



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

MATHEUS DOS SANTOS SARTORI PAQUI

**NOVAS FOTOCORMS DE MANGANÊS(I): SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E
ESTUDOS DE FOTOLIBERAÇÃO**

Florianópolis
2022

MATHEUS DOS SANTOS SARTORI PAQUI

**NOVAS FOTOCORMS DE MANGANÊS(II): SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E
ESTUDOS DE FOTOLIBERAÇÃO**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal de Santa Catarina para a
obtenção do título de Mestre em Química.

Orientadora: Prof^a. Rosely Aparecida Peralta, Dr^a. (UFSC)

Coorientador: Prof. Fernando Roberto Xavier, Dr.
(UDESC)

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Paqui, Matheus dos Santos Sartori

NOVAS FOTOCORMS DE MANGANÊS(I): SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO
E ESTUDOS DE FOTOLIBERAÇÃO / Matheus dos Santos
Sartori Paqui ; orientadora, Rosely Aparecida
Peralta, coorientador, Fernando Roberto Xavier, 2022.
127 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas,
Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis,
2022.

Inclui referências.

1. Química. 2. FotoCORM. 3. Compostos de Mn(I). 4.
Organometálicos. I. Aparecida Peralta, Rosely. II. Roberto
Xavier, Fernando. III. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Química. IV. Título.

Matheus dos Santos Sartori Paqui

**NOVAS FOTOCORMS DE MANGANÊS (I): SÍNTESE,
CARACTERIZAÇÃO E ESTUDOS DE FOTOLIBERAÇÃO**

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca
examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Luiz Gonzaga de França Lopes, Dr.
Universidade Federal do Ceará

Prof^a. Christiane Fernandes Horn, Dr^a.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^a. Juliana Paula da Silva, Dr^a.
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi
julgado adequado para obtenção do título de mestre em Química.

Prof. Dr. Giovanni Finoto Caramori, Dr.
Coordenador do Programa de Pós-Graduação

Prof^a. Dr^a. Rosely Aparecida Peralta, Dr^a.
Orientadora

Florianópolis, 2022.

Para minha mãe Silvia e minha irmã Gabriela, por terem feito o
inimaginável para me trazer até aqui.

AGRADECIMENTOS

Em “Viagem ao Fim do Milênio” de A. B. Yehoshua, o escritor questiona na primeira frase de seu livro: “haverá alguém que se lembre de nós daqui a mil anos?”. De meu ponto de vista, esta frase tem o intuito de nos fazer refletir sobre a marca que deixaremos no mundo. É possível que ninguém se lembre de quem fui, ou de quem o leitor foi em mil anos, mas as ações que tomamos hoje definitivamente influenciarão o futuro através das pessoas que passam pelas nossas vidas. Somos quem somos pelas pessoas que nos rodeiam e estas também nos carregam dentro de si.

Agradeço inefavelmente à minha mãe Silvia, por dedicar incontáveis esforços para me permitir alcançar meus objetivos. Estas conquistas também são suas, mãe. Agradeço também a minha irmã Gabriela por estar comigo em todas as etapas da minha vida, sendo um ponto seguro nos momentos difíceis e uma fonte de alegria nos tempos de celebração.

Agradeço à Professora Rosely Peralta pela orientação, pelos puxões de orelha e toda a compreensão e apoio nas dificuldades. Pelas mesmas razões, agradeço também ao professor Fernando Xavier, que acompanhou minha trajetória científica desde o início e depositou seu voto de confiança em mim.

Aos amigos que me apoiaram ao longo desta trajetória e são parte fundamental da razão de eu estar aqui. Em especial, agradeço ao Leonardo e a Tainara, que além de morarem comigo, compartilham diariamente dos desafios da pós-graduação. Juntos fomos capazes de crescer pessoalmente e academicamente e por todo o apoio, sou eternamente grato.

Aos meus colegas do LABINC, que estiveram do meu lado dando dicas e discutindo assuntos referentes ao trabalho ao longo de todo o mestrado. Em especial, à Daniele Cocco Durigon com a síntese dos ligantes e ao Vinicius A. Glitz, por toda a paciência, parceria e imensa dedicação com ajudar o próximo. Você merece todo o sucesso que almejar.

Aos membros da banca pelas contribuições para o enriquecimento deste trabalho.

À UFSC, ao Departamento de Química, à Pós-Graduação em Química e aos órgãos de fomento CAPES, CNPq, INCT-Catálise, FINEP, FAPESC pela oportunidade de poder realizar esta pesquisa. Também agradeço aos laboratórios LAI-UDESC, LABIME-UFSC, Professor Dr. Adailton João Bortoluzzi e o Laboratórios de Raios X da Central de Análises do Departamento de Química-UFSC e à Central Analítica – IQ USP pela colaboração com a realização das análises.

