprimentos das ligações e os ângulos encontram-se listados na tabela 10.

**Tabela 10. Comprimentos das ligações [Å] e ângulos [°] para a estrutura de raios x do composto *trans*-[Fe(cyclam) (NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub>**

Fe-N(1)	1.682(3)	N(4)-C(6)	1.485(5)
Fe-N(2)	2.012(3)	N(4)-C(5)	1.491(5)
Fe-N(3)	2.009(3)	N(5)-C(9)	1.476(5)
Fe-N(4)	1.999(3)	N(5)-C(8)	1.484(5)
Fe-N(5)	2.006(3)	C(1)-C(2)	1.516(6)
Fe-Cl(1)	2.248(1)	C(2)-C(3)	1.522(6)
O(1)-N(1)	1.091(4)	C(4)-C(5)	1.493(6)
N(2)-C(1)	1.482(5)	C(6)-C(7)	1.519(6)
N(2)-C(10)	1.487(5)	C(7)-C(8)	1.510(6)
N(3)-C(3)	1.484(5)	C(9)-C(10)	1.498(5)
N(3)-C(4)	1.487(5)		
<hr/>			
N(1)-Fe-Cl(1)	178.63(11)	C(3)-N(3)-Fe	119.0(3)
N(1)-Fe-N(2)	91.53(13)	C(4)-N(3)-Fe	107.7(2)
N(1)-Fe-N(3)	93.43(14)	C(3)-N(3)-C(4)	112.7(3)
N(1)-Fe-N(4)	93.51(13)	C(5)-N(4)-Fe	107.8(2)
N(1)-Fe-N(5)	91.40(14)	C(6)-N(4)-Fe	117.4(2)
N(2)-Fe-Cl(1)	88.44(9)	C(6)-N(4)-C(5)	112.5(3)
N(3)-Fe-Cl(1)	87.94(10)	C(8)-N(5)-Fe	117.2(2)
N(3)-Fe-N(2)	95.36(13)	C(9)-N(5)-Fe	107.9(2)
N(4)-Fe-Cl(1)	86.50(10)	C(9)-N(5)-C(8)	112.9(3)
N(4)-Fe-N(2)	174.80(12)	N(2)-C(1)-C(2)	112.0(3)
N(4)-Fe-N(3)	85.61(13)	C(1)-C(2)-C(3)	113.8(3)
N(4)-Fe-N(5)	93.41(13)	N(3)-C(3)-C(2)	112.8(3)
N(5)-Fe-N(3)	175.13(13)	N(3)-C(4)-C(5)	108.0(3)
N(5)-Fe-N(2)	85.20(12)	N(4)-C(5)-C(4)	108.0(3)
N(5)-Fe-Cl(1)	87.24(9)	N(4)-C(6)-C(7)	111.3(3)
O(1)-N(1)-Fe	177.4(3)	C(8)-C(7)-C(6)	115.0(3)
C(1)-N(2)-Fe	118.9(3)	N(5)-C(8)-C(7)	112.6(3)
C(10)-N(2)-Fe	107.6(2)	N(5)-C(9)-C(10)	107.7(3)
C(1)-N(2)-C(10)	112.5(3)	N(2)-C(10)-C(9)	107.7(3)

O ângulo Fe-N-O (177,4<sup>0</sup>) encontra-se no intervalo 170<sup>0</sup> - 180<sup>0</sup>, verificado para complexos hexacoordenados do tipo {MNO}<sup>6</sup>, nos quais o nitrosilo encontra-

se coordenado na sua forma linear ( $\text{NO}^+$ )<sup>[136]</sup>. O composto apresentou um ângulo Fe-NO com maior tendência à linearidade e um maior comprimento da ligação N-O (1,091 Å) do que o ângulo ( $144^\circ$ ) e o comprimento da ligação (1,006 Å) observados para o complexo *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>0</sup>)Cl](ClO<sub>4</sub>)<sup>[80]</sup> reportado por Hauser e considerado um composto do tipo {FeNO}<sup>7</sup>.

O ângulo N<sub>NO</sub>-Fe-Cl próximo à linearidade, indica que o complexo contém o ligante NO<sup>+</sup> coordenado ao ferro na posição *trans* ao cloreto. As distâncias Fe-Cl e Fe-N são compatíveis com as distâncias dos mesmos átomos, observadas na estrutura de raios x do complexo *cis*-[Fe(cyclam)Cl<sub>2</sub>]Cl<sup>[135]</sup>.

A presença de dois contra-íons Cl<sup>-</sup> fornecem o correto balanço da carga para a estrutura. Isso requer que o átomo de ferro esteja presente no estado de oxidação Fe<sup>2+</sup>.

#### 4.2.3. Espectroscopia eletrônica

O espectro eletrônico do íon complexo *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub>, obtido em meio aquoso (Figura 43), apresentou três bandas. Uma banda intensa em 230 nm ( $\epsilon=1,4 \times 10^4 \text{ L.mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) e duas outras bandas menos intensas em 315 nm ( $\epsilon=1,3 \times 10^3 \text{ L.mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) e 364 nm ( $\epsilon=1,2 \times 10^3 \text{ L.mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ), sendo estas bandas em menor energia melhor visualizadas no espectro eletrônico obtido em meio de acetonitrila (Figura 44).

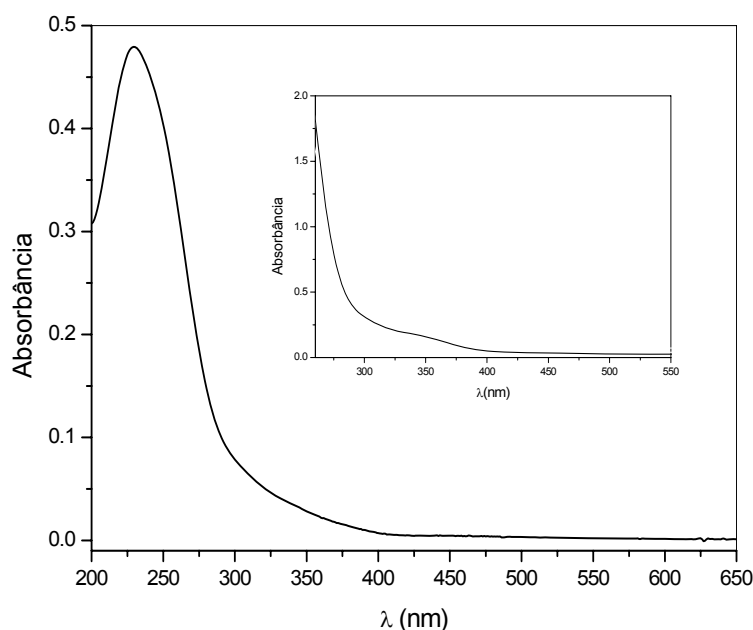
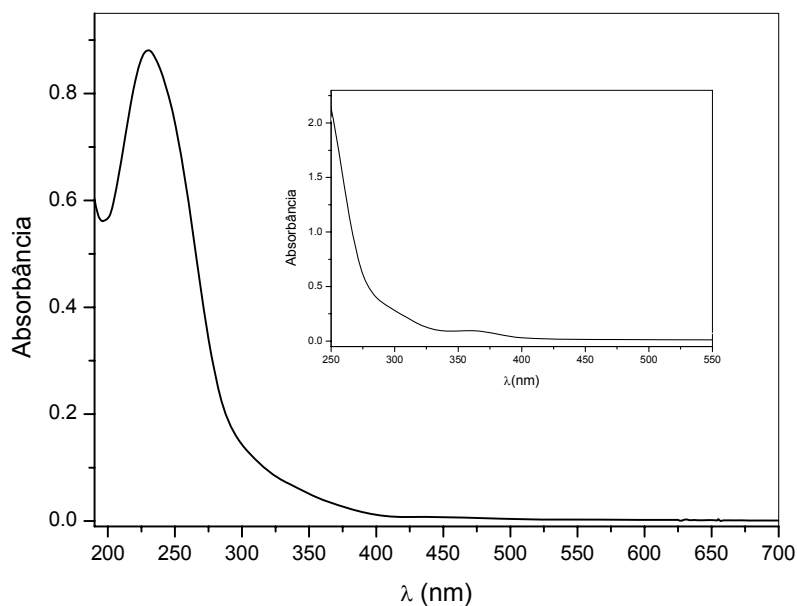


Figura 43. Espectro eletrônico do íon complexo *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub> em meio aquoso.



**Figura 44. Espectro eletrônico do íon complexo *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub> em meio de acetonitrila.**

Para caracterização das bandas observadas em 315 e 364 nm, foram feitos dois experimentos: a redução do complexo em meio de acetonitrila e a avaliação do comportamento espectral com a variação do solvente.

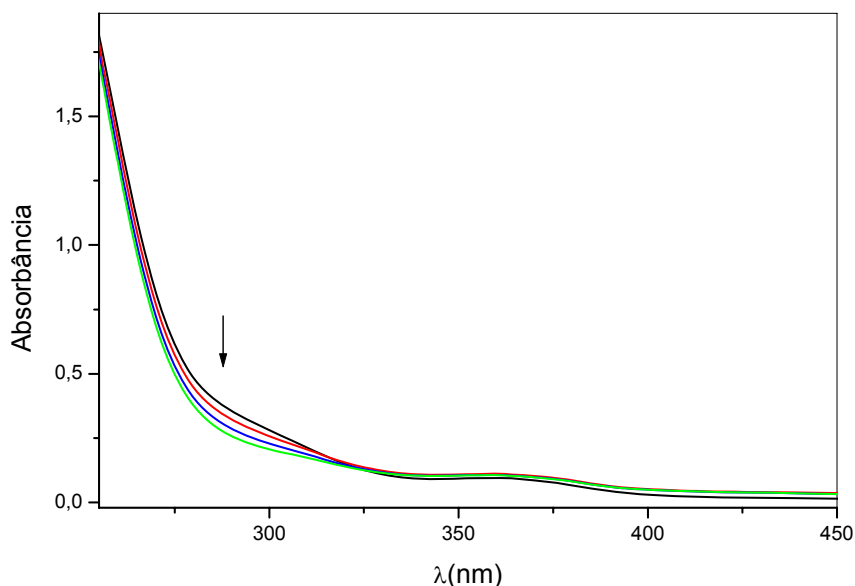
Com a variação do solvente (água, acetonitrila, metanol ou etanol), observa-se que a banda em 364 nm não varia. Porém, ocorre a variação da energia da segunda banda, como mostrado na tabela 11.

**Tabela 11. Variações no espectro eletrônico do composto *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub> com o solvente.**

Solvente	Água	Acetonitrila	Etanol	Metanol
$\lambda_{\text{máximo}}(\text{nm})$	315	298	310	311

Com a redução do complexo utilizando amálgama de Zn/Hg em meio de acetonitrila, mostrado na figura 45, observa-se a diminuição da intensidade da banda em 298 nm e a banda em 364 nm novamente não apresenta variação. Assim, pode-se atribuir a banda em 298 nm como uma MLCT  $t_{2g} \rightarrow \pi^*(\text{NO}^+)$ , uma vez que é conhecido da literatura que bandas de transferência de carga são muito sensíveis ao estado de oxidação do metal, bem como experimentam variação de energia com a variação do momento de dipolo do solvente utilizado <sup>[137, 138]</sup>. O

baixo coeficiente de extinção molar para transição  $t_{2g} \rightarrow \pi^*(NO^+)$  também é observado em muitos outros complexos e, segundo Schreiner<sup>[139]</sup>, para nitrosilo complexos de rutênio com simetria  $C_{4v}$ , seria justificado pela contribuição relativa do caráter  $d(xz, yz)$  dos orbitais  $\pi^*$  (NO).



**Figura 45.** Variações no espectro eletrônico do composto *trans*-[Fe(cyclam)(NO)Cl]Cl<sub>2</sub> com a redução em meio de acetonitrila.

Visto que esse complexo é estruturalmente e eletronicamente similar à espécie *trans*-[Ru(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]<sup>2+</sup>, é provável que seus espectros eletrônicos apresentem alguma similaridade<sup>[129]</sup>. Baseado nessa analogia e nos estudos de redução do complexo em meio de acetonitrila e a avaliação do comportamento espectral com a variação do solvente, a banda em 364 nm pode ser atribuída a uma transição d-d permitida por spin  $^1A_1 \rightarrow ^1T_1$ .

De acordo com a literatura<sup>[140]</sup>, as bandas de maior energia  $\lambda_{\text{máximo}} < 240$  nm, não podem ser atribuídas sem ambigüidade, pois nesta região do espectro muitas transições podem ocorrer (IL, LMCT, etc.). A banda em 230 nm, evidenciada no espectro eletrônico do *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]<sup>2+</sup>, também encontra-se presente no espectro do complexo *trans*-[Ru(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]<sup>2+</sup>, sendo atribuída a uma transferência de carga LMCT [ $\pi_p(Cl^-) \rightarrow e_g(Fe)$ ]. Esta transição também é observada em outros complexos com o ligante cyclam<sup>[130-132]</sup>, como por exemplo o complexo precursor *cis*-[Fe(cyclam)Cl<sub>2</sub>]Cl, além do espectro do próprio ligante também apresentar tal banda. Desse modo, poderia também ser atribuída à uma transição intraligante  $\pi \rightarrow \pi^*$  do cyclam.

#### 4.2.4. Medidas eletroquímicas

O composto *trans*-[Fe(cyclam)(NO)Cl]Cl<sub>2</sub> apresenta comportamento eletroquímico análogo ao do complexo *trans*-{[FeCl(NO<sup>0</sup>)(cyclam)]-[FeCl(NO<sup>+</sup>)(cyclam)]<sub>2</sub>}(PF<sub>6</sub>)<sub>6</sub> [128]. Observa-se pelo voltamograma cíclico em meio aquoso uma forte dependência da faixa do potencial investigado, bem como da direção inicial da varredura (Figuras 46 e 47).

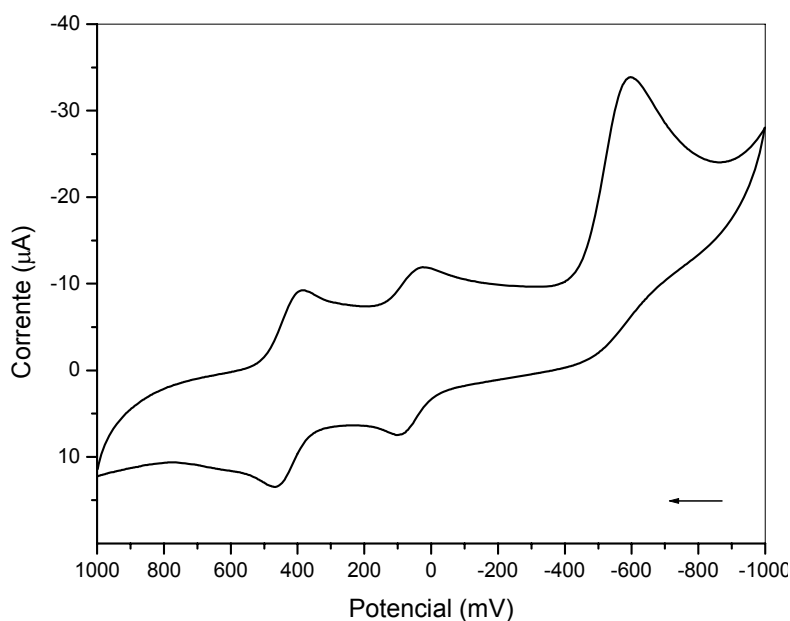


Figura 46. Voltamograma cíclico do íon complexo *trans*-[Fe(cyclam)(NO)Cl]<sup>2+</sup> em solução aquosa (KCl),  $\mu=0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $V=50 \text{ mV/s}$ ,  $\text{pH}=3,5$ ,  $E_{\text{inicial}}= -1000\text{mV}$ .

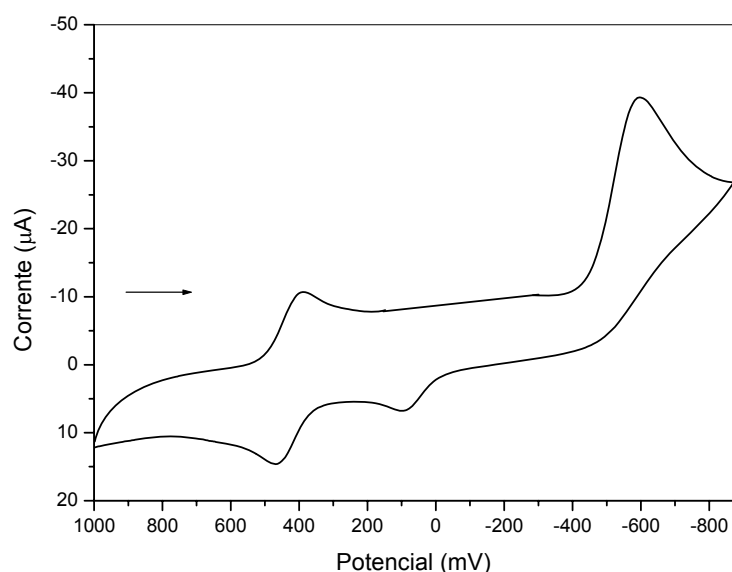
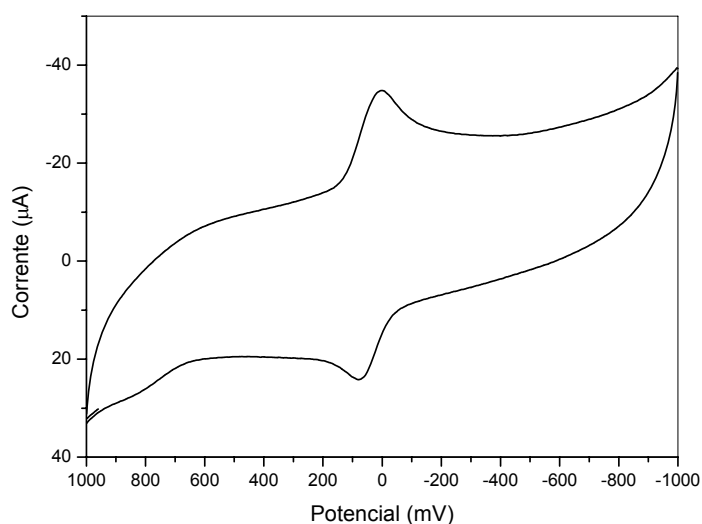


Figura 47. Voltamograma cíclico do íon complexo *trans*-[Fe(cyclam)(NO)Cl]<sup>2+</sup> em solução aquosa (KCl),  $\mu=0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $V=50 \text{ mV/s}$ ,  $\text{pH}=3,5$ ,  $E_{\text{inicial}}= 1000\text{mV}$ .



Foram encontradas grandes dificuldades de atribuição dos processos eletroquímicos observados no voltamograma cíclico da espécie *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub>, devido tanto o metal quanto o ligante (óxido nítrico) estarem aptos a serem oxidados ou reduzidos. Assim, para compostos análogos citados na literatura, geralmente não deixam explícito a espécie que sofre o processo de oxidação ou redução. Após experimentos de eletrólise a potencial constante (citados posteriormente), pôde-se sugerir atribuições mais detalhadas para tais processos eletroquímicos.

O processo centrado em 80 mV pode ser atribuído ao par redox Fe<sup>III</sup>/Fe<sup>II</sup> do *trans*-[Fe(cyclam)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>3+</sup> que é gerado após dissociação do óxido nítrico pelo complexo *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>-</sup>)Cl]. O fato de tal processo somente ser evidenciado quando a varredura se estende até o potencial de -1000 mV (Figura 46), torna razoável a atribuição da geração do aquo complexo e explica o fato de na figura 47 não ser observada a corrente de pico catódica do processo, já que a varredura é iniciada em 1000 mV. Essa atribuição, pode ser confirmada pela adição de uma pequena quantidade do complexo *trans*-[Fe(cyclam)Cl<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>) à solução eletroquímica em análise, resultando em um aumento na intensidade da corrente de pico observada para o processo centrado em 80 mV. Além disso, no voltamograma cíclico do complexo *trans*-[Fe(cyclam)Cl<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>) (Figura 48), o processo redox Fe<sup>III</sup>/Fe<sup>II</sup> também pode ser observado em E<sub>1/2</sub> = 80 mV.



**Figura 48.** Voltamograma cíclico do íon complexo *trans*-[Fe(cyclam)Cl<sub>2</sub>]<sup>+</sup> em solução aquosa (KCl),  $\mu=0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $V=50 \text{ mV/s}$ ,  $\text{pH}=3,5$ .

O processo reversível com  $E_{1/2} = 400$  mV pode ser atribuído ao processo redox  $\text{Fe}^{\text{II}}\text{-NO}^+/\text{Fe}^{\text{II}}\text{-NO}^0$ . A espécie  $\text{Fe}^{\text{II}}\text{-NO}^0$  sofre um segundo processo de redução  $\text{Fe}^{\text{II}}\text{-NO}^0/\text{Fe}\text{-NO}^-$  em um potencial de -700 mV, que leva à liberação do óxido nítrico e formação do aquo complexo de ferro ( $E_{1/2}=80$  mV). Assim, submetendo-se o composto à aplicação de um potencial eletroquímico igual a -700 mV durante 120 segundos (Figura 49), observa-se a diminuição do processo com  $E=400$  mV, evidenciando a liberação do óxido nítrico e o aumento do processo  $E=80$  mV, devido à formação do aquo complexo.

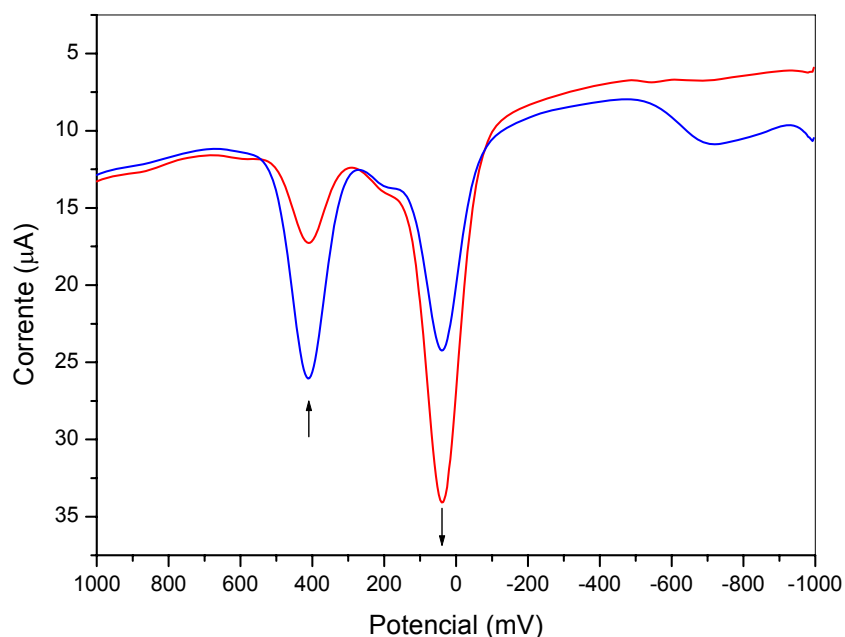


Figura 49. Voltamograma de pulso diferencial do íon complexo *trans*- $[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO}^+)\text{Cl}]^{2+}$  em solução aquosa (KCl),  $\mu=0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $\text{pH}=3,5$ : (—) Antes da aplicação do potencial (—) Após aplicação de um potencial eletroquímico igual a -700 mV.

#### 4.2.4.1. Eletrólise a potencial controlado

A eletrólise com o potencial controlado é um importante método eletroquímico [141-143]. Nesta técnica, o analito é completamente eletrolisado, aplicando um potencial fixo sobre um eletrodo com elevada área superficial para que o tempo de eletrólise seja mínimo. É um método muito utilizado em eletroanálise, eletrosíntese e no diagnóstico de processos eletroquímicos. Em

eletroanálise, nenhum reagente padrão é necessário e boa seletividade é obtida pelo controle do potencial aplicado.

O composto  $trans\text{-}[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO})\text{Cl}]^{2+}$  foi submetido à reduções eletrolíticas a potenciais constantes de 200 mV e -700 mV. Os potenciais aplicados foram selecionados através da análise do voltamograma da espécie (Figuras 46 e 47), com o objetivo de investigar os processos eletroquímicos centrados em 400 mV e -700 mV. Os produtos formados foram analisados por medidas eletroquímicas (voltametria cíclica), espectrofotométricas (espectroscopia vibracional na região do infravermelho e espectroscopia na região do UV-Vis) e Ressonância Paramagnética Eletrônica (RPE).

#### 4.2.4.1.1. Acompanhamento da eletrólise a potencial constante de 200 mV

##### 4.2.4.1.1.a. Medidas espectrofotométricas na região do UV-VIS

O composto  $trans\text{-}[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{cyclam})(\text{NO}^+)\text{Cl}]^{2+}$ , quando submetido a um potencial de redução constante de 200 mV, gera a espécie  $trans\text{-}[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{cyclam})(\text{NO}^0)\text{Cl}]^+$ . Este fato pode ser confirmado pela comparação do espectro eletrônico da espécie formada após eletrólise com o espectro da espécie original (Figura 50).

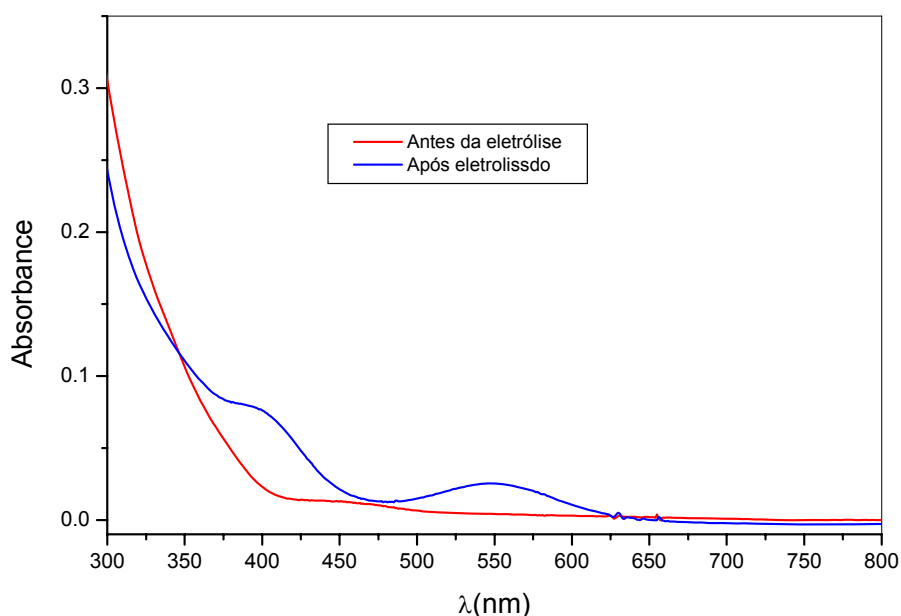


Figura 50. Espectro eletrônico em solução aquosa do íon complexo  $trans\text{-}[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{cyclam})(\text{NO}^+)\text{Cl}]^{2+}$  =  $1,3 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ : (—) Antes da eletrólise e (—) Após submetido a um potencial de redução constante de 200 mV.

O espectro eletrônico da espécie formada após eletrolise, assemelha-se ao do composto *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>0</sup>)Cl](PF<sub>6</sub>) de Hauser e colaboradores [80], o que indica a formação de um espécie semelhante. Duas bandas no visível em 398 e 560 nm, anteriormente não observadas, podem ser atribuídas a transições d-d da espécie {Fe-NO}<sup>7</sup> gerada [80]. Espera-se que a espécie {Fe-NO}<sup>8</sup> também apresente tais bandas por possuir configuração d<sup>n</sup> similar. Estas bandas não aparecem no espectro da espécie inicial {Fe-NO}<sup>6</sup>, devido a mesma possuir configuração eletrônica d<sup>n</sup> diferente.

#### 4.2.4.1.1.b. Medidas espectrofotométricas na região do IV

No espectro vibracional na região do infravermelho em pastilha de KBr da espécie reduzida (E=200mV) e isolada (Figura 51), observam-se picos na faixa de 3190-2856 cm<sup>-1</sup> e 1460-1430 cm<sup>-1</sup>, características respectivamente das  $\nu$ (NH) e  $\nu$ (CH ou CN), do ligante cyclam [130, 131].

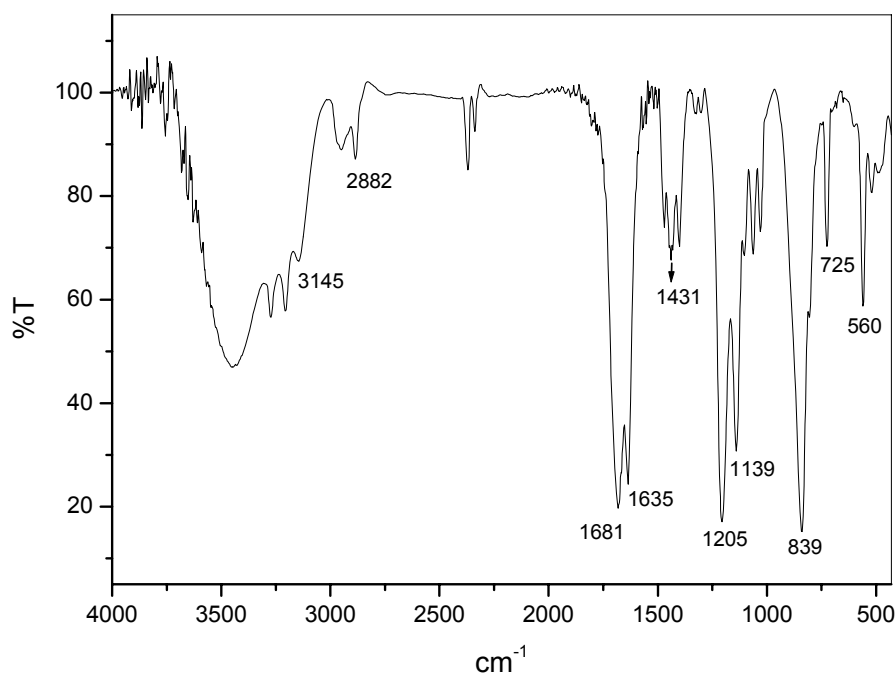


Figura 51. Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>0</sup>)Cl](PF<sub>6</sub>) em pastilha de KBr gerado após redução do composto *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub> aplicando potencial igual a 200 mV.

Os picos em 810 e 896 cm<sup>-1</sup>, que geralmente são atribuídos aos modos vibracionais do cyclam em complexos com ligantes axiais na posição *trans*,

encontram-se sobrepostos ao intenso pico atribuído a  $\nu(\text{PF}_6^-)$ , usado como precipitante.

A característica mais importante do espectro do composto  $\text{trans-}[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO})\text{Cl}]^{2+}$  reduzido ( $E_{\text{red}}=200$  mV), é a presença de um pico em  $1635\text{ cm}^{-1}$ , que pode ser atribuída a  $\nu(\text{NO}^0)$  da nova espécie  $\{\text{Fe-NO}\}^7$  formada. O fato de não mais observar-se a  $\nu(\text{NO}^+)$  em  $1888\text{ cm}^{-1}$ , evidencia que a espécie  $\text{NO}^+$  não mais se encontra coordenada ao complexo após a eletrólise.

#### 4.2.4.1.1.c. Ressonância Paramagnética Eletrônica (RPE)

O composto  $\text{trans-}[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO}^+)\text{Cl}]\text{Cl}_2$  não apresentou sinal de RPE, o que confirma a presença do óxido nítrico coordenado na forma de  $\text{NO}^+$  e o átomo de ferro central na forma reduzida.

Após reduzido eletroquimicamente ( $E=200\text{mv}$ ), o composto apresentou apenas um sinal de RPE, com o fator  $g$  anisotrópico em aproximadamente 2,029, típico de um radical. O espectro a temperatura de 77K (Figura 52) claramente mostra uma estrutura de desdobramento hiperfino. O valor de  $g$  e a estrutura hiperfina do nitrogênio são consistentes com um elétron desemparelhado ocupando um orbital  $\pi^*$  do ligante NO na espécie  $\{\text{FeNO}\}^7$ , com significativo caráter de  $\text{NO}^0$  [128, 129]. Não foi observado sinal de espécie paramagnética consistente com o íon  $\text{Fe}^{\text{III}}$ , ou seja o átomo metálico central continua na forma reduzida.

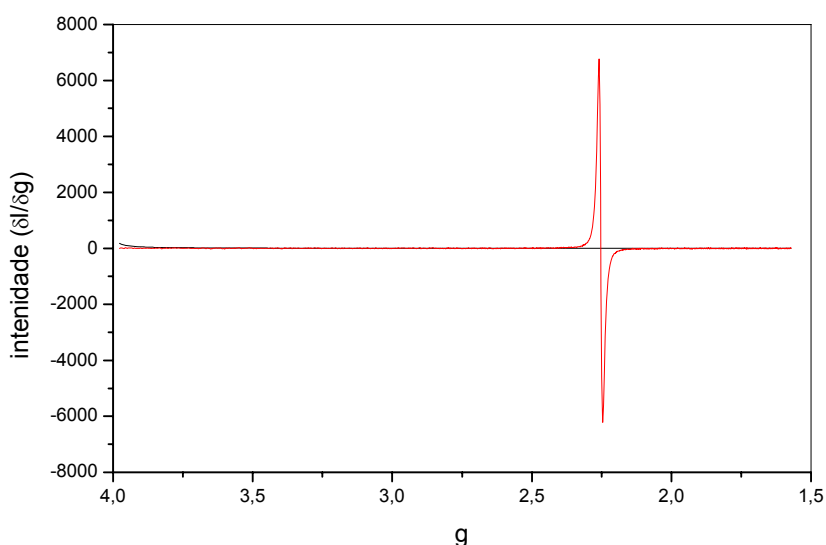


Figura 52. Espectro RPE ( $T=77\text{K}$ ) do composto  $\text{trans-}[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO})\text{Cl}]\text{Cl}_2$  após eletrolisado aplicando-se um potencial de 200 mV

#### 4.2.4.1.1.d. Medidas eletroquímicas

A análise pelas técnicas de espectroscopia eletrônica, espectroscopia vibracional na região do infravermelho e RPE da espécie gerada pela redução eletrolítica sobre um potencial de 200 mV sugerem a formação do composto *trans*-[Fe<sup>II</sup>(cyclam)(NO<sup>0</sup>)Cl]<sup>+</sup>. De posse desta informação, pôde-se então investigar os processos eletroquímicos observados no voltamograma cíclico das espécies tanto na forma reduzida quanto oxidada.

O voltamograma cíclico do complexo *trans*-[Fe<sup>II</sup>(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]<sup>2+</sup> antes e após redução eletrolítica são semelhantes. Observa-se claramente a existência de três processos. O processo reversível com  $E_{1/2}=400$  mV não é afetado com a redução eletrolítica, como pode ser observado na figura 53. A espécie formada pela eletrólise com aplicação de um potencial constante de 200 mV, indica que tal processo pode então ser atribuído ao par redox Fe<sup>II</sup>-NO<sup>+</sup>/Fe<sup>II</sup>-NO<sup>0</sup>, ou seja, um processo centrado no ligante óxido nítrico. Além disso, ele se mantém constante, independente da faixa do potencial aplicado, bem como da direção inicial da varredura, o que confirma tal atribuição.

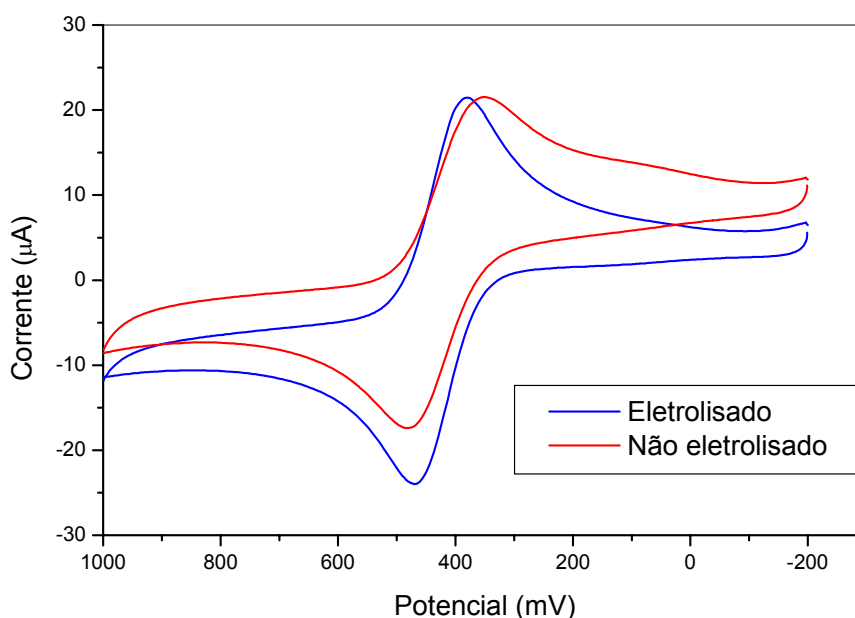


Figura 53. Voltamograma cíclico do íon complexo *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]<sup>2+</sup> em solução aquosa (KCl),  $\mu=0,1$  mol.L<sup>-1</sup>,  $V=50$  mV/s, pH=3,5: (—) Antes e (—) Após eletrólise durante 4 horas,  $E_{ap}=-200$  mV.

No potencial de -700 mV observa-se um processo irreversível referente à redução  $\text{Fe-NO}^0$  a  $\text{Fe-NO}^-$ . No voltamograma cíclico destas espécies existe ainda um terceiro processo centrado em 80 mV, referente ao aquo complexo de Ferro, que se forma somente quando se atinge o potencial de -700 mV, ou seja, quando o óxido nítrico sofre uma segunda redução.

#### 4.2.4.1.2. Acompanhamento da eletrólise a potencial constante de -700 mV

##### 4.2.4.1.2.a. Medidas eletroquímicas

Quando o composto  $\text{trans-[Fe}^{\text{II}}(\text{cyclam})(\text{NO}^+)\text{Cl]}^{2+}$  é submetido a um potencial de redução constante de -700 mV, ocorrem reduções sucessivas do ligante  $\text{NO}^+$ , podendo gerar diversos subprodutos, como por exemplo  $\text{NO}^-$ ,  $\text{N}_2\text{H}_2$ ,  $\text{NH}_3$ , etc. Concomitantemente, ocorre o processo de aquação do íon complexo. Tal fato é evidenciado pela observação do voltamograma cíclico do composto gerado após eletrólise mostrado na figura 54, onde observa-se um processo reversível característico com  $E_{1/2} = 80 \text{ mV vs Ag/AgCl}$ .

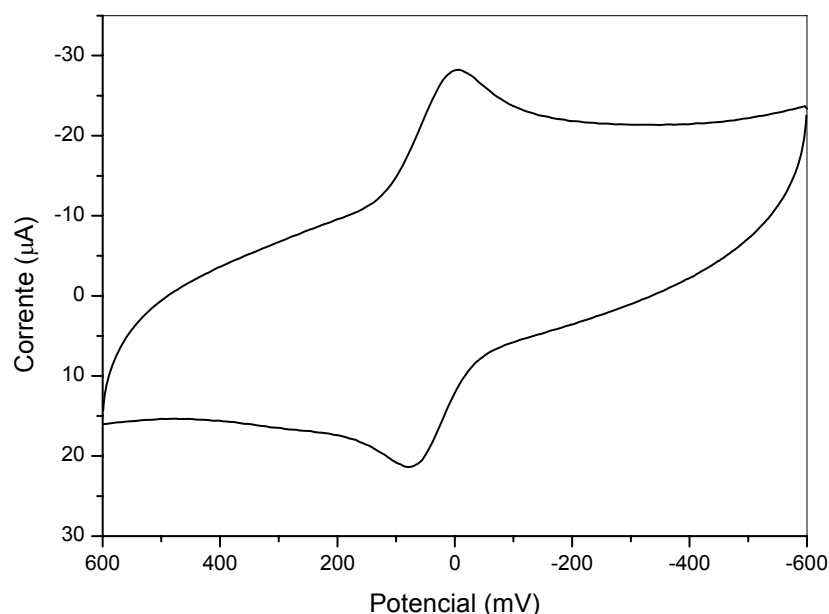


Figura 54. Voltamograma cíclico do íon complexo  $\text{trans-[Fe(cyclam)(H}_2\text{O)}_2]^{3+}$  formado após redução do composto  $\text{trans-[Fe(cyclam)(NO}^+)\text{Cl]}Cl_2$  aplicando potencial igual a -700 mV.

#### 4.2.4.1.2.b. Medidas espectrofotométricas na região do UV-VIS

O produto da eletrólise do composto  $trans\text{-}[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{cyclam})(\text{NO}^+)\text{Cl}]\text{Cl}_2^{2+}$ , quando submetido a um potencial de redução constante de  $-700$  mV foi isolado, evaporando-se o eletrólito até 2 mL e adicionando-se  $\text{KClO}_4$ . Ocorreu a precipitação de um composto verde escuro.

O espectro eletrônico em meio aquoso da espécie isolada (Figura 55) apresentou duas bandas em 230 nm e 340 nm semelhante ao espectro do composto  $trans\text{-}[\text{Fe}(\text{cyclam})\text{Cl}_2]\text{Cl}$  [130], o que mais uma vez evidencia a formação do aquo complexo após liberação do óxido nítrico, já que o composto  $trans\text{-}[\text{Fe}(\text{cyclam})\text{Cl}_2]\text{Cl}$ , quando dissolvido em água, ocorre a troca dos ligantes cloreto por duas moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$ .

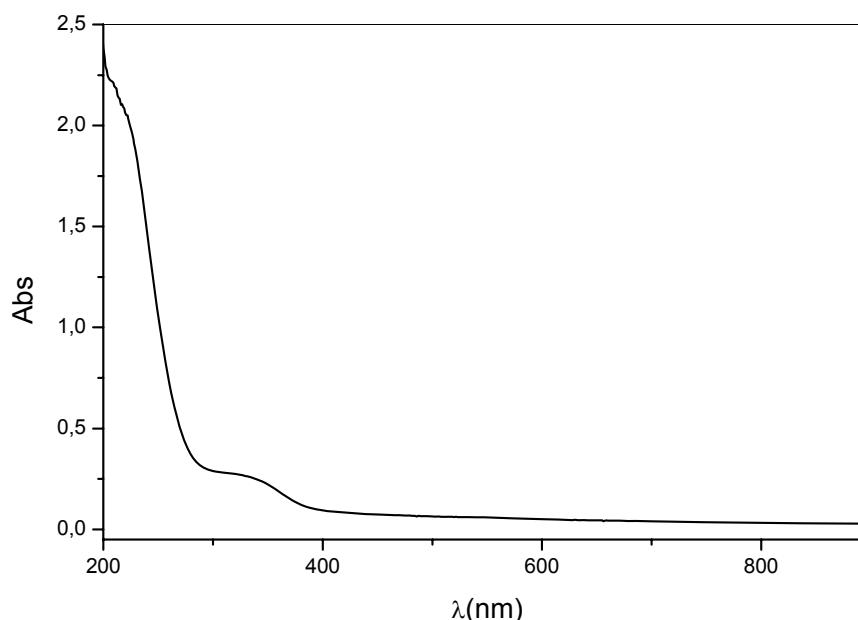


Figura 55. Espectro eletrônico do íon complexo  $trans\text{-}[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{H}_2\text{O})_2]^{3+}$  formado após redução do composto  $trans\text{-}[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO}^+)\text{Cl}]\text{Cl}_2$  aplicando potencial igual a  $-700$  mV.

#### 4.2.4.1.2.c. Medidas espectrofotométricas na região do IV

O espectro vibracional na região do Infravermelho do composto  $trans\text{-}[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{cyclam})(\text{NO}^+)\text{Cl}]\text{Cl}_2$ , eletrolisado aplicando-se um potencial igual a  $-700$  mV e isolado pela evaporação do eletrólito e adição do precipitante  $\text{KClO}_4$  (Figura 56) apresenta absorções em  $3233\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  N-H),  $2877\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  C-H) e  $1462\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  C-



N), também observadas no espectro infravermelho do composto *trans*-[Fe(cyclam)Cl<sub>2</sub>]Cl (Figura 57) [130, 132].

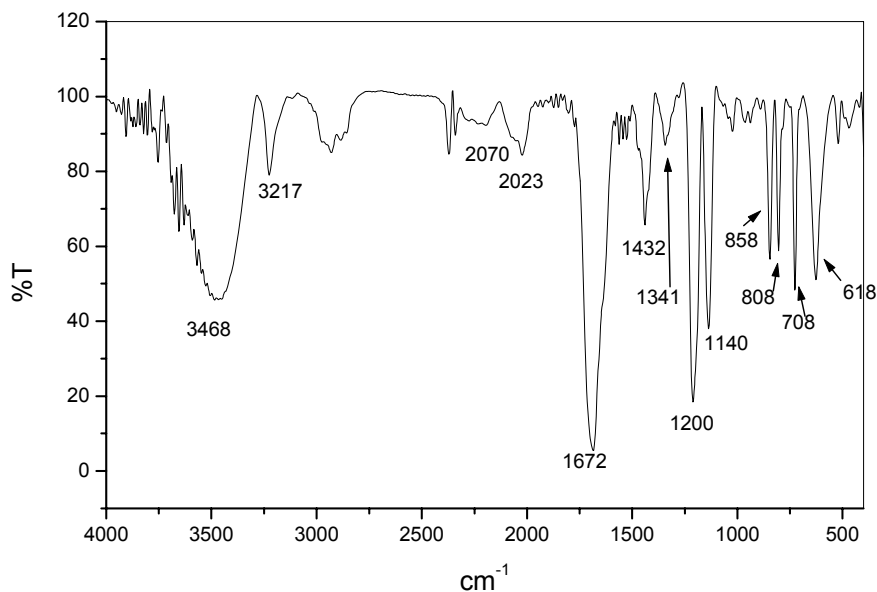


Figura 56. Espectro vibracional na região do infravermelho em pastilha de KBr do composto *trans*-[Fe(cyclam)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>3+</sup> formado após redução do composto *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub> aplicando potencial igual a -700 mV.