*One never notices what has been done; one can only see what
remains to be done.*

(Curie, 1894)

RESUMO

Monóxido de carbono é um gás incolor, inodoro e primordialmente tóxico ao sistema fisiológico quando inalado. Apesar disto, sua produção endógena em diferentes regiões celulares foi descoberta. Devido a isto, estudos foram desenvolvidos com o propósito de explorar seus benefícios terapêuticos na atuação como um gasotransmissor, desencadeando processos bioquímicos associados à manutenção da homeostase celular. Moléculas carreadoras de monóxido de carbono foram desenvolvidas com o propósito de manter CO inativo até que sua liberação em um determinado meio possa ser promovida por um estímulo. A classe majoritária de compostos aplicados para este fim, chamada de fotoCORMs, (onde CORM, do inglês, *Carbon Monoxide Releasing Molecules*) utiliza radiação eletromagnética como uma forma de gatilho devido a sua alta aplicabilidade, rápido controle de início e fim dos processos de liberação de CO e por se tratar de uma técnica não-invasiva ao sistema fisiológico. Porém para isto, é necessário o completo entendimento dos mecanismos de fotoliberação e de quais variações eletrônicas e geométricas influenciam nas taxas de liberação de CO, bem como na energia necessária para tal. Neste trabalho, quatro ligantes de atividade química e biológica conhecidas foram utilizados para o desenvolvimento de compostos de Mn(I) organometálicos, sendo estes Mn-HBPABr, Mn-HBPA, Mn-HBPAMe e Mn-HBPAOMe. Os compostos foram caracterizados por um conjunto de técnicas com o propósito de corroborar suas estruturas, bem como identificar seus comportamentos eletrônicos. Após a caracterização, estudos de fotoliberação foram realizados através do acompanhamento das transições eletrônicas por espectrofotometria na região do ultravioleta e visível (UV-Vis) e vibrações moleculares por espectroscopia de infravermelho. As amostras foram irradiadas com uma fonte de luz violeta (λ_{em} 395 nm) e as propriedades observadas foram comparadas com o conjunto de análises realizado e com a literatura. A ordem decrescente de velocidade de liberação de CO foi Mn-HBPABr < Mn-HBPA < Mn-HBPAMe < Mn-HBPAOMe. Dos quatro compostos sintetizados, Mn-HBPABr apresentou as maiores taxas de liberação de CO, indicando que os intermediários formados na liberação de CO são mais instáveis devido a habilidade eletrorretiradora do grupo substituinte. As taxas de liberação encontradas para a série de compostos se assemelham às taxas encontradas para compostos similares reportados em literatura.

Palavras-chave: FotoCORM. Compostos de Mn(I). Organometálicos.

ABSTRACT

Carbon monoxide is a colorless and odorless gas and primarily toxic to physiological systems when inhaled. Despite its toxicity, the endogenous production of CO in different cellular regions was discovered. Due to this factor, studies were developed with the purpose of exploring its therapeutic benefits in acting as a gasotransmitter, triggering biochemical processes associated with maintenance of cellular homeostasis. Carbon monoxide carrier molecules were developed with the purpose of keeping CO inactive until its release in a given environment, which can be promoted by a stimulus. The majority class of compounds applied for this purpose, called photoCORMs uses electromagnetic radiation as a form of trigger due to its high applicability, rapid control of the beginning and end of the CO release processes and because it is a non-invasive technique to the physiological system. However, for this, it is necessary to fully understand the mechanisms of photorelease and which electronic and geometric variations influence the rates of CO release, as well as the energy required for this. In this work, four ligands of known chemical and biological activity were used for the development of organometallic Mn(I) compounds, called Mn-HBPABr, Mn-HBPA, Mn-HBPAMe and Mn-HBPAOMe. The compounds were characterized by a set of techniques with the purpose of corroborating their structures, as well as identifying their electronic behavior. After characterization, photorelease studies were carried out by monitoring the electronic transitions by spectrophotometry in the ultraviolet and visible region (UV-Vis) and molecular vibrations by infrared spectroscopy. The samples were irradiated with a source of violet light (λ_{em} 395 nm) and the observed properties were compared with the set of analyzes performed and literature. The decreasing order of CO release rate was Mn-HBPABr < Mn-HBPA < Mn-HBPAMe < Mn-HBPAOMe. Mn-HBPABr showed the highest rates of CO release, indicating that the intermediates formed in the release of CO are more unstable due to the electron withdrawing ability of the substituent group. The release rates found for the series of compounds are similar to the rates found for similar compounds reported in the literature.