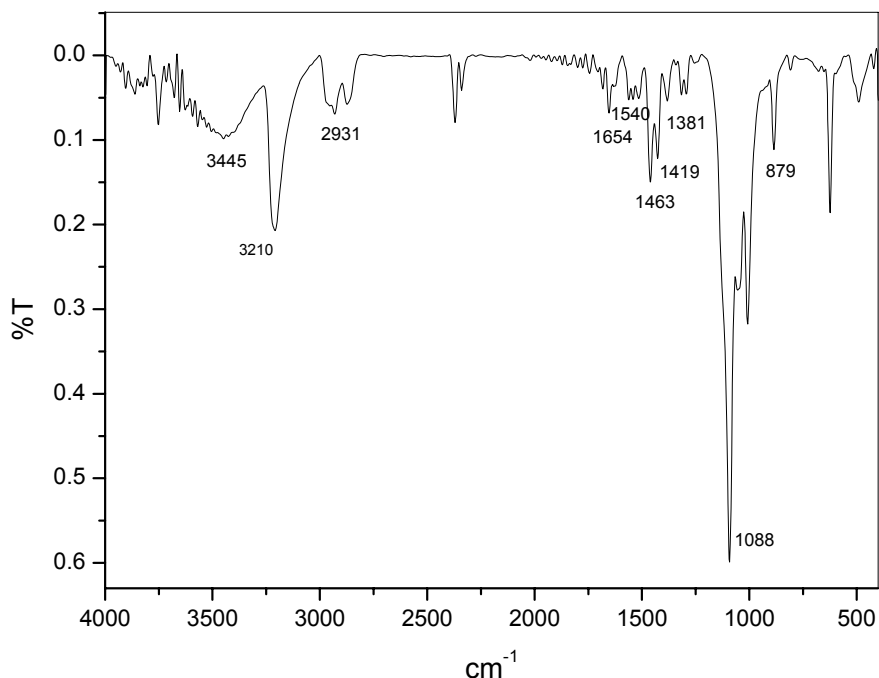


Figura 57. Espectro IV do complexo *trans*-[Fe(cyclam)Cl<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> em pastilha de KBr

A intensa banda observada em 1672 cm<sup>-1</sup> e as absorções na região de 800-700 cm<sup>-1</sup> podem ser devido a um dos subprodutos gerados após redução do

$\text{NO}^+$ . Os nitritos, por exemplo, produzem uma banda intensa de deformação axial de N=O na região de  $1680\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$  [144]. A banda de deformação axial de N-O aparece na região entre  $850\text{ e }750\text{ cm}^{-1}$  [144]. A absorção em  $1100\text{ cm}^{-1}$  pode ser atribuída a  $\nu\text{ ClO}_4^-$ , utilizado como precipitante.

#### 4.3. Caracterização dos íons complexos do tipo $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4\text{L}(\text{NO})]^{3+}$

A síntese dos compostos  $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4\text{L}(\text{NO})]^{3+}$ , onde L=Imidazol, Benzoimidazol, Teofileno, Cafeína, cujas estruturas químicas encontram-se ilustradas nas figura 58 (A, B, C e D) respectivamente, foi realizada conforme dados da literatura [57, 112] e os compostos obtidos foram caracterizados utilizando como técnicas a espectroscopia vibracional na região do infravermelho, principalmente para determinar a forma de coordenação do ligante óxido nítrico e a ressonância magnética nuclear, para identificar o sítio de coordenação dos ligantes Imid, BzImid, Teo e Caf.

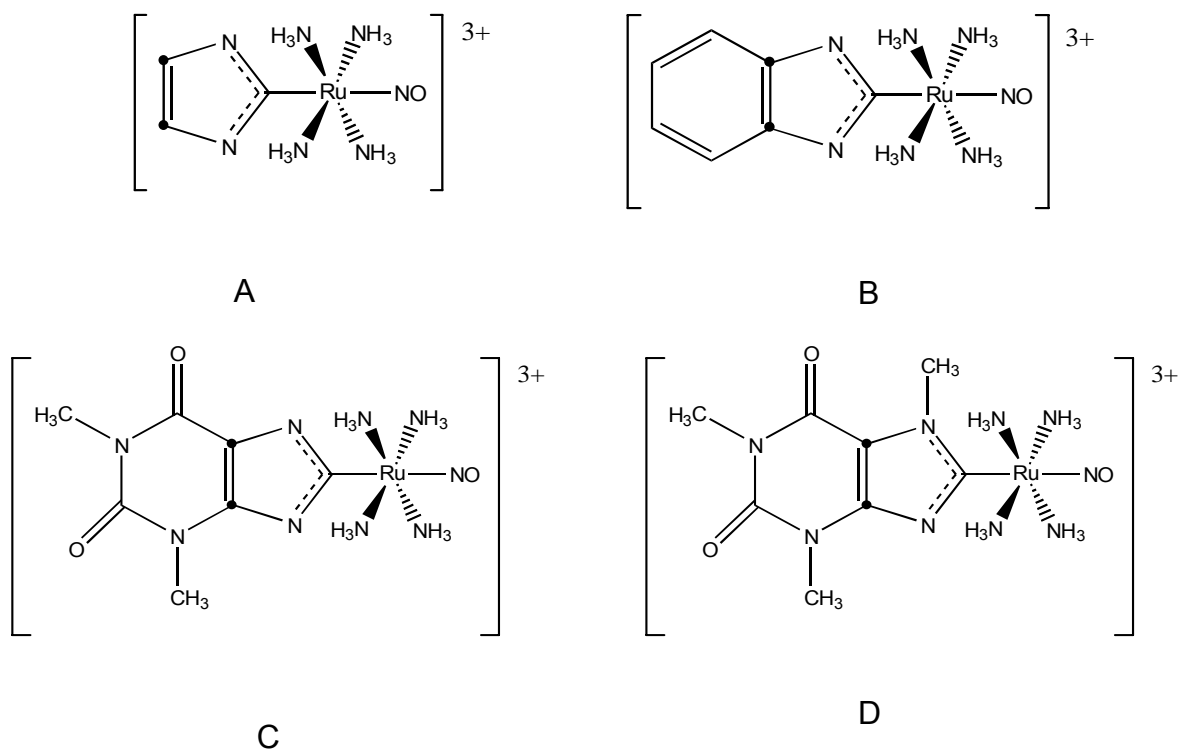


Figura 58. Estrutura química dos íons complexos  $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{L})(\text{NO})]^{3+}$ , A-L=Imidazol, B-L=Benzoimidazol, C-L=Teofileno, D-L=Cafeína.

### 4.3.1. Ressonância Magnética Nuclear

A técnica de RMN foi utilizada com a finalidade de esclarecer o sítio de coordenação dos ligantes Caf, Teo, Imid e BzImid, uma vez que todos eles apresentam átomos de N e C do anel imidazólico, capazes de coordenar ao centro metálico.

A tabela 12 apresenta um resumo dos resultados de  $^1\text{H}$  RMN para os ligantes livres e coordenados aos respectivos nitrosilo complexos, bem como suas atribuições. As estruturas dos ligantes podem ser observadas na Figura 59 e as figuras 60 e 61 ilustram os espectros de  $^1\text{H}$  RMN do BzImid livre e coordenado, respectivamente.

Tabela 12- Dados de  $^1\text{H}$  RMN para os ligantes BzImid, Caf, Teo e Imid livres e coordenados no sistema  $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{L})\text{NO}]^{3+}$

L	$^1\text{H}$	Ligante livre	Ligante Coordenado
<b>BzImid</b>	H <sub>A</sub>	δ8,23 (s)	-
	H <sub>C</sub> e H <sub>F</sub>	δ7,69 (m)	δ7,75 (q)
	H <sub>D</sub> e H <sub>E</sub>	δ7,35 (m)	δ7,54 (q)
<b>Caf</b>	H <sub>A</sub>	δ7,88 (s)	-
	H <sub>B</sub>	δ3,87 (s)	δ3,41 (s)
	H <sub>C</sub>	δ3,37 (s)	δ3,58 (s)
	H <sub>D</sub>	δ3,21 (s)	δ3,94 (s)
<b>Teo</b>	H <sub>A</sub>	δ7,97 (s)	-
	H <sub>C</sub>	δ3,24 (s)	δ3,35 (s)
	H <sub>D</sub>	δ3,44 (s)	δ3,62 (s)
<b>Imid</b>	H <sub>A</sub>	δ7,73 (s)	-
	H <sub>C</sub> e H <sub>D</sub>	δ7,13 (s)	7,45 (s)

(s) singlete, (q) quartete, (m) multiplete

A interação entre o Ru e estes ligantes é caracterizada por dois componentes, um  $\sigma$  e outro  $\pi$ . A ligação é avaliada considerando:

- Formação da ligação  $\sigma$ , onde ocorre a doação do par de elétrons do ligante L para o  $\text{Ru}^{\text{II}}$
- Doação da densidade eletrônica dos orbitais d ocupados do metal para os orbitais  $\pi^*$  vazios de L, caracterizando a retrodoação

---

Esses dois fenômenos acontecem simultaneamente e não podem ser tratados separadamente. Ao receber densidade eletrônica do anel imidazólico, o Ru<sup>II</sup> causa um efeito de desproteção dos prótons, o que leva ao deslocamento dos sinais nos ligantes coordenados para campos mais fracos em relação aos ligantes livres. Porém, o efeito da retrodoação, pode causar uma maior proteção dos prótons, levando ao deslocamento dos sinais no ligante coordenado para campos mais fortes em relação ao ligante livre.

As características dos espectros de <sup>1</sup>H RMN para os íons complexos *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(L)NO]<sup>3+</sup>, são consistentes com a proposta de coordenação dos ligantes via átomo de carbono, já que nos espectros destes ligantes coordenados ao Ru<sup>II</sup>, não foram observados os sinais em δ8,23; δ7,88; δ7,97 e δ7,73, atribuídos aos prótons H(A) nos ligantes livres, BzImid, Caf, Teo e Imid, respectivamente <sup>[57]</sup>.

Devido a distorções na conformação do anel, no BzImid livre, o próton H(C) não é totalmente equivalente ao próton H(F), assim como o próton H(E) e o próton H(D). Esse fato é evidenciado no espectro de <sup>1</sup>H RMN para o BzImid livre, onde pode-se observar dois sinais desdobrados na forma de multipletes, devido ao acoplamento do próton H(F) em orto com H(E), em meta com H(D) e em para com H(C). O próton H(C) acopla em orto com H(D), em meta com H(E) e em para com H(F), sobrepondo seus sinais aos sinais do próton H(F), ocorrendo assim a formação do primeiro multiplete (δ 7,69). O segundo mutiplete (δ 7,35) é devido à sobreposição dos sinais de H(E) e H(D), sendo que H(E) acopla em orto com H(F) e H(D) e em meta com H(C), assim como, H(D) acopla em orto com H(E) e H(C) e em meta com H(F).

Pode-se observar, que os sinais do BzImid livre, apresentados na forma de multipletes, passaram a se apresentar na forma de quartetos após coordenação com o centro metálico, o que nos leva a crer, que após coordenação, ocorreu um aumento na equivalência dos prótons H(D) e H(E) e dos prótons H(C) e H(F), não havendo portanto, a sobreposição dos seus sinais.

Os sinais dos conjuntos de prótons na forma de quartetos foram observados em campos mais fracos após coordenação do BzImid ao Ru<sup>II</sup>, devido à desproteção dos prótons gerada pelo metal ao retirar densidade eletrônica do anel imidazólico.

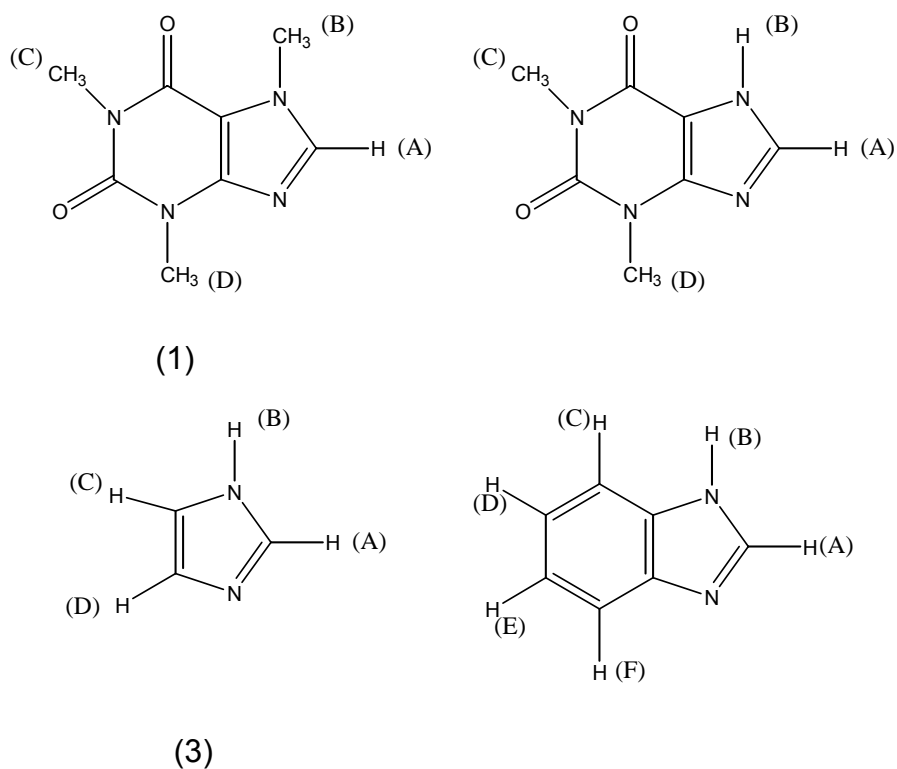


Figura 59. Estrutura química e atribuição dos prótons dos ligantes: (1)-Cafeína, (2)-Teofileno, (3)-Imidazol, (4)-Benzoimidazol.

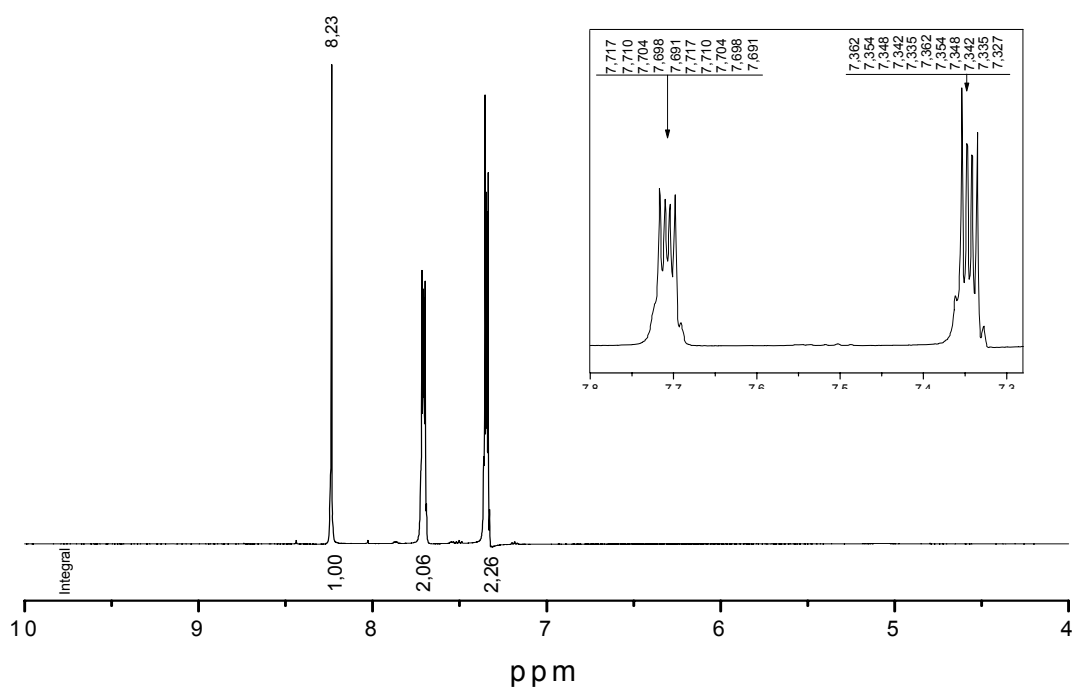
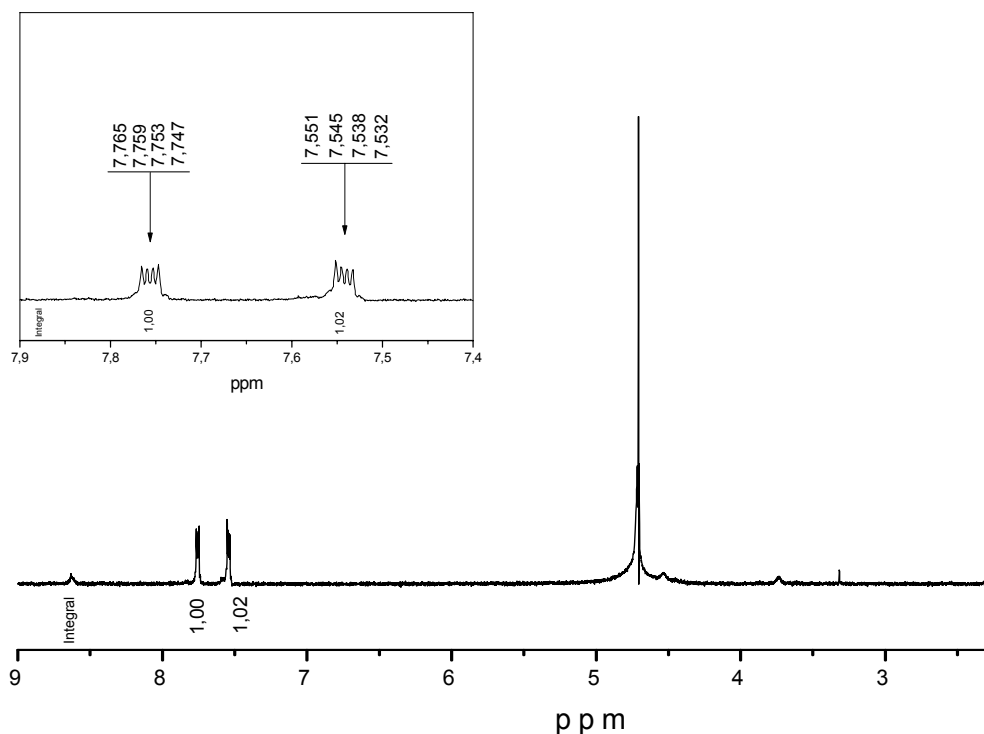


Figura 60. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN do Benzoimidazol livre em etanol



**Figura 61. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN do Benzoimidazol coordenado ao sistema  $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Bzimid})(\text{NO})]^{3+}$  em  $\text{D}_2\text{O}$**

Os complexos  $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{L})\text{NO}]^{3+}$  não mostraram nenhum pico para os prótons N-H das aminas em  $\text{D}_2\text{O}$ . A ausência de picos para esses prótons (mesmo em soluções muito concentradas) sugerem uma rápida troca dos prótons das aminas <sup>[110]</sup>. Palmer e Basolo <sup>[145]</sup> notaram que em uma série de complexos de aminas isoeletrônicos um aumento na carga resulta em um aumento significativo na velocidade de troca dos hidrogênios. Assim, a elevada carga positiva desses quatro nitrosilos complexos devem ser responsáveis, em parte pela rápida velocidade na troca dos prótons das aminas <sup>[110]</sup>.

#### 4.3.2. Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

A espectroscopia vibracional na região do infravermelho foi utilizada para caracterização do ligante óxido nítrico, já que através da  $\nu_{\text{N}=\text{O}}$  pode-se distinguir entre as formas de coordenação linear,  $\text{NO}^+(\nu_{\text{N}=\text{O}} > 1800\text{cm}^{-1})$  e angular,  $\text{NO}^-(\nu_{\text{N}=\text{O}} < 1610\text{cm}^{-1})$  <sup>[58]</sup>.

Os complexos *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(L)NO]<sup>3+</sup> mostraram fortes absorções em  $\nu_{\text{N=O}} > 1900 \text{ cm}^{-1}$  (Tabela 13), o que indica que os quatro complexos contém essencialmente o fragmento [Ru<sup>II</sup>-NO<sup>+</sup>].

**Tabela 13. Absorções no espectro infravermelho dos compostos *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(L)NO]<sup>3+</sup>, em pastilha de KBr atribuídos a  $\nu_{\text{N=O}}$ .**

L	$\nu_{\text{N=O}} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$
<b>BzImid</b>	1913
<b>Caf</b>	1928
<b>Teo</b>	1929
<b>Imid</b>	1917

De acordo com a literatura, a interação eletrônica na ligação MNO consiste na doação de elétrons  $\sigma$  do ligante nitrosilo para o metal seguida da retrodoação de densidade eletrônica  $\pi$  para orbitais  $\pi^*$  do grupo NO [83, 84]. Portanto, bons doadores  $\sigma$  na posição *trans* ao NO<sup>+</sup> provocarão uma maior retrodoação Ru→NO<sup>+</sup> e, conseqüentemente uma maior população nos orbitais  $\pi^*$  do NO conduz a diminuição na ordem de ligação N-O e, portanto, uma diminuição da freqüência de  $\nu(\text{NO}^+)$ . Por outro lado, bons aceptores  $\pi$ , na posição *trans* ao NO<sup>+</sup>, competirão com o NO<sup>+</sup> pelos elétrons 4d $\pi$  do Ru(II) diminuindo o efeito da retrodoação Ru→NO<sup>+</sup>, aumentando a ordem de ligação N-O e, conseqüentemente aumentando a  $\nu(\text{NO}^+)$  [83, 84]. Assim, pode-se consirar os ligantes Teo e Caf como melhores aceptores  $\pi$  em relação aos demais, considerando os maiores valores para a  $\nu(\text{NO}^+)$  apresentados por estes complexos.

#### 4.4. Estudo fotoquímico dos compostos

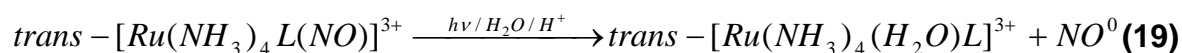
##### 4.4.1. Estudo fotoquímico dos íons complexos do tipo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(NO)]<sup>3+</sup>

Existe reportado na literatura o comportamento fotoquímico de muitos nitrosilo complexos metálicos e espécies relacionadas [41, 62, 146-148]. Entre sistemas semelhantes, as aminas de Ru(II) descritas aqui, constituem uma série de complexos rigorosamente relacionada, que pode ser sistematicamente

---

modificada, para que generalidades possam eventualmente ser observadas [110, 146, 148].

As propriedades fotoquímicas das aminas de Ru(II) com ligante nitrosil não foram porém completamente exploradas até o momento. Apesar disso, os resultados até então obtidos indicam que seu comportamento fotoquímico é notavelmente diferente de outras aminas de Ru(II). De acordo com a literatura [62], a irradiação de nitrosilo complexos de Ru em solução aquosa com fótons de energias correspondentes às bandas na faixa de 300-350 nm resulta na troca do óxido nítrico pela água e formação posterior do aquo complexo de Ru(III) (Equação 19).



Os produtos fotoquímicos vem sendo identificados por voltametria de pulso diferencial (para o NO) e EPR (para complexos de Ru(III)). Em sistemas análogos ao Ru(salen)(NO) [149], a reação acima é reportada como sendo reversível. Entretanto, essa reversibilidade não é observada para aminas de rutênio sob as condições experimentais usadas.

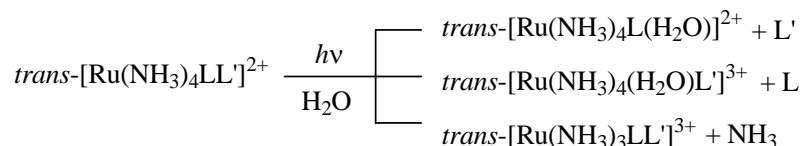
Somente certos comprimentos de onda da luz são absorvidos por complexos de metais de transição, isto é, aqueles correspondentes às diferenças entre os estados eletrônicos de energia [150]. Quatro tipos de estados excitados fotoquimicamente podem ser obtidos por complexos de metais de transição:

- (1) Estado excitado de campo ligante (LF)-que resultam de transições *d-d* e geralmente situam a densidade eletrônica em orbitais  $e_g\sigma^*$ , espera-se que levem ao enfraquecimento da ligação L-M e favoreçam a labilização do ligante.
- (2) Estados excitados de transferência de carga, que podem ser M→L ou L→M. As transições Metal→Ligante ocorrem em complexos nos quais os íons metálicos possuem orbitais  $t_{2g}$  preenchidos ou semi-preenchidos com ligantes que possuem orbitais vazios semelhantes aos  $\pi^*$  dos ligantes piridina, bipyridina, 1-10-fenantrolina,  $CN^-$ , CO e NO. Não ocorre reação de oxi-redução porque o tempo de vida do estado excitado é pequeno. Entretanto, muitos complexos são decompostos fotoquimicamente por esse processo.
- (3) Transições localizadas nos ligantes resulta em estados excitados intraligante (IL).
- (4) Finalmente, um estado de transferência de carga para o solvente (CTTS)



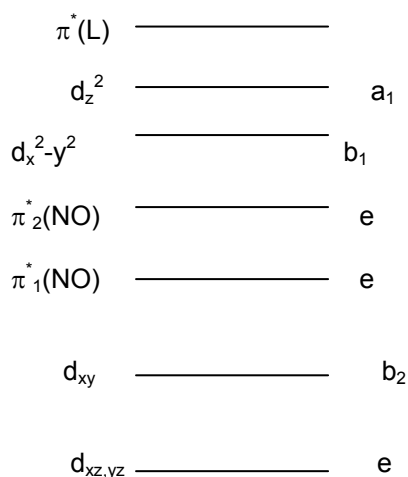
envolvendo transferência de elétrons entre um íon metálico e o solvente.