Keywords: PhotoCORM. Mn(I) compounds. Organometallics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema do catabolismo de grupos prostéticos heme, gerando biliverdina, íon ferroso e monóxido de carbono.	21
Figura 2. Principais respostas biológicas da sinalização molecular mediada por monóxido de carbono.	23
Figura 3. Diagrama de orbitais moleculares de CO com enfoque nos elétrons da camada de valência.	25
Figura 4. Principais modos de ligação de CO com metais de transição.	26
Figura 5. Principais estímulos de fotoliberação de CO e alguns exemplos de compostos exercentes da atividade descrita.	28
Figura 6. Diagrama de Orbitais Moleculares do $[\text{Cr}(\text{CO})_6]$, identificando os orbitais envolvidos na transição eletrônica MLCT.	30
Figura 7. Esquema geral da internalização celular das fotoCORMs.	30
Figura 8. Exemplos selecionados de fotoCORMs.	32
Figura 9. Ligantes piridínicos empregados na primeira geração de fotoCORMs e estrutura catiônica do composto contendo o ligante pqa.	34
Figura 10. Estrutura de $[\text{Mn}(\text{phen})(\text{Imdansil})](\text{CF}_3\text{SO}_3)$ e microscopia de fluorescência confocal de células cancerígenas de cólon humano HT29 tratadas com a fotoCORM.	35
Figura 11. Exemplos de fotoCORMs solúveis em meio aquoso.	36
Figura 12. Funcionalização de $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\text{tpm})]^+$ em uma nanopartícula de SiO_2	37
Figura 13. Síntese do ligante HBPABr.	45
Figura 14. Espectro de ^1H NMR do ligante HBPABr em CDCl_3 , com TMS em $\delta=0,00$ ppm.	46
Figura 15. Síntese do ligante HBPA.	46
Figura 16. Espectro de ^1H NMR do ligante HBPA em CDCl_3 , com TMS em $\delta=0,00$ ppm. ...	47
Figura 17. Síntese do ligante HBPAMe.	48
Figura 18. Espectro de ^1H NMR do ligante HBPAMe em CDCl_3 , com TMS em $\delta=0,00$ ppm.	49
Figura 19. Síntese do ligante HBPAOMe.	49
Figura 20. Espectro de ^1H NMR do ligante HBPAOMe em CDCl_3 , com TMS em $\delta=0,00$ ppm.	50
Figura 21. Rota sintética geral dos compostos organometálicos.	51
Figura 22. Comparação dos espectros de infravermelho dos ligantes em pastilha de KBr.	53

Figura 23. Espectro eletrônico dos ligantes, em CH ₂ Cl ₂	55
Figura 24. Voltamogramas cíclicos dos ligantes em CH ₂ Cl ₂ . [C] = 1,0x10 ⁻³ mol L ⁻¹ , [TBAPF ₆] = 1,0x10 ⁻¹ mol L ⁻¹ , utilizando eletrodo de trabalho de carbono vítreo, contraeletrodo de platina e eletrodo de referência de Ag/Ag ⁺ . HBPA (a), HBPABr (b), HBPAMe (c) e HBPA.	59
Figura 25. Proposta de mecanismo dos processos eletroquímicos dos ligantes em CH ₂ Cl ₂	60
Figura 26. Estruturas dos compostos organometálicos em elipsoides com 40% de probabilidade. Mn-HBPA (a), Mn-HBPABr (b), Mn-HBPAMe (c) e Mn-HBPAOMe (d). ...	62
Figura 27. Espectro na região do infravermelho das fotoCORMs em pastilha de KBr.	65
Figura 28. Espectros de IR das fotoCORMs, detalhando a região entre 2500 e 1500 cm ⁻¹	67
Figura 29. Modos vibracionais de deformação axial para compostos tricarbonílicos de simetria local C _{3v}	68
Figura 30. Espectro eletrônico das fotoCORMs, em CH ₂ Cl ₂	69
Figura 31. Espectros de ¹ H NMR do compostos organometálicos em acetona-d ⁶	72
Figura 32. Voltamogramas dos ligantes em CH ₂ Cl ₂ . [C] = 1,0x10 ⁻³ mol L ⁻¹ , [TBAPF ₆] = 1,0x10 ⁻¹ mol L ⁻¹ , utilizando eletrodo de trabalho de carbono vítreo, contraeletrodo de platina e eletrodo de referência de Ag/Ag ⁺ . Mn-HBPA (a), Mn-HBPABr (b), Mn-HBPAMe (c) e Mn-HBPAOMe (d).....	75
Figura 33. Espécies catiônicas referentes aos picos base dos espectros de massa dos compostos organometálicos.....	77
Figura 34. Estabilidades dos compostos, acompanhadas por espectroscopia eletrônica, por 24h. [C]= 1,0x10 ⁻⁴ mol L ⁻¹ em CH ₃ CN e 100 μL da solução para IR em pastilha de KBr Mn-HBPA (a), Mn-HBPABr (b), Mn-HBPAMe (c) e Mn-HBPAOMe (d).	79
Figura 35. Variação da banda MLCT em CH ₂ Cl ₂ ao longo do período de irradiação com luz violeta para o composto Mn-HBPA, acompanhado por espectroscopia eletrônica. [C]= 2,0.10 ⁻⁴ mol L ⁻¹	82
Figura 36 – Variação da banda MLCT em CH ₂ Cl ₂ ao longo do período de irradiação com luz violeta para o composto Mn-HBPABr, acompanhado por espectroscopia eletrônica. [C]= 2,0.10 ⁻⁴ mol L ⁻¹	82
Figura 37. Variação da banda MLCT em CH ₂ Cl ₂ ao longo do período de irradiação com luz violeta para o composto Mn-HBPAMe, acompanhado por espectroscopia eletrônica. [C]= 2,0.10 ⁻⁴ mol L ⁻¹	82