Complexos do tipo  $trans-[Ru(NH_3)_4LL']^{2+}$  com ligantes insaturados apresentam geralmente estados MLCT e d-d como estados excitados de menor energia (LEES). Basicamente, os complexos que tem MLCT como LEES são relativamente não reativos frente a reações de fotossustituição. Entretanto, aqueles com transições d-d como LEES tendem a ser reativos e podem sofrer as seguintes reações de substituição:



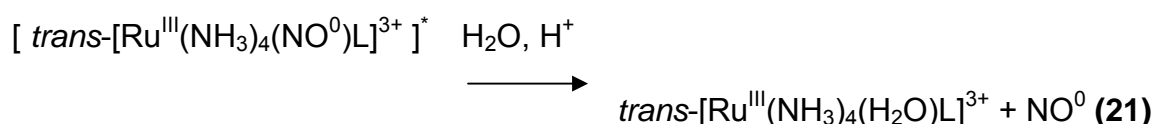
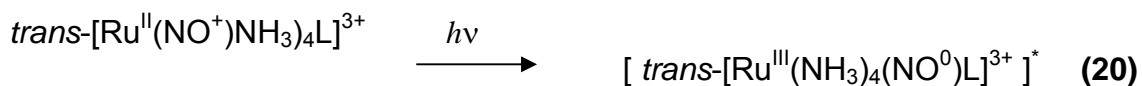
Os nitrosilo complexos diferem das outras aminas de Ru(II) em certos aspectos. Primeiro de tudo, as reações observadas provém de estados excitados de mais alta energia e não de LEES (Estado excitado de baixa energia). Para os nitrosilo complexos, os LEES parecem ser não reativos para fotossustituição, uma característica marcadamente diferente de outras aminas de Ru(II) com ligantes piridínicos, que mostram complexos de Ru(II) como fotoprodutos. Além disso, para outras aminas de Ru(II), a aquação da amônia é a reação fotoquímica preferencial, mas para nitrosilo complexos, a fotoaquação da amônia não foi, porém, detectada [151].

Notavelmente, para os nitrosilo complexos  $trans-[Ru(NH_3)_4(L)NO]^{3+}$ , as bandas na região de 300-350 nm têm componente MLCT, envolvendo retrodoação do Ru(II) para o grupo nitrosil [152]. Esse componente foi atribuído como uma transição  $d_{xz,yz} \rightarrow \pi^*(NO)$  (Figura 62).



**Figura 62. Diagrama simplificado para níveis de energia moleculares em simetria  $C_{4v}$  para o sistema  $trans-[Ru(NH_3)_4L(NO)]^{3+}$ .**

Transição semelhante é consistente com a reação observada. Essa MLCT (Ru→NO) leva a depopulação de um orbital  $d\pi$  do Ru(II) envolvido na back-bonding para o  $\text{NO}^+$  e à população de um orbital  $\pi^*$  NO, com a conseqüente formação da espécie Ru(III)- $\text{NO}^0$ , como ilustrado nas equações 20 e 21:



Em seguida ao estado singlete excitado, ocorre uma interconversão relativamente eficiente e o cruzamento entre sistemas para ocorrer um estado triplete excitado de mais baixa energia. Para diminuir a energia  $^3\text{MLCT}(\text{Ru}\rightarrow\text{NO})$ ; correspondente a faixa de 300-350 nm), já que este não é o LEES, ocorre a rápida aquação do NO, que pode ser competitivo com outros caminhos de desativação. Isso requer relativa rapidez na velocidade de aquação e/ou estados excitados de longa duração. As transições MLCT em menores energias (correspondendo à faixa de 400-500 nm) envolvem a depopulação de orbitais  $d_x^2 - y^2$  e a população de orbitais  $\pi^*$  do NO preferencialmente à depopulação dos orbitais  $d_{xz,yz}$  envolvidos na back-bonding. Dessa maneira, isso é consistente com a relativa maior dificuldade para reação de aquação do NO <sup>[152]</sup>.

Nitrosilo complexos que liberam NO fotoquimicamente podem ser utilizados clinicamente em fototerapia no tratamento de certas doenças como o câncer <sup>[41]</sup>. Uma droga ideal para ser utilizada em TFD <sup>[40]</sup> deve apresentar as seguintes características: ter elevada estabilidade termodinâmica quando acondicionada no escuro, não apresentar efeitos tóxicos antes e após irradiação, ter um elevado grau de pureza química e apresentar fortes bandas de absorção dentro da “janela terapêutica”, ou seja, sofrer reação fotoquímica após irradiação com luz na região do visível, preferencialmente na faixa entre 650-850 nm, que incluem os comprimentos de onda com máximo poder de penetração nos tecidos dos mamíferos, não causando, entretanto, efeitos prejudiciais. A irradiação de tecidos animais com luz na região de 260-300 nm pode causar alterações nas moléculas

---

de DNA. Exposição crônica e prolongada à luz do sol, por exemplo, pode causar queimaduras, envelhecimento precoce e câncer de pele <sup>[40]</sup>.

A literatura reporta que a irradiação de complexos do tipo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(NO)]<sup>3+</sup> com maiores comprimentos de onda, correspondendo à larga absorção na faixa de 400-500 nm, não resulta em qualquer foto reação observável <sup>[62, 153]</sup>, o que não é interessante, visto que para ser utilizado biologicamente causando menos efeitos prejudiciais, os compostos deveriam ser irradiados com luz na região do visível <sup>[40]</sup>. Entretanto, para alguns nitrosilo complexos, incluindo aqueles de Ru(II), tem sido reportado que os mesmos apresentam reação, a baixa temperatura, após irradiação na faixa de 400-500 nm, monitorada por espectro infravermelho, produzindo um estado metaestável de longa duração (longa vida) <sup>[151]</sup>. Esses estados metaestáveis decaem para conformação original a temperaturas elevadas. Assim, embora reações similares possam também estar ocorrendo em solução com complexos nitrosilo aminas de Ru(II) quando irradiados com maiores comprimentos de onda, esses possíveis caminhos não foram examinados sob estas condições.

Os íons complexos *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(NO)]<sup>3+</sup>, onde L=Imidazol, Teofileno e Cafeína, investigados neste trabalho, apresentaram fotoliberação de NO quando irradiados com luz  $\lambda = 410$  e  $440$  nm, o que os tornam compostos mais interessantes para utilização em PDT do que os demais compostos similares citados na literatura <sup>[62, 153]</sup>.

Para complexos do tipo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(NO)]<sup>3+</sup>, o rendimento quântico para reação de fotolabilização do NO ( $\phi_{NO}$ ) é dependente do comprimento de onda de irradiação, do efeito *trans*-labilizante do ligante L e do pH do meio <sup>[62]</sup>. Assim, a reação fotoquímica sofrida pelos complexos *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(NO)]<sup>3+</sup>, onde L=Imidazol, Benzoimidazol, Teofileno, Cafeína, foram realizadas utilizando-se luz de diferentes energias em meio aquoso tamponado com diferentes valores de pH, sendo que as reações foram acompanhadas por medidas eletroquímicas (voltametria cíclica e voltametria de pulso diferencial), espectrofotométricas (UV-Vis, infravermelho) e potenciométricas.

---

#### 4.4.1.1. Acompanhamento espectrofotométrico da irradiação dos íon complexos *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(NO)]<sup>3+</sup>

##### 4.4.1.1.a. Espectro eletrônico dos íons complexos do tipo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(Cl)]<sup>2+</sup>

Quando os nitrosilo complexos em estudo são irradiados em meio de NaCl 1,0 mol.L<sup>-1</sup> ocorre a formação de espécies do tipo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(Cl)]<sup>2+</sup> de acordo com a equação 16. Assim, torna-se necessário o estudo detalhado do espectro eletrônico da espécie formada após fotólise. A transição de maior interesse para o nosso estudo é aquela observada na região do visível do espectro eletrônico das espécies *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(Cl)]<sup>2+</sup> devido ser encontrada numa região bem distinta das bandas apresentadas no espectro eletrônico dos nitrosilo complexos, facilitando assim a caracterização do produto formado na fotoreação. É interessante salientar que tanto o máximo das transições na região do visível dessas espécies quanto o valor do coeficiente de extinção molar ( $\epsilon$ ) apresentam completa dependência do valor do pH do meio. Cientes da necessidade de obter um valor preciso do coeficiente de extinção molar ( $\epsilon$ ) para a banda no visível dessas espécies, a fim de ser utilizado nos cálculos de rendimento quântico ( $\phi_{NO}$ ), realizou-se o cálculo de tal grandeza em meio de NaCl 1,0 mol.L<sup>-1</sup> e em diversos valores de pH.

Complexos de Ru<sup>III</sup> coordenados ao imidazol através do C-2 apresentam uma banda próximo a 262 nm e uma banda fraca na região do visível, sendo esta última totalmente sensível a substituintes no anel imidazólico [139]. O máximo da absorção desloca para comprimentos de onda maiores com a adição de grupos metila (CH<sub>3</sub>), sugerindo que a banda pode ser uma transferência de carga do ligante para o metal (LMCT). A absorção no UV é insensível a substituintes no anel imidazólico. A banda no visível aparece em menor energia (maior  $\lambda$ ) e aumenta sua intensidade com a deprotonação do ligante imidazol (Ver tabela 14). Isso ocorre porque o próton diminui a densidade eletrônica sobre o ligante imidazol, o que facilita doar densidade eletrônica para o metal.

Tabela 14. Deslocamento com a variação do pH da banda na região do visível presente no espectro eletrônico do íon complexo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Imid(Cl)]<sup>3+</sup>.

pH	$\lambda_{\text{máximo}}(\text{nm})$	$\epsilon (\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1})$
3,39	449	$1,24 \times 10^3$
4,42	474	$1,37 \times 10^3$
7,08	475	$1,38 \times 10^3$

Diferente dos derivados piridínicos e pirazínicos, onde o caráter  $\pi$ -aceptor geralmente prevalece, o ligante Benzoimidazol comporta-se essencialmente como um ligante  $\pi$ -doador, levando à estabilização preferencial de complexos do tipo  $M^{III}\text{-LH}^+$  ou  $M^{III}\text{-L}$  [154]. Esta é a razão pela qual o potencial de redução dessas espécies é relativamente menor do que o de outros complexos similares com ligantes N-heterocíclicos. Existe uma maior estabilização do íon metálico no seu estado oxidado quando está coordenado ao ligante BzImid deprotonado, que é mais básico (doador). Observa-se por isso, o deslocamento da banda no visível (atribuída a uma LMCT) para comprimentos de onda maiores com o aumento do pH, como observado na figura 63 e tabela 15.

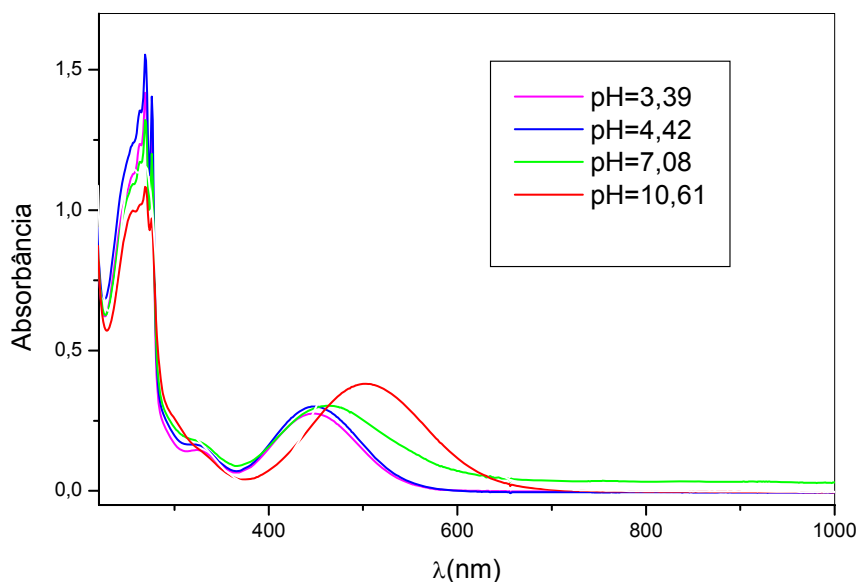
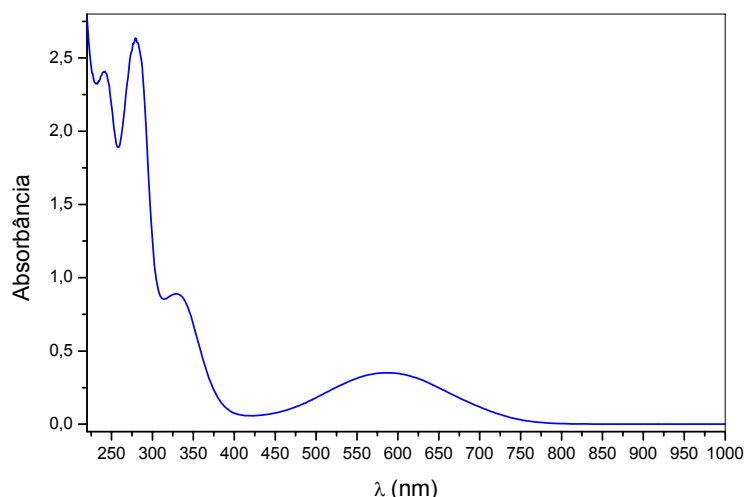


Figura 63. Espectro eletrônico do íon complexo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(BzImid)(Cl)]<sup>3+</sup> em meio aquoso, concentração  $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  e em diferentes valores de pH.

Tabela 15. Deslocamento com a variação do pH da banda na região do visível presente no espectro eletrônico do íon complexo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>BzImid(Cl)]<sup>3+</sup>.

pH	$\lambda_{\text{máximo}}(\text{nm})$	$\epsilon (\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1})$
3,39	443	$1,37 \times 10^3$
4,42	475	$1,39 \times 10^3$
7,08	498	$1,41 \times 10^3$

Complexos de Ru<sup>III</sup> do tipo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(L)(Cl)]<sup>2+</sup>, onde L= derivados xantínicos ligados ao metal através do carbono 8 [57], sendo que neste caso L=Cafeína e Teofileno, apresentam uma larga absorção na região do visível, em cerca de 600 nm, que pode ser atribuída a uma transferência de carga de um orbital  $\pi$  do ligante xantina para um orbital parcialmente preenchido do Ru<sup>III</sup> e uma absorção mais intensa em cerca de 315 nm na região do UV [57] que pode ser atribuída a uma transferência de carga de um nível  $\pi$  diferente do ligante xantina para o metal (transição  $\pi \rightarrow d$ ). O ponto de inflexão em 346 nm no espectro do do composto com L=cafeína pode ser devido à soma de duas bandas de transferências de carga, uma do ligante xantina, que pode ser esperado ocorrer em maior energia em relação ao composto com L=Teofileno, e uma do cloreto. As outras absorções na região do UV podem ser atribuídas a transições IL do ligante xantina. A absorção em cerca de 274 nm é similar em energia e intensidade às transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  desses ligantes livres. A absorção em torno de 240 nm não é, entretanto, evidente no espectro dos ligantes xantinas livres. A figura 64 ilustra o espectro eletrônico em meio aquoso do complexo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(Caf)(Cl)]<sup>2+</sup>.



**Figura 64. Espectro UV-Visível em solução tampão ácido acético / acetato de sódio, pH=3,04 e meio de NaCl 1,0 mol.L<sup>-1</sup> do íon complexo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(Caf)(Cl)]<sup>3+</sup> (C=2,06 x 10<sup>-4</sup> mol.L<sup>-1</sup>).**

A banda no visível aparece em menor energia e aumenta sua intensidade com a deprotonação do ligante xantina <sup>[57]</sup> (Tabelas 16 e 17). Isso ocorre porque o próton diminui a densidade eletrônica sobre o ligante xantina, o que facilita doar densidade eletrônica para o metal. Em meio de cloreto, a banda do visível muda para maior energia, com diminuição da intensidade. Isso ocorre devido à redução da carga efetiva do metal pela adição do cloreto. Enquanto isso, a absorção no UV aparece em menor energia <sup>[57]</sup>.

**Tabela 16. Máximo de absorção da banda  $p\pi \rightarrow d\pi(\text{Ru}^{\text{III}})$  do íon complexo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(Caf)(Cl)]<sup>3+</sup>, em meio de NaCl 1,0 mol.L<sup>-1</sup>, em diferentes valores de pH e respectivos valores dos coeficientes de extinção molar.**

pH	$\lambda_{\text{máximo}}(\text{nm})$	$\epsilon (\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$
2,45	569	1,41x10 <sup>3</sup>
3,39	569	1,52 x10 <sup>3</sup>
4,42	605	2,07 x10 <sup>3</sup>
5,16	635	2,57 x10 <sup>3</sup>
6,00	647	2,92 x10 <sup>3</sup>
7,08	648	3,32 x10 <sup>3</sup>

**Tabela 17. Máximo de absorção da banda  $p\pi \rightarrow d\pi(\text{Ru}^{\text{II}})$  do íon complexo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(Teo)(Cl)]<sup>3+</sup>, em meio de NaCl 1,0 mol.L<sup>-1</sup>, em diferentes valores de pH e respectivos valores dos coeficientes de extinção molar.**

pH	$\lambda_{\text{máximo}}(\text{nm})$	$\epsilon (\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$
3,39	564	$0,80 \times 10^3$
4,42	577	$0,89 \times 10^3$
7,08	603	$1,40 \times 10^3$

#### 4.4.1.1.b. Espectro eletrônico dos íons complexos do tipo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(NO)]<sup>3+</sup>

A primeira tentativa de atribuição das bandas dos nitrosilo complexos de Ru(II) foi feita por Schreiner<sup>[139]</sup>, baseado nas atribuições de Monahoran e Gray para o íon nitroprussiato<sup>[155, 156]</sup>.

De acordo com Schreiner, a absorção no UV entre 260 e 300 nm é atribuída à transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  do ligante aromático<sup>[139]</sup> em compostos que apresentem tais ligantes. Absorções entre 360 e 380 nm são atribuídas como transferências de carga do metal para o ligante (MLCT)  $d_{\pi}(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(\text{NO})$  em analogia com aquelas transições observadas para o complexo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>(NO)]<sup>3+</sup> e compostos relacionados<sup>[139]</sup>. Consistente com essa atribuição, essas bandas mudam para menor energia (maior  $\lambda$ ) com o aumento do pH. Isso ocorre devido à ionização do próton do anel imidazólico, o que leva ao aumento da densidade eletrônica sobre o Ru<sup>II</sup>. Complexos com ligantes purínicos (cafeína e teofileno) apresentam também uma banda em cerca de 330 nm devido provavelmente a excitações  $n(\text{purina}) \rightarrow \pi^*(\text{NO}^*)$ <sup>[57]</sup>.

Mais tarde, cálculos teóricos para o espectro do *trans*-[Ru(NO)(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(H<sub>2</sub>O)]<sup>3+</sup> foram realizados usando ZINDO/S<sup>[157]</sup>, e mais recentemente cálculos TD-DFT<sup>[152]</sup> foram realizados para complexos com L=NH<sub>3</sub>, OH<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O, py, e pz. Estes resultados mostraram que o número de transições nas duas faixas mencionadas acima e as contribuições dos orbitais  $\pi$  e  $\pi^*$  são dependentes do ligante L. Notavelmente, para os ligantes Py e Pz, os orbitais HOMO estão localizados no ligante heterocíclico. Também, para os complexos que tiveram suas estruturas calculadas, os orbitais  $d_x^2-y^2$  e  $d_{xy}$  do par  $t_{2g}$  e  $e_g$ , tiveram a ordem de energia invertida em relação a complexos análogos sem o



---

ligante NO. Assim, cada absorção é geralmente o resultado de mais de uma transição eletrônica e a composição da banda de absorção depende do ligante L. Como consequência, não existe uma única descrição para todos os complexos e a interpretação de suas propriedades como o comportamento fotoquímico, depende da estrutura eletrônica e não é tão simples. O método TD-DFT <sup>[152]</sup> confirma as atribuições prévias das bandas na faixa de  $\lambda=300-350$  nm como transições d-d <sup>[110, 139, 148]</sup>, mas com contribuição adicional da transição MLCT.