Figura 38. Variação da banda MLCT em CH ₂ Cl ₂ ao longo do período de irradiação com luz violeta para o composto Mn-HBPAOMe, acompanhado por espectroscopia eletrônica. [C]= 2,0.10 ⁻⁴ mol L ⁻¹	83
Figura 39. Proposta mecanística da fotoliberação de CO das fotoCORMs.....	84
Figura 40. Decaimento da absorvância em 380 nm, em função do tempo, detalhando o intervalo entre 0 e 250s, para os compostos organometálicos: Mn-HBPA (a), Mn-HBPABr (b), Mn-HBPAMe (c) e Mn-HBPAOMe (d).....	87
Figura 41. Variação do espectro de IR do Mn-HBPA em CH ₂ Cl ₂ , com foco na região entre 2100 e 1800 cm ⁻¹ durante irradiação com luz violeta, pelo período de 900s.	88
Figura 42. Variação do espectro de IR do Mn-HBPABr em CH ₂ Cl ₂ , com foco na região entre 2100 e 1800 cm ⁻¹ durante irradiação com luz violeta, pelo período de 1000s.	89
Figura 43. Variação do espectro de IR do Mn-HBPAMe em CH ₂ Cl ₂ , com foco na região entre 2100 e 1800 cm ⁻¹ durante irradiação com luz violeta, pelo período de 1000s.	89
Figura 44. Variação do espectro de IR do Mn-HBPAOMe em CH ₂ Cl ₂ , com foco na região entre 2100 e 1800 cm ⁻¹ durante irradiação com luz violeta, pelo período de 1100s.	90
Figura 45. Espectros na região do infravermelho dos compostos organometálicos, obtidos em pastilha de KBr. HBPA (a), HBPABr (b), HBPAMe (c), HBPAOMe (d).....	101
Figura 46. Espectros eletrônicos para o ligante HBPA, em CH ₂ Cl ₂ , empregando-se cinco concentrações diferentes (mol L ⁻¹) (a) e curva de calibração do composto em 263 nm (b)...	102
Figura 47. Espectros eletrônicos para o ligante HBPABr, obtidos em em CH ₂ Cl ₂ , empregando-se cinco concentrações diferentes (mol L ⁻¹) (a) e curvas de calibração do composto em 261 e 289 nm (b).	103
Figura 48. Espectros eletrônicos para o ligante HBPAMe, obtidos em CH ₂ Cl ₂ , empregando-se cinco concentrações diferentes (mol L ⁻¹) (a) e curvas de calibração do composto em 262 e 284 nm (b).	104
Figura 49. Espectros eletrônicos para o ligante HBPAOMe, obtidos em CH ₂ Cl ₂ , empregando-se cinco concentrações diferentes (mol L ⁻¹) (a) e curvas de calibração do composto em 261 e 298 nm (b).	105
Figura 50. Espectros na região do infravermelho para os compostos organometálicos, obtidos em pastilha de KBr. Mn-HBPA (a), Mn-HBPABr (b), Mn-HBPAMe (c), Mn-HBPAOMe (d).	106
Figura 51. Espectros eletrônicos para o complexo Mn-HBPA, obitdos em CH ₂ Cl ₂ , empregando-se cinco concentrações diferentes (mol L ⁻¹) (a) e curvas de calibração do composto em 273 e 323 nm (b).	115

Figura 52. Espectros eletrônicos para o complexo Mn-HBPABr, obtidos em CH ₂ Cl ₂ , empregando-se cinco concentrações diferentes (mol L ⁻¹) (a) e curvas de calibração do composto em 284 e 321 nm (b).	116
Figura 53. Espectros eletrônicos para o complexo Mn-HBPAMe, obtidos em CH ₂ Cl ₂ , empregando-se cinco concentrações diferentes (mol L ⁻¹) (a) e curvas de calibração do composto em 281 e 323 nm (b).	117
Figura 54. Espectros eletrônicos para o complexo Mn-HBPAOMe, obtidos em CH ₂ Cl ₂ , empregando-se cinco concentrações diferentes (mol L ⁻¹) (a) e curva de calibração do composto em 295 nm (b).	118
Figura 55. Espectro de ¹ H NMR para o complexo Mn-HBPA, obtido em acetona-d ⁶	119
Figura 56. Espectro de ¹ H NMR para o complexo Mn-HBPABr, obtido em acetona-d ₆	119
Figura 57. Espectro de ¹ H NMR para o complexo Mn-HBPAMe, obtido em acetona-d ₆	120
Figura 58. Espectro de ¹ H NMR para o complexo Mn-HBPAOMe, obtido em acetona-d ₆	120
Figura 59. Espectros Eletrônicos para os compostos organometálicos, em CH ₂ Cl ₂ , acompanhados por 24h. Mn-HBPA (2,00x10 ⁻⁴ mol L ⁻¹) (a), Mn-HBPABr (2,58x10 ⁻⁴ mol L ⁻¹) (b), Mn-HBPAMe (3,00x10 ⁻⁴ mol L ⁻¹) (c) e Mn-HBPAOMe (1,86x10 ⁻⁴ mol L ⁻¹) (d).	121
Figura 60. Espectro de ESI-MS obtido para o composto Mn-HBPA.	122
Figura 61. Espectro de ESI-MS obtido para o composto Mn-HBPABr.	122
Figura 62. Espectro de ESI-MS obtido para o composto Mn-HBPAMe.	123
Figura 63. Espectro de ESI-MS obtido para o composto Mn-HBPAOMe.	123

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Informações gerais das sínteses dos complexos.	52
Tabela 2. Atribuições das principais bandas presentes nos ligantes em cm^{-1}	54
Tabela 3. Principais atribuições das transições eletrônicas dos ligantes.	56
Tabela 4. Atribuição dos principais sinais de ^1H NMR para os ligantes em ppm.....	57
Tabela 5. Potenciais dos processos, em volts (V), encontrados vs. Fc/Fc^+ para os ligantes em CH_2Cl_2	60
Tabela 6. Principais comprimentos de ligação (\AA) e ângulos ($^\circ$) das estruturas dos compostos organometálicos.....	64
Tabela 7. Atribuições das principais bandas presentes nos compostos metálicos, em cm^{-1}	66
Tabela 8. Comparativo entre os valores experimentais e teóricos da análise elementar de C, H e N para as fotoCORMs sintetizadas.	68
Tabela 9. Principais atribuições das transições eletrônicas dos ligantes.	71
Tabela 10. Potenciais dos processos (E_{pa} e E_{pc}) redox, em V (volts) encontrados vs Fc/Fc^+ para os complexos em CH_2Cl_2	76
Tabela 11. Aumento na absorvância (%) encontradas para os compostos organometálicos, em CH_2Cl_2 e CH_3CN	78
Tabela 12. Variação da condutividade molar ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$) dos compostos organometálicos após 24 horas em CH_2Cl_2 . $[\text{C}]= 1,0\cdot 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$	78
Tabela 13. Variação da condutividade molar ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$) dos compostos organometálicos após 24 horas em CH_3CN . $[\text{C}]= 1,0\cdot 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$	80
Tabela 14. Constantes de fotodissociação, tempos de meia-vida e rendimentos quânticos para o processo de fotoliberação de CO em com $\lambda_{\text{exc}} = 395 \pm 5 \text{ nm}$	85
Tabela 15. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o complexo Mn-HBPA.	107
Tabela 16. Comprimentos de ligação (\AA) e ângulos ($^\circ$) para o complexo Mn-HBPA.....	108
Tabela 17. Ligações de hidrogênio para o complexo Mn-HBPA (\AA e $^\circ$).....	108
Tabela 18. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o complexo Mn-HBPABr.	109
Tabela 19. Comprimentos de ligação (\AA) e ângulos ($^\circ$) para o complexo Mn-HBPABr.....	110
Tabela 20. Ligações de hidrogênio para o complexo Mn-HBPABr (\AA e $^\circ$).....	110
Tabela 21. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o complexo Mn-HBPAMe.	111
Tabela 22. Comprimentos de ligação (\AA) e ângulos ($^\circ$) para o complexo Mn-HBPAMe.....	112