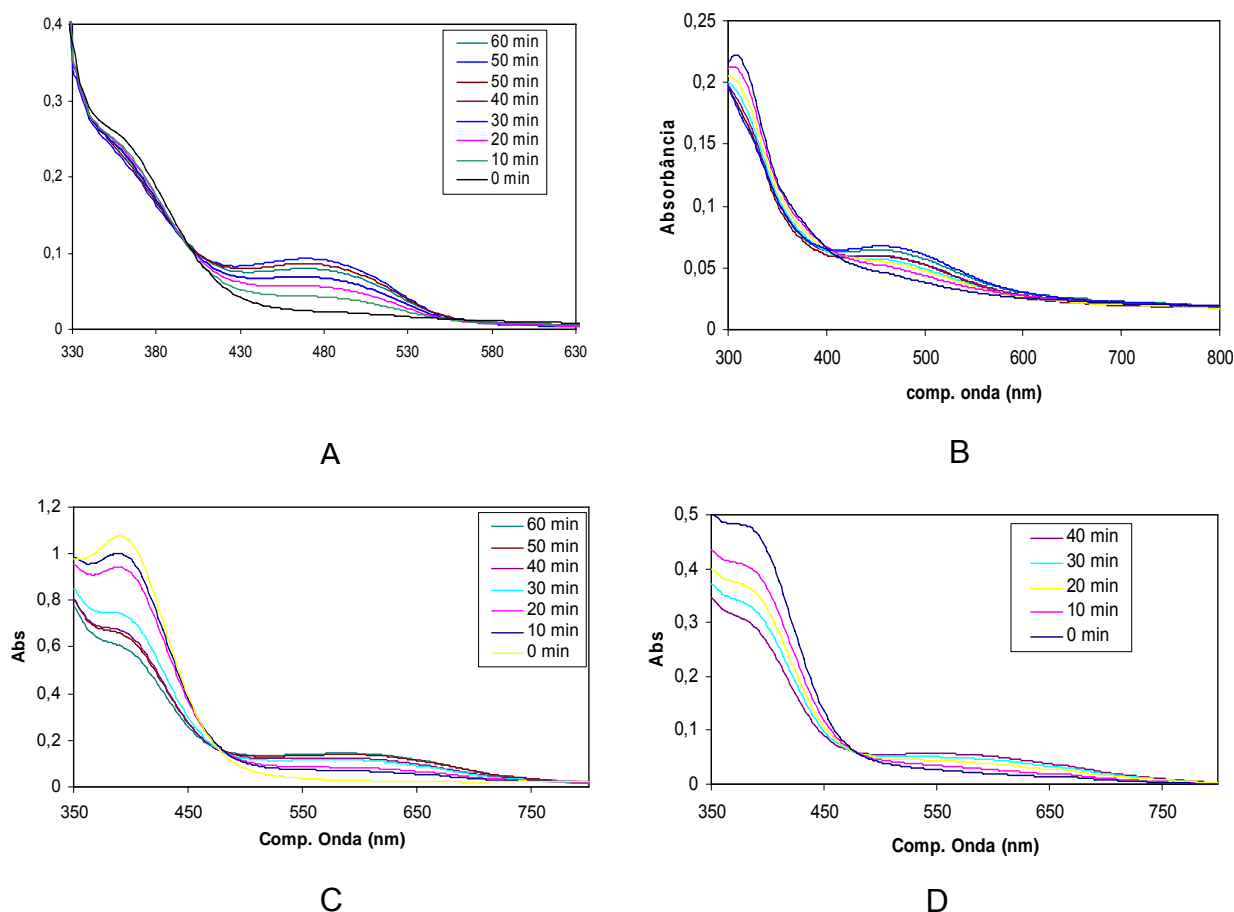
Considerando a simetria dos compostos do tipo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(NO)]<sup>3+</sup> como C<sub>4v</sub>, podem ocorrer até quatro transições d-d permitidas por spin a partir do estado fundamental <sup>1</sup>A<sub>1</sub>. Embora os estados <sup>1</sup>E<sub>(1)</sub> e <sup>1</sup>A<sub>2</sub> sejam os de energia mais favoráveis para transição eletrônica, somente a transição <sup>1</sup>A<sub>1</sub>→<sup>1</sup>E<sub>(1)</sub> é permitida por simetria. De acordo com Schreiner e colaboradores <sup>[139]</sup> o espectro eletrônico de rutênio-nitrosilos do tipo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>LNO]X<sub>n</sub> onde L=Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, NCO<sup>-</sup>, N<sub>3</sub><sup>-</sup>, OH<sup>-</sup> ou CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup> e X=Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup> ou ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, apresenta uma banda larga e de intensidade muito baixa ( $\epsilon < 60$  L·mol<sup>-1</sup>·cm<sup>-1</sup>) na região entre 420-480 nm, atribuída à transição proibida por spin <sup>1</sup>A<sub>1</sub>→<sup>3</sup>T<sub>1</sub>[<sup>3</sup>T<sub>1</sub>, <sup>3</sup>T<sub>2</sub>] superposta à transição t<sub>2g</sub>→ $\pi^*$ (NO) e uma banda de intensidade média ( $\epsilon < 800$  L·mol<sup>-1</sup>·cm<sup>-1</sup>) na região de 300-370 nm, sendo esta intensidade compatível com transições d-d permitidas por spin. Portanto, a banda foi atribuída à transição <sup>1</sup>A<sub>1</sub>→[<sup>1</sup>E<sub>1</sub>, <sup>1</sup>A<sub>2</sub>]. A baixa intensidade verificada para a transição t<sub>2g</sub>→ $\pi^*$ (NO) seria, segundo Schreiner <sup>[139]</sup>, devido ao grande caráter d (xz, yz) dos orbitais  $\pi^*$  (NO).

As bandas de maior energia ( $\lambda_{\text{máximo}} < 240$  nm) não podem ser atribuídas sem ambigüidade, pois nessa região do espectro muitas transições podem ocorrer (IL, LMCT) <sup>[139]</sup>.

No composto onde L=Benzoimidazol, as bandas com  $\lambda_{\text{máximo}} \approx 269$  e 275 nm podem ser atribuídas como transições internas do ligante (n→ $\pi^*$  ou  $\pi$ → $\pi^*$ ), já que o espectro do Benzoimidazol livre apresenta tais bandas <sup>[112]</sup>.

#### 4.4.1.1.c. Rendimento quântico da fotólise

Após irradiação em meio aquoso e diferentes valores de pH, com luz de  $\lambda=330, 410$  e  $440$  nm para os íons complexos com L=Imidazol, Cafeína e Teofileno e  $\lambda=330$  nm para L=Benzoimidazol, observa-se nos espectros eletrônicos de tais espécies (Figuras 65 A, B, C e D, respectivamente).



**Figura 65.** Mudanças no espectro de absorção dos íons complexos  $trans-[Ru(NH_3)_4(L)(NO)]^{3+}$  (A-L=Imid, B-L=BzImid, C-L=Caf, D-L=Teo), em solução tampão de acetato de sódio/ácido acético + NaCl, pH=3,39, C=  $1,0 \times 10^{-3}$  mol/L, após fotólise em  $\lambda_{irrad}=310$  nm.

O surgimento de uma banda no visível  $\lambda= 450-600$  nm, que evidencia a formação da espécie  $trans-[Ru^{III}(NH_3)_4L(Cl)]^{2+}$  como descrito na equação 16, já que esta banda também é observada no espectro eletrônico de tais espécies isoladas, sendo atribuída a uma transferência de carga do orbital  $\pi$  do ligante L para um orbital parcialmente preenchido do  $Ru^{III}$  [117]. Observa-se também a diminuição das bandas  $\lambda= 300-430$  nm, o que reforça o fato de ter ocorrido a

liberação do óxido nítrico, já que estas absorções podem ser atribuídas como d-d com contribuição adicional da transição MLCT  $d_{\pi}(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(\text{NO})$  [110, 139, 148].

Os dados de rendimento quântico para a saída de NO ( $\phi_{\text{NO}}$ ) na fotólise dos íons complexos em diversos comprimentos de onda e diferentes valores de pH encontram-se listados na tabela 18.

**Tabela 18. Valores de rendimento quântico ( $\phi_{\text{NO}}$ ) para a reação de fotólise dos íons complexos *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(NO)]<sup>3+</sup> em solução aquosa.**

L	$\lambda_{\text{irradiação}}$ (nm)	pH	$\phi_{\text{NO}}$ (mol/ einstein)
<b>Cafeína</b>	330	3,39	0,51±0,05
	330	4,42	0,40±0,05
	330	7,08	0,21±0,05
	410	3,39	0,20±0,05
	410	4,42	0,16±0,05
	410	7,08	0,11±0,05
	440	3,39	0,20±0,05
	440	4,42	0,15±0,05
<b>Teofileno</b>	440	7,08	0,11±0,05
	330	3,39	0,68±0,05
	330	4,42	0,41±0,05
	330	7,08	0,25±0,05
	410	3,39	0,32±0,05
	410	4,42	0,30±0,05
	410	7,08	0,28±0,05
	440	3,39	0,28±0,05
<b>Imidazol</b>	440	4,42	0,25±0,05
	440	7,08	0,14±0,05
	330	3,39	0,25±0,05
	330	4,42	0,30±0,05
	330	7,08	0,35±0,05
	410	3,39	0,12±0,05
	410	4,42	0,13±0,05
	410	7,08	0,15±0,05
<b>Benzoimidazol</b>	440	3,39	0,03±0,005
	440	4,42	0,03±0,005
	440	7,08	0,05±0,009
	330	3,39	0,005±0,0005
<b>Benzoimidazol</b>	330	4,42	0,006±0,0005
	330	7,08	0,007±0,0005

A luz incidente teve sua intensidade medida através da actinometria com ferrioxalato de potássio e apresentou valores que variaram entre  $1,91 \times 10^{-9}$  -  $7,14 \times 10^{-9}$  einstein/segundos. A tabela 19 resume os dados de rendimento quântico de

NO e % de reação para aqueles experimentos realizados em condições ( $\lambda_{\text{irradiação}}$  e pH) nos quais os diferentes complexos apresentaram maiores valores de  $\phi_{\text{NO}}$ .

**Tabela 19. Valores de rendimento quântico ( $\phi_{\text{NO}}$ ) e % de reação para a fotólise dos íons complexos *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(NO)]<sup>3+</sup>,  $\lambda_{\text{irradiação}}$ =330 nm e pH=3,39.**

Ligante	Tempo de irradiação (minutos)	$\phi_{\text{NO}}$ (mol/ einstein)	% Reação
<b>Teofileno</b>	10	0,73	1
	20	0,71	1,48
	30	0,7	1,99
	40	0,69	2,2
	50	0,66	2,6
	60	0,63	2,9
<b>Cafeína</b>	10	0,56	0,9
	20	0,55	1,47
	30	0,53	1,97
	40	0,51	2,1
	50	0,47	2,4
	60	0,46	2,6
<b>Imidazol</b>	10	0,3	0,6
	20	0,28	1,44
	30	0,27	1,6
	40	0,25	2
	50	0,22	2,3
	60	0,2	2,4
<b>Benzoimidazol</b>	10	0,0055	0,24
	20	0,0053	0,3
	30	0,005	0,38
	40	0,0048	0,42
	50	0,0046	0,48
	60	0,0045	0,56

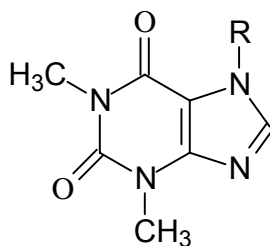
---

É interessante observar que os valores de  $\phi_{\text{NO}}$  para a fotólise desses íons complexos apresentam dependência tanto do  $\lambda_{\text{irradiação}}$  quanto do pH do meio onde ocorre a reação fotoquímica.

Para os complexos com L=Cafeína e Teofileno observa-se que ocorre uma diminuição nos valores de  $\phi_{\text{NO}}$  com o aumento do pH da solução fotolizada. Tal observação pode ser explicada provavelmente pelo fato do ligante (L) protonado apresentar um maior efeito  $\pi$ -acceptor, o que enfraquece a ligação M-NO, favorecendo assim a reação de fotoliberação do óxido nítrico em pH=3,39.

Entretanto, para o composto onde L=Benzoimidazol, observa-se que os valores de  $\phi_{\text{NO}}$  mostram um aumento diretamente proporcional ao pH da solução fotolizada. Nesse caso, a protonação do ligante (L) fortalece a ligação M-NO devido a diminuição do efeito  $\pi$ -doador do Benzoimidazol. Sendo assim, a reação ocorre mais facilmente em pH=7,08.

Complexos do tipo  $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4\text{L}(\text{NO})]^{3+}$  com L=derivados xantínicos como a cafeína e o teofileno (Figura 66), apresentam maior acidez do que o composto com L=imidazol, coordenado via átomo de carbono <sup>[57]</sup>. Esse efeito pode ser explicado pela fusão do Imidazol com o anel pirimidínico deficiente de elétrons  $\pi$  e em ligantes derivados xantínicos deve-se observar ainda o poder retirador de elétrons dos oxigênios <sup>[57]</sup>. No caso do composto com L=Teofileno, o poder  $\pi$ -acceptor pode ser ainda mais pronunciado do que com L=Cafeína, já que o mesmo não apresenta o grupamento  $\text{CH}_3$ , doador de densidade eletrônica, coordenado ao nitrogênio do anel imidazólico, o que o torna um ligante mais deficiente de elétrons do que a Cafeína.



**Figura 66. Estrutura química: Cafeína (R=CH<sub>3</sub>) e Teofileno (R=H).**

Esse efeito mencionado acima, pode ser comprovado observando-se o valor dos potenciais de redução  $\text{NO}^+/\text{NO}^0$  (Tabela 20) para esses compostos, já que estes valores dependem do grau de interação back-bonding  $d\pi \rightarrow p\pi^*$  entre o

metal e o grupo NO <sup>[158]</sup>, que é influenciado pelo efeito do ligante em *trans* ao NO, além da observação dos valores de  $\phi_{NO}$  (Tabela 18). Assim, a redução NO<sup>+</sup>/NO<sup>0</sup> para o composto com L=Teofileno, ocorre com a aplicação de um potencial menos negativo do que no composto com L=Cafeína e em valor ainda maior do que para L=Imidazol. Contrariamente, o composto com L=Benzoimidazol, não apresenta liberação eletroquímica de óxido nítrico após redução NO<sup>+</sup>/NO<sup>0</sup> nas condições experimentais já estudadas <sup>[112]</sup>, o que sugere que tal ligante não exerça um efeito *trans* satisfatório para tanto.

**Tabela 20.** Valores de  $E^{\circ}_{red} NO^+/NO^0$  para os íons complexos *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(NO)]<sup>3+</sup>,  $E^{\circ}_{1/2} Ru^{III}/Ru^{II}$  para os respectivos aquo complexos formados após liberação eletroquímica do ligante NO e  $\phi_{NO}$  após irradiação dos nitrosilo complexos em meio aquoso de NaCl 1,0 mol.L<sup>-1</sup>, pH=3,39 e  $\lambda_{irradiação}= 410$  nm.

L	$E^{\circ}$ (mV) NO <sup>+</sup> /NO <sup>0</sup>	$E_{1/2}^{\circ}$ (mV) Ru(III)/Ru(II)	$\phi_{NO}$ , $\lambda_{irradiação}=410$ nm, pH=3,39
BzImid	-460 <sup>a</sup>	53 <sup>a</sup>	Não apresentou resultados.
Imid	-517 <sup>b</sup>	-88 <sup>b</sup>	0,12±0,05
Caf	-317 <sup>b</sup>	110 <sup>b</sup>	0,20±0,05
Teo	-297 <sup>b</sup>	170 <sup>b</sup>	0,30±0,05

**a-Referência** <sup>[112]</sup>, **b-Referência** <sup>[57]</sup>

A literatura reporta que os menores valores de  $\phi_{NO}$  são encontrados para os compostos onde L é um forte  $\sigma$ -doador como o Imidazol coordenado via átomo de nitrogênio ( $\lambda_{irradiação}=313$ nm, pH=2,13,  $\phi_{NO}=0,042\pm0,002$  mol/einstein) ou a L-histidina ( $\lambda_{irradiação}=313$ nm, pH=2,13,  $\phi_{NO}=0,045\pm0,003$  mol/einstein), enquanto os maiores valores de  $\phi_{NO}$  são observados para complexos onde L é um bom  $\pi$ -acceptor como o trietilfosfito P(OEt)<sub>3</sub> ( $\lambda_{irradiação}=310$  nm, pH=2,00,  $\phi_{NO}=0,30\pm0,05$  mol/einstein) <sup>[62]</sup>. Os resultados aqui apresentados são coerentes com essa observação, sendo o composto com L=Teofileno, considerado um bom  $\pi$ -acceptor, aquele que apresentou maiores valores de  $\phi_{NO}$  e o composto com L=Benzoimidazol o que apresentou menores valores de  $\phi_{NO}$  em relação aos demais aqui citados. Este último <sup>[112]</sup>, assim como o composto com L=Imidazol coordenado via átomo de nitrogênio <sup>[110]</sup>, não apresentam liberação eletroquímica

---

de óxido nítrico após redução  $\text{NO}^+/\text{NO}^0$  nas condições experimentais já estudadas, o que sugere que tais ligantes não exerçam um efeito *trans* satisfatório para tanto. Porém, ambos apresentaram liberação fotoquímica de óxido nítrico com baixos valores de  $\phi_{\text{NO}}$  [62].

O composto com L=Benzoimidazol, não apresentou mudanças significativas no seu espectro eletrônico quando irradiado com luz  $\lambda=410$  e  $440$  nm, o que reforça a teoria do mesmo não ser um bom ligante  $\pi$ -aceptor. Similarmente, o composto com L=Imidazol, apresentou maiores valores de rendimento quântico quando irradiado com luz de menor comprimento de onda ( $330$  nm) [62].

#### 4.4.1.2. Medidas voltamétricas

A presença do complexo *trans*- $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4\text{L}(\text{Cl})]^{2+}$  nas soluções fotolisadas dos respectivos nitrosilo complexos, foi confirmada por experimentos de voltametria cíclica e voltametria de pulso diferencial. As figuras 67 (A, B, C e D), ilustram os voltamogramas cíclicos das amostras dos compostos *trans*- $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4\text{L}(\text{NO})]^{3+}$ , onde L=Imidazol, Benzoimidazol, Cafeína e Teofileno, respectivamente, fotolisadas em meio tamponado de KCl  $1,0 \text{ mol.L}^{-1}$ , pH=3,4, com luz  $\lambda_{\text{irradiação}}=330$  nm.

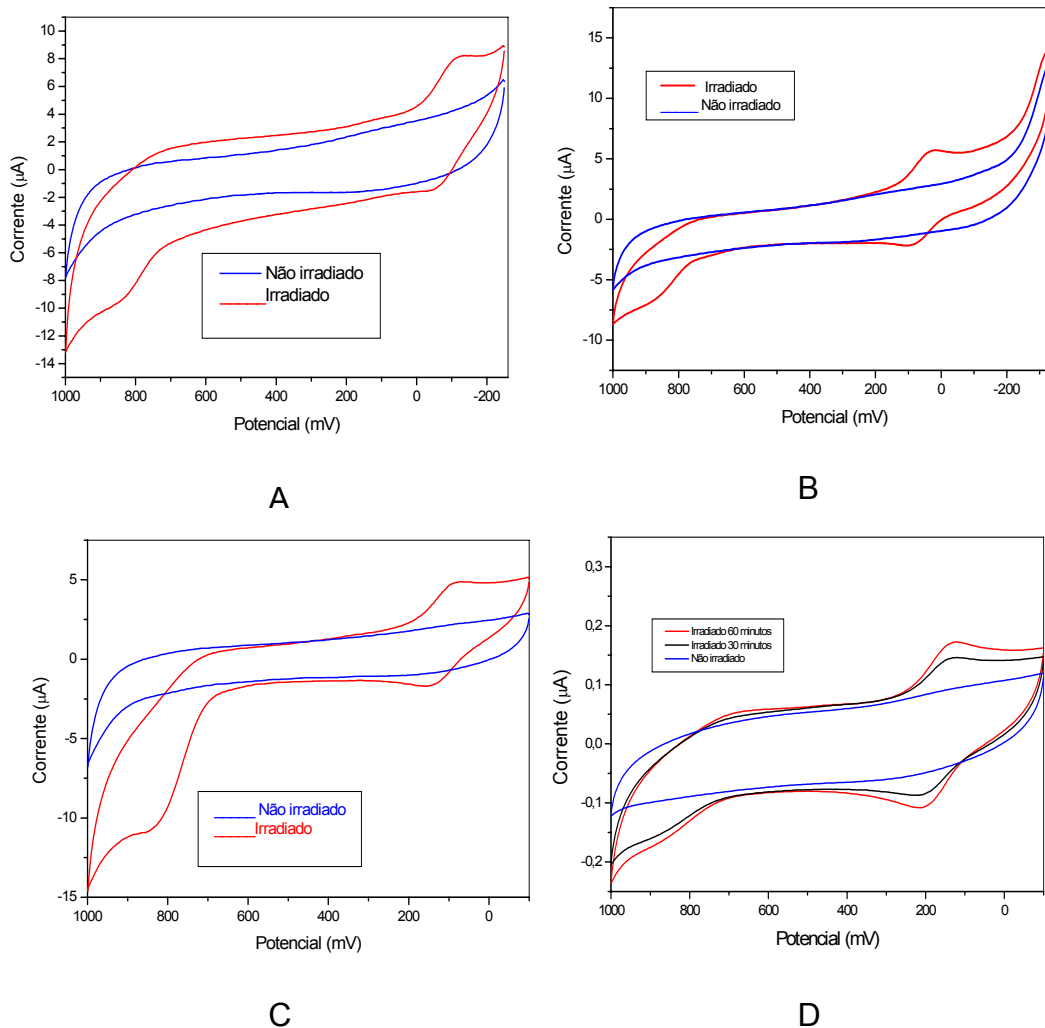


Figura 67. Mudanças nos voltamograma cíclicos dos íons complexos  $trans\text{-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{L})(\text{NO})]^{3+}$  (A-L=Imid, B-L=BzImid, C-L=Caf, D-L=Teo), em eletrólito KCl 1M pH=3,04,  $\mu=1,0$  após fotólise com luz de  $\lambda_{\text{irrad}}=330\text{nm}$ .

Os voltamogramas das quatro amostras fotolisadas apresentam dois processos, sendo um deles irreversível e o outro reversível. Os valores de  $E_{1/2}$  para o processo reversível encontram-se listados na tabela 21. Esse processo não aparece nos voltamogramas das amostras não fotolisadas e apresentam valores de  $E_{1/2}$  característicos do par redox  $trans\text{-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4\text{L}(\text{Cl})]^{2+/3+}$ , onde L=cafeína, teofileno, imidazol e Benzoimidazol, como evidenciado por dados da literatura [57, 112, 159].



Tabela 21. Valores de para  $E_{1/2}^0$  Ru(III)/Ru(II) para os respectivos complexos *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(Cl)]<sup>3+</sup> formados após liberação fotoquímica do ligante NO pelos íons complexos *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(NO)]<sup>3+</sup> após irradiação em meio aquoso de KCl 1M, pH=3,04,  $\mu=1,0$  e  $\lambda_{\text{irradiação}}=330$  nm.

L	$E_{1/2}^0$ (mV) Ru(III)/Ru(II)
BzImid	50
Imid	-83
Caf	114
Teo	168

A produção de óxido nítrico na reação fotoquímica foi evidenciada pelo aparecimento de um processo anódico irreversível na região de 0,830V vs Ag/AgCl nos experimentos de voltametria cíclica (Figuras 67 A, B, C e D) e melhor visualizados na voltametria de pulso diferencial (Figura 68), indicativo da oxidação de óxidos de nitrogênio ou derivados tais como NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, HNO<sub>2</sub> e o próprio NO [57, 160].

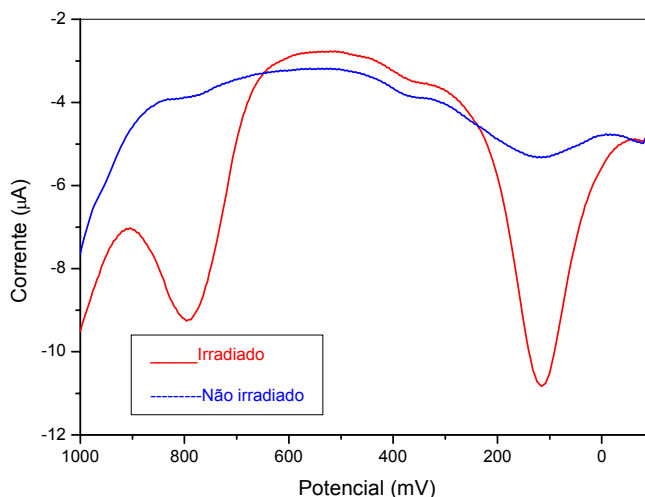
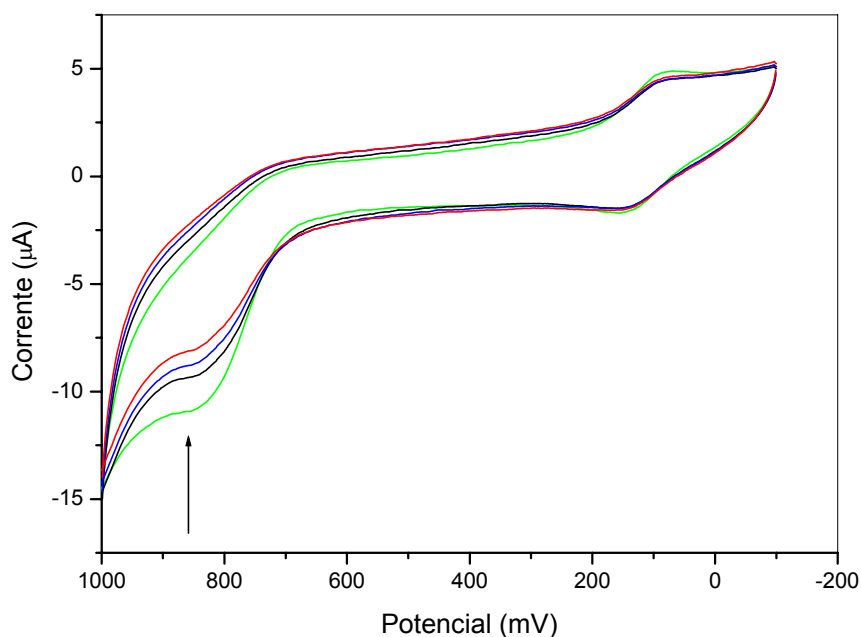


Figura 68. Voltamograma de pulso diferencial em eletrólito KCl 1M, pH=3,04,  $\mu=1,0$ , do íon complexo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(Caf)(NO)]<sup>3+</sup> não fotolisado e após fotólise com luz  $\lambda_{\text{irradiação}}=410$  nm durante 10 minutos.