Tabela 23. Ligações de hidrogênio para o complexo Mn-HBPAMe (Å e °).	112
Tabela 24. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o complexo Mn-HBPAOMe.	113
Tabela 25. Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para o complexo Mn-HBPAOMe... ..	114
Tabela 26. Ligações de hidrogênio para o complexo Mn-HBPAOMe (Å e °).	114

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP	Trifosfato de adenosina, do inglês, <i>adenosine triphosphate</i>
CORM	Moléculas liberadora de monóxido de carbono, do inglês, <i>carbon monoxide releasing molecules</i>
CT	Transferência de carga, do inglês, <i>charge transfer</i>
CV	Voltametria cíclica, do inglês, <i>cyclic voltammetry</i>
DFT	Teoria do funcional da densidade, do inglês, <i>density functional theory</i>
DMSO	Dimetilsulfóxido
ESI-MS	Ionização por <i>electrospray</i> acoplado a um espectro de massa, do inglês, <i>electrospray ionisation mass spectrometry</i>
ET-CORM	Moléculas liberadora de monóxido de carbono ativada por enzima, do inglês, <i>enzyme-triggered CO-releasing molecules</i>
FotoCORM	Molécula liberadora de monóxido de carbono ativada por luz
HO-1	Heme oxigenase 1
HOMO	Orbital molecular ocupado de maior energia, do inglês, <i>highest occupied molecular orbital</i>
IR	Infravermelho, do inglês, <i>infrared</i>
LUMO	Orbital molecular desocupado de menor energia, do inglês, <i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
MLCT	Transição de carga metal ligante, do inglês, <i>metal to ligand charge transfer</i>
MOT	Teoria de orbitais moleculares, do inglês, <i>molecular orbital theory</i>
NADPH	Fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida, do inglês, <i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NMR	Ressonância magnética nuclear, do inglês, <i>nuclear magnetic resonance</i>
ROS	Espécies reativas de oxigênio, do inglês, <i>reactive oxygen species</i>
TBAPF ₆	Hexafluorofosfato de tetrabutilamônio
TMS	Tetrametilsilano
UV-Vis	Ultravioleta e visível
XRD	Difratometria de raios X, do inglês, <i>X ray diffractometry</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS	17
2.1	OBJETIVO GERAL	17
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
3.1	GASOTRANSMISSORES E A SINALIZAÇÃO CELULAR	18
3.2	PRODUÇÃO ENDÓGENA DE MONÓXIDO DE CARBONO E POTENCIAIS BENEFÍCIOS TERAPÊUTICOS	20
3.3	METAIS DE TRANSIÇÃO E O LIGANTE CARBONIL	24
3.4	FORMAS DE ESTÍMULO DE LIBERAÇÃO DE CO E O FUNCIONAMENTO DAS FOTOCORMs	27
3.5	MODULAÇÕES NO DESIGN DAS FOTOCORMs PARA A LIBERAÇÃO DE CO	31
4	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	38
4.1	MATERIAIS.....	38
4.2	MÉTODOS E INSTRUMENTAÇÃO.....	38
4.2.1	Espectroscopia de Infravermelho (IR)	39
4.2.2	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (NMR).....	39
4.2.3	Espectroscopia na Região do Ultravioleta e Visível (UV-Vis)	39
4.2.4	Condutividade Molar	40
4.2.5	Eletroquímica.....	40
4.2.6	Análise Elementar (CHN)	40
4.2.7	Difratometria de Raios X (XRD).....	40
4.2.8	Espectrometria de massas por Ionização por <i>Electrospray</i> (ESI-MS).....	41
4.2.9	Estudo de Estabilidade dos Compostos Organometálicos	41
4.2.10	Cinéticas de Fotoliberação Acompanhadas por UV-Vis e IR.....	42

4.2.11	Actinometria com Ferrioxalato e Cálculo de Rendimento Quântico.....	43
4.2.12	Síntese do N-(2-hidróxi-5-bromobenzil)(2- piridilmetil)amina (HBPABr)....	44
4.2.13	Síntese do N-(2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA)	46
4.2.14	Síntese do N-(2-hidróxi-5-metilbenzil)(2- piridilmetil)amina (HBPAMe).....	48
4.2.15	Síntese do N-(2-hidróxi-5-metoxibenzil)(2- piridilmetil)amina (HBPAOMe)	49
4.2.16	Síntese dos Compostos Organometálicos	51
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	53
5.1	CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES	53
5.1.1	Espectroscopia na Região do Infravermelho (IR)	53
5.1.2	Espectroscopia na Região do Ultravioleta e Visível (UV-Vis)	54
5.1.3	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (¹ H NMR)	57
5.1.4	Voltametria Cíclica (CV)	58
5.2	CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS ORGANOMETÁLICOS.....	61
5.2.1	Difratometria de Raios X	61
5.2.2	Espectroscopia na Região do Infravermelho (IR)	64
5.2.3	Análise Elementar de CHN.....	68
5.2.4	Espectroscopia na Região do UV-Vis.....	69
5.2.5	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (¹ H NMR)	72
5.2.6	Voltametria Cíclica (CV)	74
5.2.7	Espectrometria de Massas por Ionização por <i>Electrospray</i> (ESI-MS).....	76
5.3	ESTUDOS DE ESTABILIDADE DOS COMPOSTOS ORGANOMETÁLICOS	77
5.4	ESTUDOS DE FOTOLIBERAÇÃO DE MONÓXIDO DE CARBONO DOS COMPOSTOS ORGANOMETÁLICOS	81
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	92
7	PERSPECTIVAS.....	93
	REFERÊNCIAS.....	94
	APÊNDICES	101

1 INTRODUÇÃO

Sinalizadores celulares gasosos, também conhecidos como gasotransmissores, estão presentes em todo o sistema fisiológico. São exemplos de sinalizadores o óxido nítrico (NO), o sulfeto de hidrogênio (H₂S), o monóxido de carbono (CO) e a amônia (NH₃) (WANG, 2014; FOREST *et al.*, 2018).

A produção destes gases em meio celular e seu direcionamento à sítios específicos têm papel na sinalização celular (AHMAD *et al.*, 2020). Monóxido de carbono, em especial, é produzido de forma endógena na célula através da decomposição enzimática de grupos prostéticos heme, sendo capaz de regular funções celulares ao desencadear processos anti-inflamatórios, antiapoptóticos, antitumorais e propriedades vasorrelaxantes (MORITA *et al.*, 1997; KIM *et al.*, 2005).

A partir dessas descobertas, pesquisadores voltaram seu olhar ao uso de monóxido de carbono com a função de induzir a ativação de funções celulares em sistemas fisiológicos. Entretanto, o uso terapêutico de CO gasoso é extremamente arriscado, tendo em vista que a inalação do gás o direciona ao sangue, onde este se liga ao centro metálico de Fe(II) da hemoglobina e inibe sua função de transporte de oxigênio para todo o organismo (MOTTERLINI *et al.*, 2014; ROSE *et al.*, 2017).

Assim, foram desenvolvidas moléculas carreadoras de CO, capazes de liberar este gás somente a partir da ativação por um estímulo. Estas moléculas ficaram conhecidas como CORMs (do inglês, *Carbon Monoxide Releasing Molecules*). O estímulo mais comum e de maior aplicabilidade utilizado hoje no desenvolvimento de CORMs é a radiação eletromagnética, que permite um melhor controle e rastreamento das moléculas, uma vez que este estímulo é externo ao organismo (JIMENEZ *et al.*, 2018; PINTO *et al.*, 2020; RIMMER *et al.*, 2012).

CORMs ativadas com o uso de luz foram designadas como fotoCORMs. Estes carreadores foram majoritariamente desenvolvidos a partir de compostos organometálicos simples, como [Mn₂(CO)₁₀] (RIMMER *et al.*, 2012). Estes organometálicos em geral não apresentaram eficácia suficiente para sua aplicação em tratamentos terapêuticos, pois carecem de características importantes descritas abaixo.

Algumas características necessárias para que uma fotoCORM tenha aplicabilidade medicinal são: solubilidade em meio aquoso ou parcialmente aquoso, baixa toxicidade, fotoliberação de monóxido de carbono a partir de baixas energias, sendo preferencial o uso de

luz visível ou radiação no infravermelho próximo e rastreabilidade molecular através de propriedades luminescentes (PINTO *et al.*, 2020).

Diversos grupos de pesquisa direcionaram seus esforços na melhoria de uma ou algumas destas propriedades descritas anteriormente (ROSSIER *et al.*, 2020), porém ainda se carece de compostos que possuam bons resultados para todas estas propriedades simultaneamente.