A presença do NO<sup>0</sup> livre de coordenação, pode ser também evidenciada pelo experimento ilustrado na figura 69, onde após borbulhamento de gás Argônio na solução fotolisada do composto *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(Cafeína)(NO)]<sup>3+</sup>, ocorre a

expulsão do NO dissolvido na solução e conseqüente diminuição do processo anódico irreversível na região de 0,830V vs Ag/AgCl. Observa-se também que o processo reversível com  $E_{1/2}=114$  mV vs Ag/AgCl, atribuído ao par redox *trans*- $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4 \text{L}(\text{Cl})]^{2+/3+}$ , onde L=cafeína, mantém-se constante como era de se esperar.

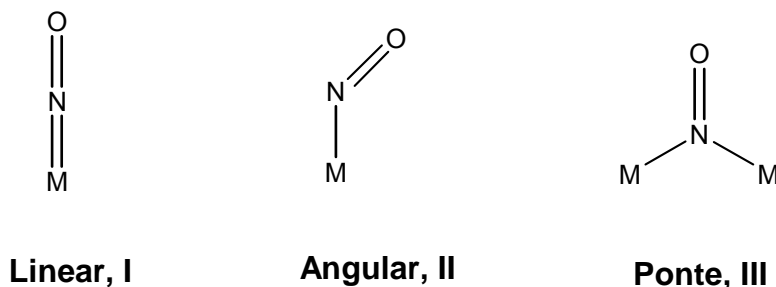


**Figura 69.** Voltamogramas cíclicos em eletrólito KCl 1M, pH=3,04,  $\mu=1,0$ , do íon complexo *trans*- $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Caf})(\text{NO})]^{3+}$  fotolisado com luz,  $\lambda_{\text{irradiação}}= 410$  nm durante 10 minutos (—) e após borbulhamento de gás Argônio durante 10 (—), 20 (—) e 30 (—) minutos.

#### 4.4.1.3. Espectroscopia vibracional

A coordenação do óxido nítrico ao centro metálico pode ocorrer de três formas (Figura 70). A unidade M-NO linear (forma I) possui o ligante coordenado na forma de  $\text{NO}^+$  (forte aceptor  $\pi$ ) e suas principais características são elevadas freqüências na região do infravermelho,  $\nu(\text{NO})$  ( $1650\text{-}1985\text{ cm}^{-1}$ ), comprimento de ligação M-NO menores, além de sofrerem ataque nucleofílico. Enquanto que a unidade M-NO angular (forma II) apresenta o ligante coordenado na forma  $\text{NO}^-$ , sendo caracterizada por ligações M-NO maiores, baixas freqüências  $\nu(\text{NO})$

(1525-1590  $\text{cm}^{-1}$ ) e por sofrerem ataques eletrofílicos <sup>[161, 162]</sup>. As propriedades físicas das espécies  $\text{NO}^+$ ,  $\text{NO}^0$  e  $\text{NO}^-$  não coordenadas estão listadas na tabela 22



**Figura 70-** Possíveis formas de coordenação do NO a um centro metálico.

**Tabela 22-** Características das espécies  $\text{NO}^-$ ,  $\text{NO}^+$  e  $\text{NO}^0$ .

	D(N-O) (Å)	$\nu(\text{NO})$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	(Ordem de ligação)
$\text{NO}^+$	1,06	2377	3
$\text{NO}^0$	1,15	1876	2,5
$\text{NO}^-$	1,26	1470	2

A figura 71 mostra uma região do espectro vibracional na região do infravermelho do complexo *trans*- $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Caf})(\text{NO})]\text{Cl}_3$  em pastilha de KBr. Observa-se no espectro do composto não irradiado (linha azul), uma banda em  $\nu=1904 \text{ cm}^{-1}$  referente à frequência de estiramento do óxido nítrico coordenado na forma linear ( $\text{NO}^+$ ). No espectro do composto irradiado durante 30 minutos (linha vermelha), observa-se a diminuição da banda  $\nu=1904 \text{ cm}^{-1}$  e o surgimento de uma banda em  $\nu=1870 \text{ cm}^{-1}$  que evidencia a formação da espécie  $\text{NO}^0$  livre de coordenação após irradiação do composto <sup>[60, 161]</sup>. Essa banda diminui sua intensidade após o composto disperso em pastilha de KBr e irradiado ser deixado em repouso na ausência de luz, evidenciando liberação do  $\text{NO}^0$  livre de coordenação.

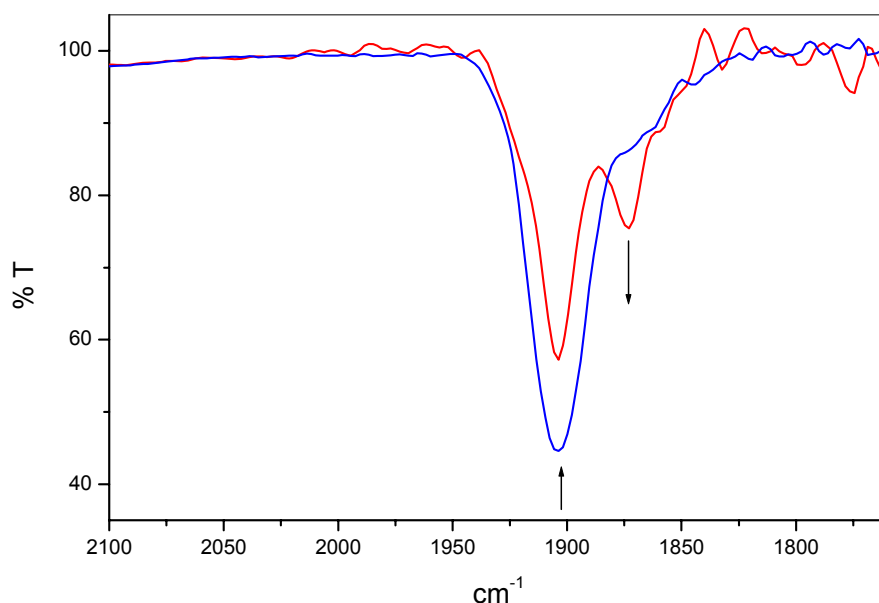


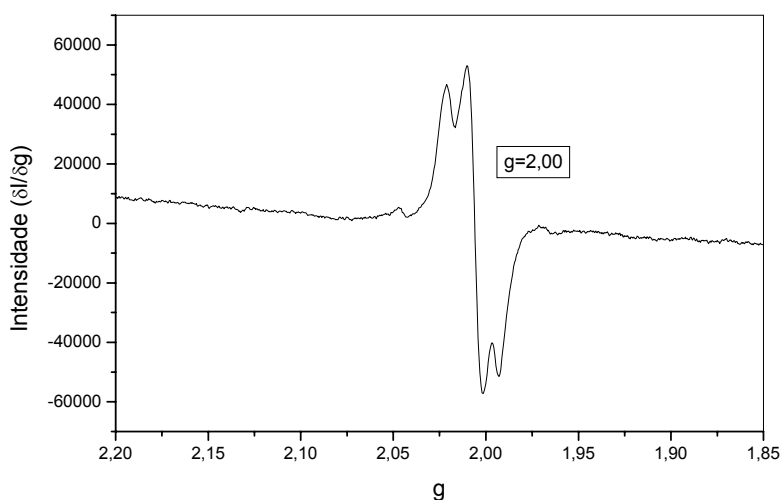
Figura 71. Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(Caf)(NO)]Cl<sub>3</sub> em pastilha de KBr, (—) antes e (—) após irradiação.

#### 5.4.1.4. Espectroscopia de Ressonância Paramagnética Eletrônica

A literatura reporta <sup>[163]</sup> que a redução do ligante NO<sup>+</sup> coordenado ao composto *trans*-[Ru<sup>II</sup>Cl(NO<sup>+</sup>)(cyclam)]<sup>2+</sup> resulta na formação da espécie *trans*-[Ru<sup>II</sup>Cl(NO<sup>0</sup>)(cyclam)]<sup>2+</sup>, que em seguida sofre uma labilização relativamente rápida do cloreto ( $k=2,0 \text{ s}^{-1}$  a 8<sup>o</sup> C) formando o intermediário *trans*-[Ru<sup>II</sup>(H<sub>2</sub>O)(cyclam)(NO<sup>0</sup>)]<sup>2+</sup> que por sua vez libera NO<sup>0</sup> vagarosamente ( $k=6,4 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  a 25<sup>o</sup>C). O sinal observado no espectro de EPR (T=77K) durante a redução da espécie *trans*-[Ru<sup>II</sup>Cl(NO<sup>+</sup>)(cyclam)]<sup>2+</sup> é atribuído ao óxido nítrico coordenado ao intermediário *trans*-[Ru<sup>II</sup>(H<sub>2</sub>O)(cyclam)(NO<sup>0</sup>)]<sup>2+</sup>, antes que o NO<sup>0</sup> seja solvatado. Esse também é o caso de outros dois complexos, *trans*-[Ru<sup>II</sup>(NO<sup>+</sup>)(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(H<sub>2</sub>O)]<sup>2+</sup> e o *trans*-[Ru<sup>II</sup>(NO){(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>}<sub>2</sub>Cl](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, que também liberam NO<sup>0</sup> lentamente após redução ( $k=4,0 \times 10^{-2}$  e  $1 \times 10^{-1} \text{ s}^{-1}$  a 25<sup>o</sup>C, respectivamente). A redução desses complexos apresenta um sinal de EPR com valores de  $g_{x,y} \approx 2,0$  e  $g_z \approx 1,9$ , bem característico do ligante NO<sup>0</sup> coordenado <sup>[56, 164, 165]</sup>. Contrariamente,

é difícil detectar sinais de EPR para complexos os quais sabe-se que liberam  $\text{NO}^0$  rapidamente, e, também, para soluções saturadas com gás  $\text{NO}$  [163].

Os espectros de EPR obtidos durante a fotólise dos íons complexos *trans*- $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{caf})(\text{NO})]^{3+}$  ( $\lambda_{\text{irradiação}}=355 \text{ nm}$ ),  $T=114\text{K}$  e *trans*- $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{teo})(\text{NO})]^{3+}$  ( $\lambda_{\text{irradiação}}=445 \text{ nm}$ ),  $T=77\text{K}$  em solução (água/etilenoglicol 50%) são mostrados nas figuras 72 e 73, respectivamente. Observa-se em cada espectro apenas um sinal com  $g=2,00$ , que pode ser atribuído, em analogia às espécies semelhantes anteriormente citadas [56, 163-165], ao ligante  $\text{NO}^0$  coordenado a um centro metálico, o que confirma a formação da espécie intermediária *trans*- $[\text{Ru}(\text{III})(\text{NH}_3)_4(\text{NO}^0)\text{L}]^{3+}$ , mostrada na equação 20.



**Figura 72. Espectro EPR do complexo *trans*- $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Caf})(\text{NO})]^{3+}$  em solução (água/etilenoglicol 50%) após irradiação,  $\lambda_{\text{irradiação}}=355\text{nm}$ , Temperatura 114 K.**

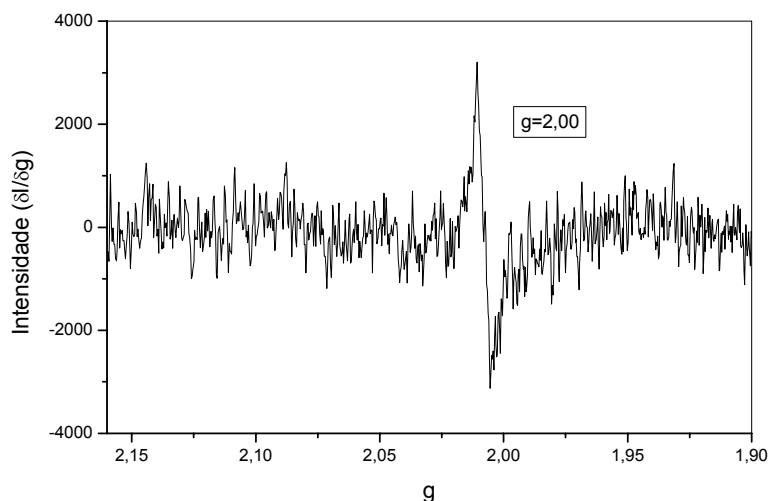
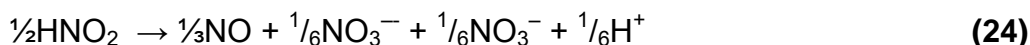
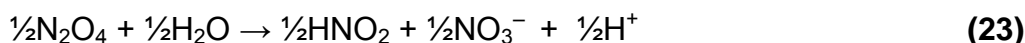


Figura 73. Espectro EPR do complexo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(Teo)(NO)]<sup>3+</sup> em solução (água/etilenoglicol 50%) após irradiação, λ<sub>irradiação</sub>= 445 nm, Temperatura 77 K.

#### 4.4.1.5. Medidas Potenciométricas

A saída de NO<sup>0</sup> foi evidenciada também pela pequena variação de pH das soluções contendo os íons complexos, quando submetidos à fotólise em meio aquoso não tamponado. Uma solução aquosa do íon complexo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(Teo)(NO)]<sup>3+</sup> irradiada durante 60 minutos, apresentou um declínio no pH de 0,25 (pH<sub>inicial</sub>=3,04 e pH<sub>final</sub>=2,79).

O óxido nítrico não reage com a água originando íons H<sup>+</sup> (como o NO<sup>+</sup>), portanto o pequeno declínio no pH das soluções fotolisadas é provavelmente explicado pela seguinte seqüência de reações <sup>[73]</sup>:



As medidas de pH das soluções fotolisadas foram sempre acompanhadas de um branco, embora não ocorresse reação térmica.

O declínio no pH da solução após fotólise também confirma que não está ocorrendo fotoliberação de amônia, já que a reação de hidrólise da amônia livre levaria a um aumento no pH do meio.

#### 4.4.2. Estudo fotoquímico do íon complexo *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub>

##### 4.4.2.1. Acompanhamento eletroquímico da irradiação do íon complexo *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]<sup>2+</sup>

O acompanhamento eletroquímico da irradiação do íon complexo *trans*-[Fe(cyclam)(NO)Cl]<sup>2+</sup> foi realizado, analisando-se temporariamente uma solução aquosa de NaTFA pH=3,5 contendo o composto, sob exposição à luz branca.

No voltamograma cíclico mostrado na figura 74, observa-se que, com a fotólise, ocorre a diminuição do processo centrado em 400 mV, referente ao par redox Fe<sup>II</sup>-NO<sup>+</sup>/Fe<sup>II</sup>-NO<sup>0</sup>, sugerindo que o óxido nítrico está sendo liberado. Este fato é confirmado pelo aparecimento de um processo anódico irreversível no potencial de 850 mV, o qual pode ser atribuído à oxidação do NO<sup>0</sup> livre [166].

Após liberação do óxido nítrico, ocorre a formação do aquo complexo de Ferro(III), fato este evidenciado pela observação do processo em 80 mV.

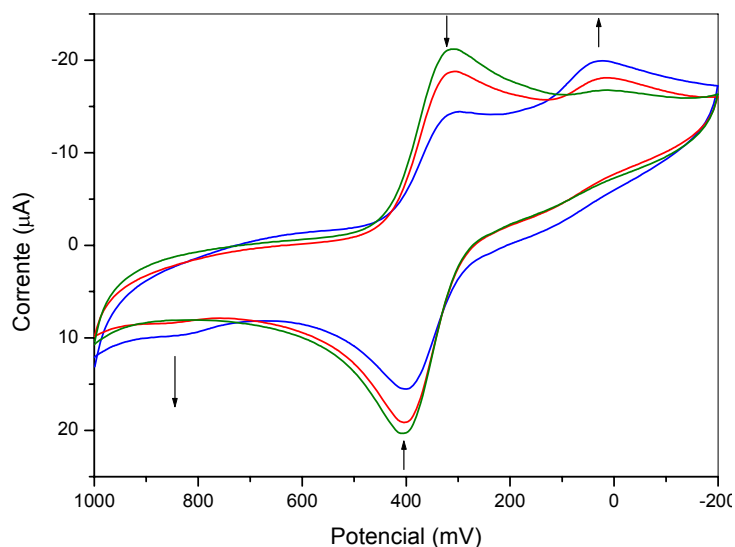


Figura 74. Variações eletroquímicas observadas no voltamograma cíclico do íon complexo *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]<sup>2+</sup> quando: (—) fotolisado com luz branca durante 1 minuto, (—) fotolisado com luz branca durante 3 minutos, (—) Não fotolisado, em solução aquosa (CF<sub>3</sub>COONa),  $\mu=0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $V=50 \text{ mV/s}$ , pH=3,5.

---

Assim, a reação fotoquímica sofrida pelo composto *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub> em meio aquoso assemelha-se a do composto *trans*-[Ru(cyclam)(NO)Cl]<sup>2+</sup> [167] e pode ser expressa pela seguinte equação:



Após 20 minutos de irradiação, observa-se o comportamento eletroquímico mostrado na figura 75. Ao iniciar a varredura do potencial de 300 mV seguindo para o sentido positivo, o processo referente ao par redox Fe<sup>II</sup>-NO<sup>+</sup>/Fe<sup>II</sup>-NO<sup>0</sup> (E<sub>1/2</sub>=400 mV) não mais é observado.

O NO<sup>0</sup> liberado encontra-se dissolvido na solução e é oxidado a NO<sup>+</sup> em um potencial de 850 mV. Ao atingir o potencial igual a 80 mV o aquo complexo de Ferro (III) é reduzido e coordena-se novamente ao óxido nítrico. Por este motivo não observa-se o processo anódico Fe<sup>II</sup>→Fe<sup>III</sup> do aquo complexo e ao atingirmos o potencial de 400 mV novamente observa-se o processo redox Fe<sup>II</sup>-NO<sup>+</sup>↔Fe<sup>II</sup>-NO<sup>0</sup>.

Este fato é confirmado pelo experimento mostrado na figura 76, onde, após a solução contendo o composto ser fotolisada e exposta a borbulhamento de gás Argônio durante 10 minutos (o que leva à expulsão do gás NO), não mais observam-se os processos eletroquímicos em 850 e 400 mV. Por outro lado, tanto a onda catódica quanto a anódica do par redox Fe<sup>II</sup>/Fe<sup>III</sup> (E<sub>1/2</sub>=80 mV vs Ag/AgCl) do aquo complexo formado podem ser observadas.



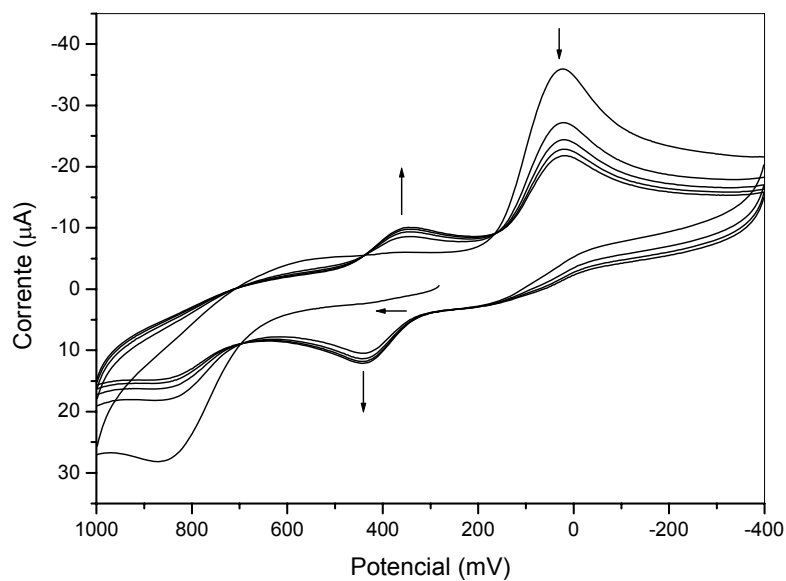


Figura 75. Voltamograma cíclico de uma solução aquosa ( $\text{CF}_3\text{COONa}$ ),  $\mu=0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $V=50 \text{ mV/s}$ ,  $\text{pH}=3,5$  do íon complexo  $\text{trans-}[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO})\text{Cl}]^{2+}$  fotolisado com luz branca durante 20 minutos.

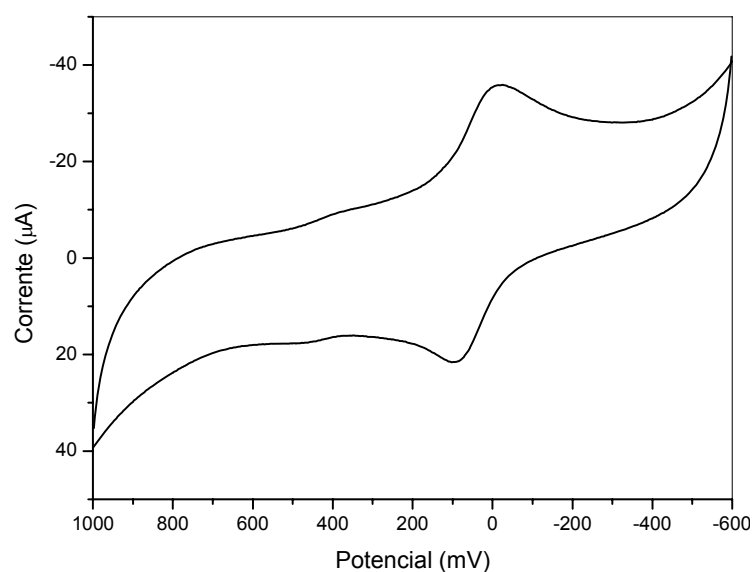


Figura 76. Voltamograma cíclico de uma solução aquosa ( $\text{CF}_3\text{COONa}$ ),  $\mu=0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $V=50 \text{ mV/s}$ ,  $\text{pH}=3,5$  do íon complexo  $\text{trans-}[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO})\text{Cl}]^{2+}$  fotolisado com luz branca durante 10 minutos e submetido à atmosfera de gás Argônio durante 1 hora.

#### 4.4.2.2. Acompanhamento espectrofotométrico da irradiação do íon complexo *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]<sup>2+</sup>

##### 4.4.2.2.a. Espectro vibracional na região do IV

O acompanhamento da fotólise do composto *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub> no estado sólido, foi realizado através da observação das mudanças do espectro vibracional na região do infravermelho, quando a amostra, dispersa em pastilha de KBr, foi exposta à luz branca. Os espectros obtidos, com diferentes tempos de fotólise, podem ser visualizados na figura 77. Após 30 minutos de fotólise, pode-se observar grandes mudanças no espectro de infravermelho, indicando a grande sensibilidade do complexo à luz.

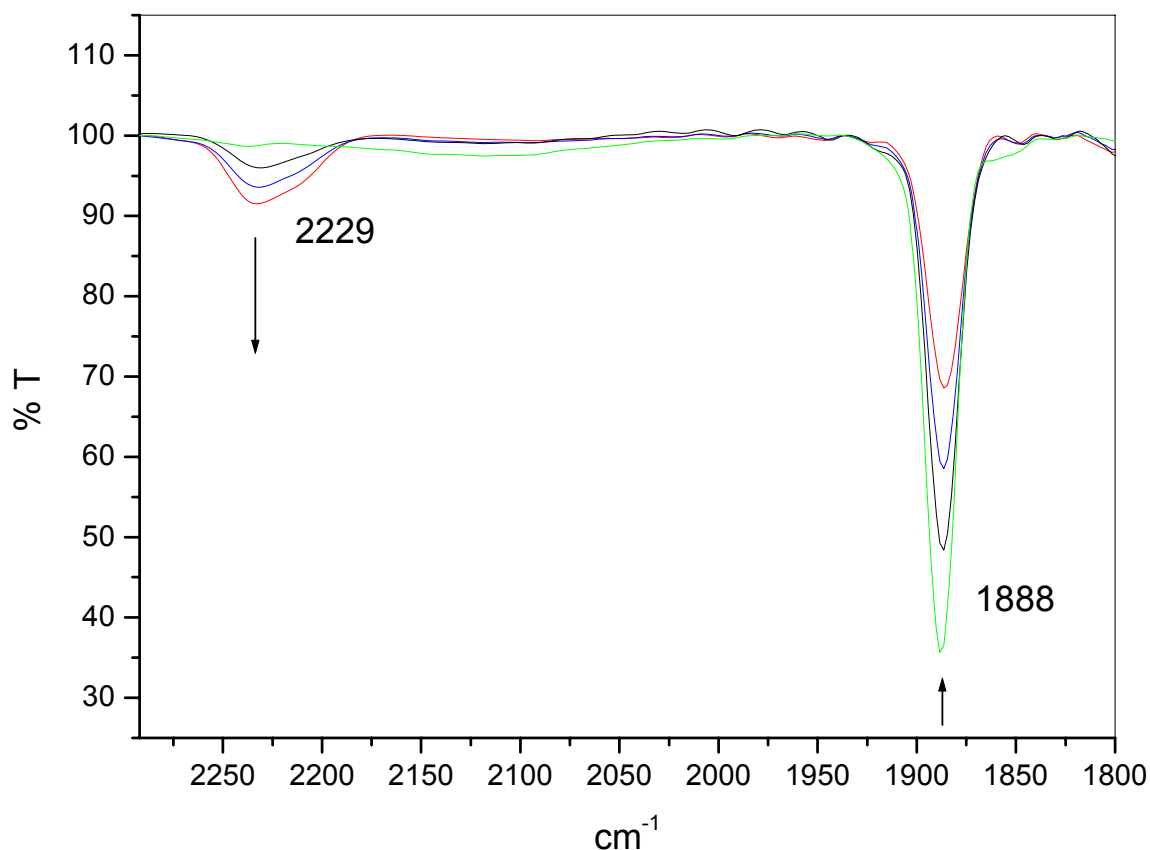


Figura 77. Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub> em pastilha de KBr, submetida à irradiação com luz branca durante 10, 20 e 30 minutos.

As regiões onde foram observadas as maiores variações espectrais, foram aquelas referentes aos estiramentos do óxido nítrico coordenado e livre de

---

coordenação. Observa-se claramente que a banda referente à  $\nu(\text{NO}^+)$  coordenado ao centro metálico <sup>[168]</sup>, diminui com a irradiação. Isso ocorre devido a liberação fotoquímica do óxido nítrico e este fato é confirmado pelo aparecimento da banda em  $2229\text{ cm}^{-1}$  característica da  $\nu(\text{NO}^+)$  livre de coordenação <sup>[169]</sup>.

#### 4.4.2.2.b. Espectroscopia eletrônica

A fotólise do complexo *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub> foi acompanhada também por espectroscopia eletrônica na região do UV-Visível, buscando-se obter mais informações sobre a saída do ligante óxido nítrico da esfera de coordenação, bem como investigar as reações sofridas pelo composto quando irradiado em diferentes meios e valores de pH, além de calcular o rendimento quântico para as fotorreações.

Esperava-se que a irradiação do composto com luz  $\lambda_{\text{irradiação}}=310\text{ nm}$ , em meio aquoso tamponado e vários valores de pH levasse à liberação do ligante óxido nítrico e à formação do aqua complexo de Fe<sup>III</sup>, de acordo com a equação 19. Em meio ácido (pH=3,4), como já havia sido evidenciado através do acompanhamento eletroquímico da fotólise, o composto apresenta tal comportamento. O valor do rendimento quântico da fotorreação de liberação do NO em meio ácido, entretanto, não pode ser calculado devido ocorrer variação do espectro eletrônico apenas na região do UV, onde o nitrosilo complexo e o aqua complexo formado apresentam bandas sobrepostas, com atribuições confusas.

Surpreendentemente, quando o composto *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub> foi irradiado com luz  $\lambda_{\text{irradiação}}=310\text{ nm}$ , em meio aquoso tamponado pH=7,04, observou-se o aparecimento de uma banda na região do visível em 560 nm (Figura 78). Esperava-se que o composto em meio neutro apresentasse o mesmo comportamento de quando fotolisado em meio ácido. Entretanto, o espectro eletrônico do aqua complexo (Figura 79), que deveria ser gerado após fotoliberação do NO, não apresenta bandas na região do visível, descartando assim a possibilidade desta espécie está sendo formada após fotólise em meio neutro. A absorção em 560 nm também é evidenciada no espectro eletrônico do composto *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>0</sup>)Cl](PF<sub>6</sub>) de Hauser, C. e colaboradores <sup>[80]</sup>, o que indica a formação de um espécie semelhante após o composto *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub> sofrer uma reação de fotorredução do ligante nitrosil. Esta

absorção anteriormente não observada devido a espécie inicial  $\{\text{Fe-NO}\}^6$  possuir configuração eletrônica  $d^n$  diferente, pode ser atribuída como uma transição d-d da espécie  $\{\text{Fe-NO}\}^7$  gerada [80]. Assim, concluiu-se que nestas condições de pH não ocorre liberação de óxido nítrico já que o composto *trans*- $[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO}^0)\text{Cl}]^+$  formado apresenta estabilidade até mesmo para ser isolado. Obteve-se um valor igual a  $\phi=0,40 \pm 0,05$  mol/einstein para o rendimento quântico da fotoreação de redução monoelétrica do ligante óxido nítrico.

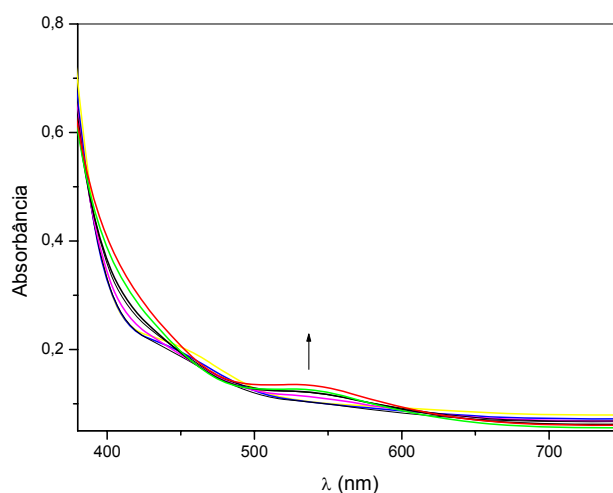


Figura 78. Mudanças no espectro de absorção do íon complexo *trans*- $[\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{NO}^+)\text{Cl}]\text{Cl}_2$ , em solução tampão de acetato de sódio/ácido acético + KCl, pH=7,04,  $C=1,19 \times 10^{-3}$  mol.L<sup>-1</sup>, após fotólise em  $\lambda_{\text{irrad}}=310$  nm.

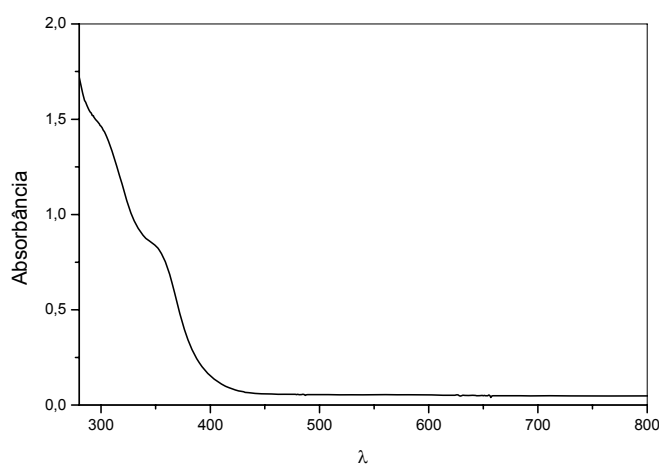
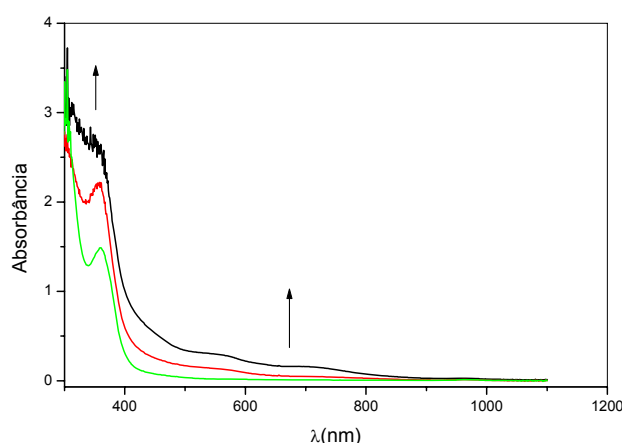


Figura 79. Espectro eletrônico do íon complexo *trans*- $[\text{Fe}(\text{cyclam})\text{Cl}_2]\text{Cl}$ , em solução tampão de acetato de sódio/ácido acético + KCl, pH=7,04,  $C=1,5 \times 10^{-3}$  mol.L<sup>-1</sup>.

Como pode ser observado na figura 80, quando uma solução do complexo *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub> em meio de acetonitrila é exposta à luz branca, ocorrem significativas variações espectrais, principalmente na região do visível, onde pode ser observado o surgimento de duas bandas, localizadas em 557 nm e 711 nm. É observado ainda o aumento da intensidade da banda  $\lambda_{\text{máximo}}=360\text{nm}$ , atribuída à uma transição d-d permitida por spin  $^1A_1 \rightarrow ^1T_1$ .

A saída do ligante NO, juntamente com o caráter coordenante do solvente utilizado no experimento, sugere a formação de um complexo final, onde tanto o ligante NO quanto o cloreto são substituídos por moléculas de acetonitrila. Observa-se a mudança de cor da mistura reacional de amarelo (*trans*-[Fe(cyclam)(NO)Cl]Cl<sub>2</sub>) para violeta ([Fe(cyclam)(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]<sup>+2</sup>) em aproximadamente 30 minutos. Tal mudança de cor não é observada quando a mistura é mantida ao abrigo da luz, o que confirma a ocorrência da reação fotoquímica.

Segundo Busch <sup>[170]</sup>, o complexo *trans*-[Fe(cyclam)(MeCN)<sub>2</sub>](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> apresenta uma banda em 540 nm que pode ser atribuída à transferência de carga do metal para o ligante. A proximidade entre as bandas de transferência de carga do complexo obtido na fotólise e o complexo com acetonitrila coordenada na forma *trans* encontrado na literatura, sugerem a coordenação do solvente acetonitrila, sendo a presença da banda em 711 nm atribuída à formação do complexo com duas moléculas de acetonitrila coordenadas.



**Figura 80. Acompanhamento espectrofotométrico da irradiação do íon complexo *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]<sup>2+</sup> fotolisado com luz branca em meio de acetonitrila.**

O rendimento quântico para a reação de fotoliberação do óxido nítrico após fotólise com luz de  $\lambda_{\text{irradiação}}=330$  nm, em meio de acetonitrila (Figura 81), foi calculado levando-se em consideração a diferença do valor do coeficiente de extinção molar da banda  $\lambda_{\text{irradiação}}=360$  nm, apresentada no espectro eletrônico tanto do nitrosilo complexo quanto do composto formado após fotólise. Assim, obteve-se um valor aproximado para o rendimento quântico da reação de fotoliberação do óxido nítrico em meio de acetonitrila como sendo  $\phi=0,30\pm 0,05$  mol/einstein.

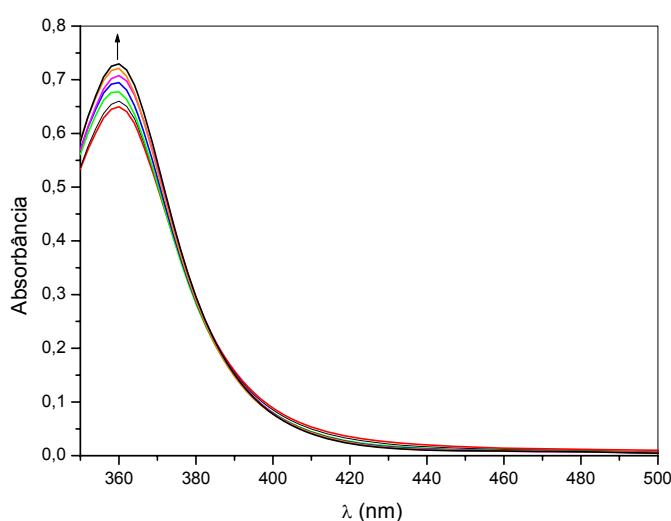


Figura 81. Mudanças no espectro de absorção do íon complexo *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub>, solubilizado em acetonitrila,  $C=9,86 \times 10^{-4}$  mol.L<sup>-1</sup>, após fotólise em  $\lambda_{\text{irrad}}=310$  nm.

#### 4.4.3. Estudo fotoquímico do macrocíclico [cyclam(NO)<sub>4</sub>]

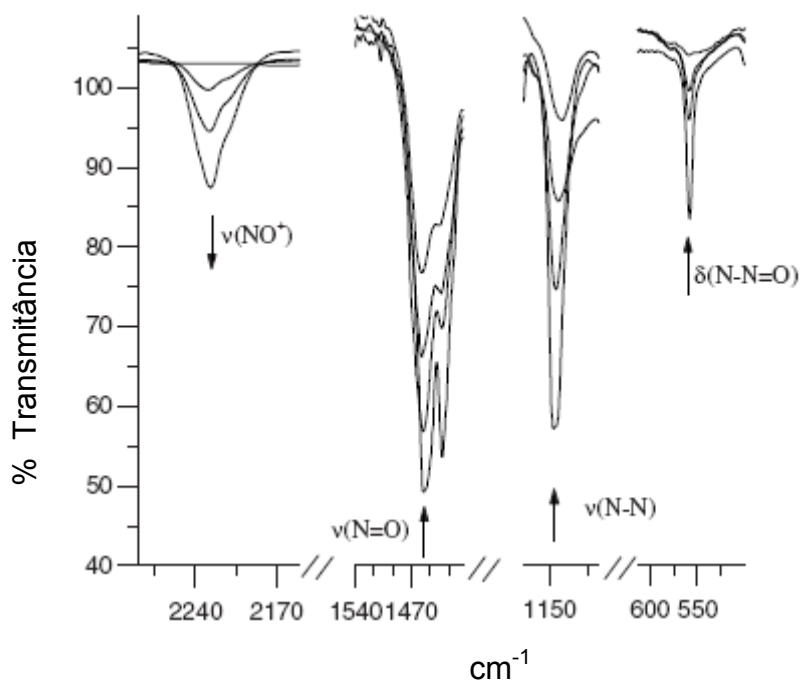
##### 4.4.3.1. Acompanhamento espectrofotométrico da irradiação do macrocíclico [cyclam(NO)<sub>4</sub>]

##### 4.4.3.a. Espectro vibracional na região do IV

O espectro vibracional na região do infravermelho do composto [cyclam(NO)<sub>4</sub>] disperso em pastilha de KBr, após fotólise com luz branca (Figura 82), revela a diminuição das bandas em 1454 cm<sup>-1</sup>, 1139 cm<sup>-1</sup> e 555 cm<sup>-1</sup>,

atribuídas aos modos  $\nu\text{NO}$ ,  $\nu\text{NN}$  e  $\delta\text{N-NO}$ , respectivamente. Além disso, observa-se o aparecimento de uma nova banda em  $2228\text{ cm}^{-1}$ , que pode ser atribuída à  $\nu\text{NO}^+$  [121].

Tem sido reportado que a clivagem homolítica da ligação N-NO é termodinamicamente mais favorável que a clivagem heterolítica (Figura 28), sugerindo que a quebra da ligação N-NO leva à formação mais favorável da espécie  $\text{NO}^0$  do que da espécie  $\text{NO}^+$ . Entretanto, os resultados acima citados indicam que o composto  $[\text{cyclam}(\text{NO})_4]$  sofre uma reação fotoquímica, levando à liberação de  $\text{NO}^+$  através de uma clivagem heterolítica da ligação N-NO, contrariando o que geralmente é observado para maioria das N-nitrosaminas [122, 171].



**Figura 82.** Espectro vibracional na região do infravermelho do composto  $[\text{cyclam}(\text{NO})_4]$ , disperso em pastilha de KBr, submetido à irradiação com luz branca durante 30, 60 e 90 minutos.

#### 4.4.3.b. Acompanhamento eletroquímico da irradiação do composto [cyclam(NO)<sub>4</sub>]

A produção de óxido nítrico na reação fotoquímica do composto [cyclam(NO)<sub>4</sub>] foi também evidenciada pelo aparecimento de um processo anódico irreversível na região de 830 mV vs Ag/AgCl, no experimento de voltametria de pulso diferencial (Figura 83), indicativo da oxidação de óxidos de nitrogênio ou derivados, tais como NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, HNO<sub>2</sub> e o próprio NO [57, 160]. Esse processo não aparece no voltamograma da amostra não fotolisada.

A espécie NO<sup>+</sup> gerada após clivagem heterolítica da ligação N-NO, sendo instável em meio aquoso, é rapidamente reduzida a NO<sup>0</sup>. O processo anódico observado em 830 mV vs Ag/AgCl no voltamograma de pulso diferencial do composto [cyclam(NO)<sub>4</sub>] após fotólise pode, portanto, ser atribuído à oxidação a espécie NO<sup>0</sup> livre.

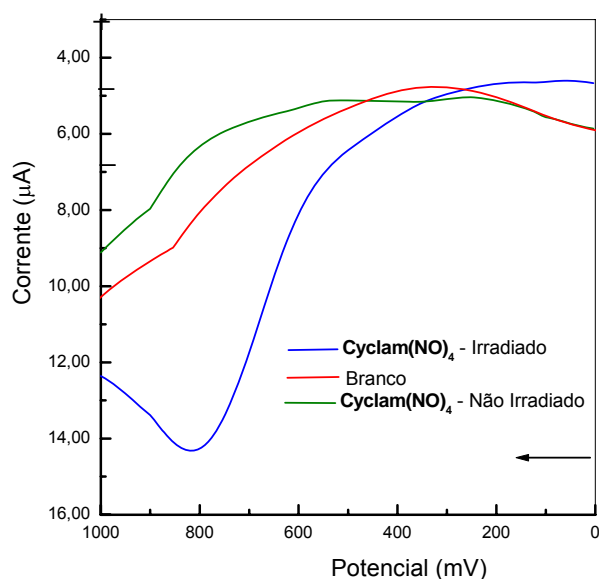


Figura 83. Voltamograma de pulso diferencial do composto [cyclam(NO)<sub>4</sub>] em solução aquosa (KCl),  $\mu=0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ , pH=3,5 antes e após fotólise com luz branca.



---

## 5.Considerações finais

Este trabalho teve como objetivo principal o estudo de duas classes de compostos, sendo a primeira relacionada a um composto orgânico derivado do cyclam, obtido através da reação de nitrosilação deste macrocíclico. Uma outra classe de compostos, envolvendo nitrosilo complexos de rutênio e ferro também foi sintetizada e caracterizada. Enfim, todos os compostos foram avaliados fotoquimicamente tendo sido proposta a ocorrência da fotoliberação de NO.

Os resultados de espectroscopia vibracional na região do infravermelho, bem como a análise de um monocristal por difração de raios x do composto obtido através do borbulhamento de NO gasoso em uma solução aquosa contendo o macrocíclico cyclam, sugerem que ocorreu a troca dos hidrogênios ligados aos átomos de nitrogênio do cyclam por moléculas de NO.

O acompanhamento espectrofotométrico e eletroquímico da irradiação do composto [cyclam(NO)<sub>4</sub>] evidencia a liberação de moléculas de óxido nítrico após tal composto ser exposto à luz branca.

O composto *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub>, sintetizado a partir do *cis*-[Fe(cyclam)Cl<sub>2</sub>]Cl, apresentou um maior valor para a frequência de estiramento NO ( $\nu_{\text{NO}}=1888 \text{ cm}^{-1}$ ), quando comparado com outros compostos similares encontrados na literatura, além de um ângulo Fe-NO mais próximo da linearidade o que indica a presença do grupo nitrosil coordenado ao composto na forma linear (NO<sup>+</sup>), conferindo-o, portanto, uma maior reatividade.

O acompanhamento eletroquímico e espectrofotométrico da irradiação do composto *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>+</sup>)Cl]Cl<sub>2</sub>, mostra que o mesmo apresenta liberação de NO<sup>0</sup> concomitante à formação do aqua complexo de Fe<sup>III</sup>, após fotólise em meio aquoso pH=3,4, com luz de  $\lambda_{\text{irradiação}}=310 \text{ nm}$ . Entretanto, quando o mesmo é irradiado em meio aquoso pH=7,04, observa-se que ocorre apenas a reação de fotoredução do óxido nítrico com  $\phi=0,40\pm 0,05 \text{ mol/einstein}$ , gerando a espécie *trans*-[Fe(cyclam)(NO<sup>0</sup>)Cl]<sup>+</sup>.

A irradiação de complexos do tipo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(NO)]<sup>3+</sup>, com luz de  $\lambda=330, 410 \text{ e } 440 \text{ nm}$  para L=Imidazol, Cafeína e Teofileno e  $\lambda=330 \text{ nm}$  para L=Benzoimidazol em meio aquoso de NaCl 1M, leva exclusivamente à formação do íon complexo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L(Cl)]<sup>2+</sup> após liberação do ligante NO<sup>0</sup>. Os

---

valores de  $\phi_{\text{NO}}$  para tal fotoreação são dependentes tanto do pH do meio reacional quanto do  $\lambda_{\text{irradiação}}$ .

Os compostos com L=Cafeína e Teofileno quando irradiados com luz ( $\lambda_{\text{irradiação}}=330\text{nm}$ ,  $\text{pH}=3,39$ ), apresentaram valores médios de  $\phi_{\text{NO}}$  muito elevados, o que nos leva a concluir que nessas condições tais compostos são extremamente fotossensíveis. O fato do composto com L=Benzoimidazol não apresentar fotorreação quando irradiado com luz de menor energia está intimamente relacionado com o efeito exercido pelo ligante em posição *trans* ao óxido nítrico.

Os compostos com L=Imidazol, Cafeína e Teofileno, a princípio apresentam potencial para serem utilizados clinicamente na Terapia Fotodinâmica, por terem apresentado fotorreação quando irradiados com luz de menor energia ( $\lambda_{\text{irradiação}}=440\text{nm}$ ). Esta característica não é apresentada por outros compostos similares citados na literatura <sup>[62, 110]</sup>, tornando-os compostos bastante interessantes.

---

## 6. Referências bibliográficas

1. Richter-Addo, G.B., Legzdins, P., *Metal Nitrosyls*. 1992, New York: Oxford University Press.
2. Ignarro, L.J., *Nitric oxide: biology and pathobiology*, 2000.
3. McCleverty, J.A., *Chem. Rev.*, 2004. **104**: p. 403-418.
4. Krishna, K.P., *Coordination Chemistry Reviews*, 1983. **51**: p. 69.
5. Akhmetov, N., *Inorganic Chemistry*, 1973. **8**: p. 319.
6. Bartok, W.C., R.A.; Skopp, A., *Chem. Eng. Progr.*, 1971. **67**: p. 64.
7. Bohle, D.S.H., C.H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1995. **117**: p. 9584.
8. Ignarro, L.J.B., G.M.; Wood, K.S.; Byrns, R.E., *Circ. res.*, 1987. **61**: p. 866.
9. Palmer, R.M.J.F., A.G.; Moncada, S., *Nature(London)*, 1987. **327**: p. 524.
10. Ansar, M.M.A., M., *Nitric Oxide*, 2006. **14**: p. 39.
11. Culotta, E.K., Jr de, *Science*, 1992. **258**: p. 1862.
12. Ignarro, L.J., *Angew. Chem. Int. Edit.* **38**: p. 1882.
13. Palmer, R.M.J.M., S.; Ashton, D.S., *Nature(London)*, 1988. **333**: p. 664.
14. Queiroz, S.L.B., A.A., *Química Nova*, 1999. **22**(4): p. 584.
15. Feldman, P.L.G., O.W.; Stuehr, D.J., *Chem. Eng. News*, 1993. **71**: p. 26.
16. Rang, H.P.D., M.M.; Ritter, J.M.; Moore, P.K., *Farmacologia*. 5 ed. Vol. 2.
17. Nathan, C., *FASEB J.*, 1992. **6**: p. 3051.
18. Feldman, P.L., Griffith, O.W., Stuehr, D.J., *Chem. Eng. News*, 1993. **71**: p. 26.
19. Fricker, S.P., *Platinum Metals Rev.*, 1995. **39**: p. 150.
20. Snyder, S.H.B., D.S., *Scientific American*, 1992. **68**.
21. Moncada, S.P., R.M.S.; Higgs, E.A., *Pharm. Rev.*, 1991. **43**: p. 109.
22. McCall, T.V., P., *Trends. Pharmacol. Sci.*, 1992. **13**: p. 1.
23. Moreland, R.B., *Trends. Endocrinol. Metab.*, 1991. **10**: p. 97.
24. Jia, L.B., C.; Stamler, J.S., *Nature*, 1996. **380**: p. 221.
25. Stamler, J.S.J., L.; Eu, J.P.; McMahon, T.J.; Demchenko, I.T.; Bonaventura, J., *Science*, 1997. **276**: p. 2034.
26. Olson, J.S.R., R.J.; Gibson, Q.H., *Journal of Biological Chemistry*, 1987. **262**: p. 12930.
27. Erhart, E.A., *Elementos de Anatomia Humana*. 4<sup>a</sup> ed. 1973, São Paulo: Atheneu Editora. 121.
28. Mountcastle, V.B., *Fisiologia Médica*, ed. 13<sup>a</sup>. Vol. I. 1974, São Paulo: Editora Guanabara Koogan S.A. 153-223.
29. Patrick, G.L., *An Introduction to Medical Chemistry*. 1995, Oxford University Press: Oxford. p. 336.
30. Herman, Z.S., *Pol. J. Pharmacol.*, 1997. **49**: p. 1.
31. Choi, D.W., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993. **90**: p. 9741.
32. Lancaster Jr, J.R., *American Scientist*, 1992. **80**: p. 248.
33. Aincough, E.W., Brodie, A.M., *J. Chem. Educ.*, 1995. **72**: p. 686.
34. Moan, J.P., Q., *Anticancer Res.*, 2003. **23**: p. 3591.
35. Lang, K.M., J.; Wagnerova, D.M., *Coordination Chemistry Reviews*, 2004. **248**: p. 321.
36. Lancaster Jr., J.R., *American Scientist*, 1992. **80**: p. 248.
37. Ghaffari, A.M., C.C.; McMullin, B.; Ghahary, A., *Nitric Oxide*, 2006. **14**: p. 21.
38. Sauer, M.G.L., R.G.; Tedesco, A.C.; Silva, R.S., *Inorganic Chemistry*, 2005. **44**: p. 9946.
39. Nowis, D.S., T.; Legat, M.; Issat, T.; Jakobisiak, M.; Gotab, J., *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2005. **2**: p. 283.

- 
40. Stochel, G.W., A.; Kulis, E.; Stasicka, Z., *Coordination Chemistry Reviews*, 1998. **171**: p. 203-220.
  41. Janczyk, A.W.-G., A.; Chmura, A.; Elas, M.; Matuszak, Z.; Stochel, G.; Urbanska, K., *Nitric Oxide*, 2004. **10**: p. 42-50.
  42. Maziere, J.C., *J. Photochem. Photobiol.*, 1990. **6**: p. 61.
  43. Bonnet, R., *Chem. Soc. Rev.*, 1995. **24**: p. 19.
  44. Korbelik, M.P., C.S.; Shibuya, H.; Cecic, I.; Stratford, M.R.L.; Chaplin, D.J., *Br. J. Cancer*, 2000. **82**(11): p. 1835-1843.
  45. Nonnel, S., *Photobiology in Medicine*. 1994, New York: Plenum Press. 29-50.
  46. Diwu, Z.L., J.W., *Pharmac. Ther.*, 1994. **63**: p. 1.
  47. Postovit, L.M.A., M.A.; Lach, G.E.; Heaton, J.P.W.; Graham, C.H., *Int. J. Cancer*, 2004. **108**(1): p. 47.
  48. Postovit, L.M.S., R.; Adams, M.A.; Graham, C.H., *Toxicology*, 2005. **208**(2): p. 235.
  49. Salgado, I.M., L.V.; Ribeiro, J.N.; Magalhães, J.R.; Tamashiro, W.M.S.C., *Physiol. Mol. Biol. Plants*, 2002. **8**(2): p. 185-191.
  50. Sagar, S.M.S., G.; Hodson, D.I.; Whitton, A.C., *Cancer Treatment Reviews*, 1995. **21**: p. 159-181.
  51. Zhelyaskov, V.R.G., K.R.; Godwin, D.W., *Photochem. Photobiol.*, 1998. **67**: p. 282.
  52. Rotta, J.C.G.L., C.N.; Tedesco, A.C., *Braz. J. Med. Biol.*, 2003. **36**: p. 587.
  53. Mingos, D.M.P., *Inorganic Chemistry*, 1973. **12**: p. 1209.
  54. Bonaventura, D.O., F.S.; Togniolo, V.; Tedesco, A.C.; Silva, R.S.; Bendhack, L.M., *Nitric Oxide*, 2004. **10**: p. 83-91.
  55. Sauaia, M.G.O., F.S.; Tedesco, A.C.; Silva, R.S., *Inorg. Chim. Acta*, 2003. **355**: p. 191-196.
  56. Lang, D.R.D., J.A.; Lopes, L.G.F.; Ferro, A.A.; Vasconcellos, L.C.G.; Franco, D.W.; Tfouni, E.; Wieraszko, A.; Clarke, M.J., *Inorganic Chemistry*, 2000. **39**: p. 2294-2300.
  57. Lopes, L.G.F., Wieraszko, A., El-Sherif, Y., Clarke, M.J., *Inorg. Chim. Acta*, 2001. **312**: p. 15.
  58. Lopes, L.G.F., *Tese de Doutorado*, in IQSC. 1997, USP: São Carlos.
  59. Krieger, M.H.S., M.; Marcondes, F.G., *Hipertension*, 2001. **37**(3): p. 1020.
  60. Wieraszko, A.C., M.J.; Lang, D.R.; Lopes, L.G.F.; Franco, D.W., *Life Science*, 2001. **68**: p. 1535-1544.
  61. Clarke, J.M., Gaul, J.B., *Struct. Bonding*, 1993. **81**: p. 147.
  62. Carlos, R.M., Ferro, A.A., Silva, H.A.S., Gomes, M.G., Borges, S.S.S., Ford, P.C., Tfouni, E., Franco, D.W., *Inorg. Chim. Acta*, 2004. **357**: p. 1381-1388.
  63. Lima, G.R.S., M.G.; Bonaventura, D.; Tedesco, A.C.; Lopez, R.F.V.; Bendhack, L.M.; da Silva, R.S., *Inorg. Chim. Acta*, 2005. **358**: p. 2643.
  64. Sauaia, M.G.L., R.G.; Tedesco, A.C.; Silva, R.S., *J. Am. Chem. Soc.*, 2003. **125**: p. 14718.
  65. Fricker, S.P.S., E.; Powell, M.A.; Vaughn, O.J.; Henderson, G.; Merrer, S.A.; Megson, I.C.; Bisland, S.K.; Flitney, F.W., *Brit. J. Pharmacol.*, 1997. **122**: p. 1441.
  66. Chen, Y.S., E., *J. Inorg. Biochem.*, 1997. **68**(3): p. 183.
  67. Butler, A.R.G., C., *Chem. Soc. Rev.*, 1987. **16**: p. 361.
  68. Playfair, L., *Proc. Roy Soc. (London)*, 1849. **5**: p. 846.
  69. Swinchart, J.H., *Coordination Chemistry Reviews*, 1967. **2**: p. 385.
  70. Bakhtiar, R.O., R.E.I., *Gen. Pharmacol.*, 1999. **32**: p. 525.
  71. Richter-Addo, G.B.L., P., *Metal Nitrosyls*. 1992: New York: Oxford University Press.

- 
72. Butler, A.R.G., C.; McIntosh, A.S.; Reed, D.; Sadler, I.H., *Inorganic Chemistry*, 1986. **25**: p. 970.
  73. Wolfe, S.K.S., J.H., *Inorganic Chemistry*, 1975. **14**: p. 1049.
  74. Stochel, G.E., R.van; Stasicka, Z., *Inorganic Chemistry*, 1986. **25**: p. 3663.
  75. de Oliveira, M.G.L., G.J.; Rest, A.J., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1995. **12**: p. 2013.
  76. Singh, R.J.H., N.; Neese, F.; Joseph, J.; Kalyanaraman, B., *Photochem. Photobiol.*, 1995. **61**: p. 325.
  77. Wasielewska, E.S., Z., *J. Inf. Rec. Mater.*, 1998. **17**: p. 441.
  78. Stasicka, Z.W., E., *Coordination Chemistry Reviews*, 1997. **159**: p. 1.
  79. Hejmo, E.P.-O., E.; Senkowski, T.; Stasicka, Z., *Bull. Pol. Acad. Sci. Chem.*, 1998. **36**: p. 351.
  80. Hauser, C., Glaser, T., Bill, E., Weyhermüller, T, Wieghardt, K., *J. Am. Chem. Soc.*, 2000. **122**: p. 4352-4365.
  81. Siri, O., Tabard, A., Pullumbi, P., Guillard, R., *Inorganica Chimica Acta*, 2003. **350**: p. 633-640.
  82. Shriver, D.F.A., P.W., *Química Inorgânica*. 3 ed. 2003, Porto Alegre: Bookman.
  83. Godwin, B.J.M., T.J., *Inorganic Chemistry*, 1971. **10**: p. 471.
  84. Walsh, J.L.B., R.M.; Meyer, T.J., *Inorganic Chemistry*, 1980. **19**: p. 865.
  85. Curtis, N.F., *Coordination Chemistry Reviews*, 1968. **3**: p. 3.
  86. McAuley, A.S., S., *Coordination Chemistry Reviews*, 2000. **200-202**: p. 75-103.
  87. Bernhardt, P.V.L., G.A., *Coordination Chemistry Reviews*, 1990. **104(2)**: p. 297-343.
  88. Elias, H., *Coordination Chemistry Reviews*, 1999. **187**: p. 37-73.
  89. Balazs G.; B.; Anson, F.C., *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 1993. **361(1-2)**: p. 149-157.
  90. Beley, M.C., J.P.; Ruppert, R.; Sauvage, J.P., *Journal of the American Chemical Society*, 1986. **108(24)**: p. 7461-7467.
  91. Bujno, K.B., R.; Siegfried, L.; Kaden, T.A., *Effects of ligand structure on the adsorption of nickel tetraazamacrocyclic complexes and electrocatalytic CO<sub>2</sub> reduction*. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 1998. **445(1-2)**: p. 47-53.
  92. Jacquinet P, H.P., *Electroanalysis*, 2003. **15(18)**: p. 1437-1444.
  93. Misset, J.L.B.H.S., W.; Bekradda, M.; Cvitkovic, E, *Oxaliplatin clinical activity: a review*. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2000. **35**: p. 75-93.
  94. Galanski, M.Y., A.; Slaby, S.; Jakupec, M.A.; Arion, V.B; Rausch, M.; Nazarov, A.A.; Keppler, B.K., *Synthesis, crystal structure and cytotoxicity of new oxaliplatin analogues indicating that improvement of anticancer activity is still possible*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2004. **39(8)**: p. 707-714.
  95. Clercq, E.D., *New developments in anti-HIV chemotherapy*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 2002. **1587(2-3)**: p. 258-275.
  96. Liang, X.S., P.J., *Cyclam complexes and their applications in medicine*. *Chemical Society Review*, 2004. **33**: p. 246-266.
  97. Geuther, A., *Liebigs Annalen*, 1863. **128**: p. 151.
  98. Pechmann, H.V., *Chem. Ber.*, 1895. **28**: p. 855.
  99. J.Lee, et al., *Chem. Rev.*, 2002. **2**: p. 4.
  100. Wang, P.G.X., M.; Tang, X.; Wu, X.; Cai, T.; Janczuk, A.J., *Chem. Rev.*, 2002. **102**: p. 1091-1134.
  101. Magee, P.N., Barnes, J.N.M., *Br. J. Cancer*, 1956. **10**: p. 114.
  102. Magee, P.N., Hultin, T., *Biochem. J.*, 1962. **83**: p. 106.
  103. Lipton, H.L.G., C.A.; Ignaro, L.J.; Meyer, R.L.; Kadowitz, P.J., *can. J. Phys. Pharmacol.*, 1982. **60**: p. 68.

- 
104. DeRubertis, F.R.C., P.A., *Science*, 1976. **193**: p. 897.
  105. Mazzeto, S.E., *Tese de Doutorado*. 1995, IQSC-USP: São Carlos,SP.
  106. Wayne, R.P., *Principles and Applications of Photochemistry*. 1988, Oxford University Press.
  107. Osman, R.P., D.I.; Perutz, R.N., *J. Am. Chem. Soc.*, 1997. **119**: p. 8459.
  108. Rabek, J.F., *Experimental Methods in Photochemistry and Photophysics*. 1982, New York: John Wiley & Sons.
  109. Tfouni, E., Krieger, M., McGarvey, B.R., Franco, D.W., *Coordination Chemistry Reviews*, 2003. **236**: p. 57.
  110. Borges, S.S.S., Davanzo, C.U., Castellano, E.E., Franco, D.W.; Silva, S.C., *Inorganic Chemistry*, 1998. **37**: p. 2670-2677.
  111. Tuzel, I.H.J., *Clinic Pharmacol.*, 1974. **14**: p. 494.
  112. Holanda, A.K.M.P., D.L.; Diógenes, I.C.N.; Moreira, Í. S.; Lopes, L.G., *Trans. Metal Chemistry*, 2004. **29**: p. 430-436.
  113. Rosely M.V. Assumpção, T.M., *Manual de soluções, reagentes e solventes (Padronização, preparação e purificação)*. 1968, São Paulo: Ed. Edgard Blücher Ltda.
  114. Shriver, D.F., *The Manipulation of air-sensitive compounds*. 1969, New York: McGrawHill Co.
  115. Allen, A.D.B., F.; Harris, R.D.; Reinslau, V.P.; Senoff, C.V., *Inorg. Synth.*, 1972. **12**(2).
  116. Sundberg, R.J.B., R.F.; Jr. Taylor, I.F.; Taube, H., *Journal of the American Chemical Society*, 1974. **96**: p. 381.
  117. Clarke, J.M., Taube, H., *Journal of the American Chemical Society*, 1975. **97**: p. 1397.
  118. Demas, J.N.C., G.A., *J. Phys. Chem.*, 1971. **75**: p. 991.
  119. Hintze, R.E., *Ph.D. Thesis*. 1974, University of California: Santa Bárbara, U.S.A.
  120. Silverstein, R.M.B., G.C.; Morrill, T.C., *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 5 ed. 1991: John Wiley & Sons.
  121. Nakamoto, K., *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compound*. 4 ed. 1986: New York: Wiley.
  122. Layne, W.S.Z., H.H.; Zimmer, H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1963. **85**: p. 435.
  123. Coombes, R.G., *Compr. Org. Chem.*, 1979. **2**: p. 305.
  124. Nxumalo, L.M.F., T.A., *Spectrochim. Acta A*, 1997. **53**: p. 2511.
  125. Cobo, J.M., M.; Sanchez, A.; Nogueras, M. Low, J.N.; Ferguson, G., *Acta Crystallogr.*, 1996. **52**: p. 148.
  126. Battiste, D.R.D., L.P.; Nauman, R.V., *J. Am. Chem. Soc.*, 1975. **97**: p. 5071.
  127. Lide, D.R., *Handbook of Chemistry and Physics*. 72 ed. 1991: CRC: Boca Raton, FL.
  128. Lopes, L.G.F., Sousa, E.H.S., Miranda, J.C.V., Oliveira, C.P., Carvalho, I.M.M., Batista, A.A., Ellena, J., Castellano, E.E., Nascimento, O.R., Moreira, I.S., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 2002: p. 1903-1906.
  129. Lang, D.R., Davis, J.A., Lopes, L.G.F., Ferro, A.A., Vasconcellos, L.C.G., Franco, D.W., Tfouni, E., Wieraszko, A., Clarke, M.J., *Inorg. Chem.*, 2000. **39**: p. 2294-2300.
  130. Chan, P.K., Poon, C.K., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1976. **858**.
  131. Poon, C.K., Che, C.N., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1981. **1336**.
  132. Poon, C.K., *Inorganica Chimica Acta*, 1971. **5**: p. 322.
  133. Westcott, B.L., Enemark, J.H., *Inorg. Electr. Struct. Spectr.*, 1999. **2**: p. 403.
  134. McCleverty, J.A., *Chem. Rev.*, 1979. **79**: p. 53.

- 
135. Guillard, R., Siri, O., Tabard, A., Broeker, G., Richard, P., Nurco, D.J., Smith, K.M., J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1997: p. 3459.
  136. Lipton, S.A., Stamler, J.S., Neuropharmacology, 1993. **33**: p. 1431.
  137. Glöckle, M.K., Ketterle, M.; Kaim, W., Inorg. Chimica Acta, 2002. **336 (28)**: p. 55-60.
  138. Lever, A.B.P., *Inorganic Electronic Spectroscopy*. 2<sup>a</sup> ed. 1984: Amsterdam: Elsevier.
  139. Schreiner, A.F., Lin, S.W., Hauser, P.J., Hopcus, E.A., Hamm, D.J., Gunter, J.D., Inorg. Chem., 1972. **11**: p. 880.
  140. Dodsworth, A.A., Vleck, A.A., Lever, A.B.P., Inorg. Chem., 1994. **33**: p. 1045.
  141. Hickling, A., Trans. Faraday, 1942. **38**: p. 27.
  142. Lingane, J.J., J. Am. Chem. Soc., 1916. **67**: p. 1916.
  143. Lingane, J.J., *Electroanalytical Chemistry*. 1958, New York: Wiley (Interscience).
  144. Silverstein, R.M., Bassler, G.C., Morrill, T.C., *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*. 5<sup>a</sup> ed. 1991, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.
  145. Palmer, J.W.B., F., J. Inorg. Nucl. Chem., 1960. **15**: p. 279.
  146. Ferro, A.A., *D.Sc Thesis, in Departamento de Química, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto*. 2000, Universidade de São Paulo: Ribeirão Preto, SP.
  147. Bourassa, J.L., Ford, P.C., Coordination Chemistry Reviews, 2000. **200**: p. 887.
  148. Gomes, M.G., Davanzo, C.U., Silva, S.C., Lopes, L.G.F., Santos, P.S., Franco, D.W., J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1998: p. 601.
  149. Works, C.F., Ford, P.C., J. Am. Chem. Soc., 2000. **122**: p. 7592.
  150. Douglas, B., McDaniel, D.H., Alexander, J.J., *Concepts and Models of Inorganic Chemistry*. 2<sup>a</sup> ed. 1983, New York: John Wiley & Sons.
  151. Silva, S.S., Franco, D.W., Spectrochim. Acta A, 1999. **55**: p. 1515.
  152. Gorelsky, S.I., Silva, S., Lever, A.B.P., Franco, D.W., Inorg. Chim. Acta, 2000. **698**: p. 300.
  153. Kowaluk, E.A., Seth, P., Fung, H-L, J. Pharm. Exp. Ther., 1992. **262**: p. 916.
  154. Rocha, R.C.R., F.N.; Toma, H.E., J. Braz. Chem. Soc., 2001. **12(2)**: p. 234-242.
  155. Manoharan, P.T., Gray, H.B., Inorganic Chemistry, 1966. **5**: p. 823.
  156. Manoharan, P.T., Gray, H.B., Journal of the American Chemical Society, 1965. **87**: p. 3340.
  157. Bezerra, C.W.B., Silva, S.C., Gambardella, M.T.P., Santos, R.H.A., Tfouni, E., Franco, D.W., Inorganic Chemistry, 2000. **39**: p. 2394.
  158. Pipes, D.W.M., T.J., Inorganic Chemistry, 1984. **23**: p. 2466.
  159. Taube, H., Comments Inorg. Chem., 1981. **1**: p. 17.
  160. Holanda, A.K.M.M., Í. S.; Lopes, L.G.; Santiago, M.O.; Batista, A.A.; Ellena, J.; Castellano, E.E., Tetrahedron Letters, 2005. **46**: p. 1889.
  161. Fontecave, M.P., J.L., Bull. Soc. Chim. Fr., 1994. **131**: p. 620.
  162. Eisenberg, R.M., C.D., Acc. Chem. Res., 1975. **8**: p. 26.
  163. McGarvey, B.R.T., E.; Ferro, A.A.; Bezerra, C.W.B.; Bagatin, I.; Franco, D.W., Inorganic Chemistry, 2000. **39**: p. 3577-3581.
  164. Zampieri, R.C.L.P., G.V.; Batista, A.A.; Nascimento, O.R.; Ellena, J.; Castellano, E.E., J. Inorg. Biochem., 2002. **92**: p. 82-88.
  165. Diversi, P.F., M.; Fuligni, M.; Laschi, F.; Marchetti, F.; Matteoni, S.; Pinzino, C.; Zanello, P., Journal of Organometallic Chemistry, 2003. **675**: p. 21-34.
  166. Lopes, L.G.F., Castellano, E.E., Ferreira, A.G., Davanzo, C.U., Clarke, M.J., Franco, D.W., Inorg. Chimica Acta, 2004. **Article in press**.
  167. Tfouni, E., Silva, R.S., Ferreira, K.Q., Doro, F.G., Rocha, Z.N., Coordination Chemistry Reviews, 2005. **249**: p. 405-418.

- 
168. Lopes, L.G.F., in *Instituto de Química de São Carlos*. 1997, Universidade de São Paulo: São Carlos.
  169. Sousa, A.K.M.H., Sousa, J.R., Santiago, M.O., Longhinotti, E., Batista, A.A., Ellena, J., Castellano, E.E., Lopes, L.G.F., Moreira, I.S., *Tetrahedron Letters*, 2005. **46**: p. 1889-1891.
  170. Busch, D.W., Riley, D.P., Stone, J.A., Watkins Jr., D.D., *Inorg. Chem.*, 1976. **15**: p. 387-393.
  171. Cheng, J.P.X., M.; Wang, K.; Zhu, X.; Yin, Z.; Wang, P.G., *J. Am. Chem. Soc.*, 1998. **120**: p. 10266.