Além disto, os mecanismos com os quais a fotoliberação ocorre em moléculas inorgânicas ainda carecem de estudos que os elucidem completamente. É necessário compreender completamente a influência que a substituição de ligantes na esfera de coordenação promove nos mecanismos de fotoliberação.

Tendo isso em vista, quatro compostos organometálicos foram sintetizados contendo ligantes derivados de *N*-(2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA), onde foi feita a variação dos substituintes doadores ou retiradores de elétrons no anel fenólico na posição *para* à hidroxila, a fim de avaliar a influência da mudança da densidade eletrônica dos ligantes nos mecanismos de fotoliberação de CO.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a influência de substituintes em ligantes derivados de HBPA na fotoliberação de monóxido de carbono em compostos organometálicos de manganês(I) .

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Sintetizar e caracterizar uma série de quatro ligantes derivados de HBPA, sendo estes: 2-(((piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenol, (HBPA), 4-bromo-2-(((piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenol (HBPABr), 4-metil-2-(((piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenol (HBPAMe), 4-metóxi-2-(((piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenol (HBPAOMe);

- ❖ Sintetizar e caracterizar uma série de quatro compostos organometálicos de manganês(I) contendo os ligantes derivados de HBPA supracitados;

- ❖ Estudar a estabilidade dos compostos em solução;

- ❖ Avaliar os efeitos dos diversos substituintes presentes no anel fenólico dos ligantes na fotoliberação de monóxido de carbono dos compostos organometálicos sintetizados.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A revisão bibliográfica foi particionada em cinco seções que abrangem a funcionalidade dos sinalizadores celulares gasosos nos sistemas fisiológicos, a química de compostos carbonílicos metálicos e o desenvolvimento e a modulação de moléculas liberadoras de monóxido de carbono.

3.1 GASOTRANSMISSORES E A SINALIZAÇÃO CELULAR

O funcionamento adequado do sistema fisiológico depende da comunicação celular. É através da transposição de sinais que diversas funções celulares são ativadas, como por exemplo, a expressão enzimática, processos apoptóticos, dentre outros. A sinalização celular pode ocorrer por meio de sinais elétricos ou por sinais químicos. Esta revisão tem enfoque na sinalização química, a qual ocorre pela interação entre um sinal e um receptor.

Gases produzidos nas células de forma endógena têm papel essencial na sinalização celular, uma vez que as células possuem receptores capazes de interagir com determinados gases, desencadeando uma série de eventos bioquímicos essenciais para a manutenção da vida (WANG, 2018)

O termo “gasotransmissor” foi proposto em 2002 por Wang, que o utilizou pela primeira vez para agrupar um conjunto de moléculas com atividade biológica, sendo estas o óxido nítrico (NO), o monóxido de carbono (CO) e o sulfeto de hidrogênio (H₂S) (SZABÓ *et al.*, 2007; MOTTERLINI *et al.*, 2007). Desde então, o termo passou por diversas reformulações e um conjunto de seis critérios foi estabelecido para determinar as características e papéis que um gasotransmissor devem possuir.

Estas moléculas podem estar na forma gasosa ou dissolvidas na circulação, fluidos intestinais, fluidos intracelulares, entre outros. É importante ressaltar que esses gases existem em equilíbrio com espécies não gasosas, mas que possuem papel essencial na reprodução de processos de sinalização celular, como por exemplo os polissulfetos, que existem em concentração muito maior no meio intracelular que H₂S e liberam o gasotransmissor de acordo com a demanda. (WANG, 2014).

Gasotransmissores também devem ser permeáveis por membranas celulares. Neurotransmissores dependem da conexão com receptores na membrana celular para alcançar as células alvo, enquanto moléculas gasosas polares são capazes de permear a membrana

celular, caracteristicamente lipídica, com facilidade através de difusão. Curiosamente, nenhuma molécula gasosa apolar (como O₂ ou H₂) é caracterizada como um gasotransmissor, pois a permeabilidade celular depende de mecanismos de facilitação de transporte do gás. (WANG, 2018; WANG, 2014)

Esses gases são endogenamente produzidos em células de mamíferos com substratos específicos e enzimas e são considerados mais do que produtos do metabolismo celular, pois sua expressão é regulada pela necessidade das funções consequentes da sinalização celular. (WANG, 2014; VERBEURE *et al.*, 2021).

Outro critério importante que caracteriza um gasotransmissor é a função exercida por estes gases em concentrações fisiológicas relevantes. A concentração de um determinado gás pode sofrer diversas alterações de acordo com uma série de fatores, como a diferença entre órgãos, células, fluidos como o sangue ou urina, além de macrofatores como idade e gênero (WANG, 2014; ALI *et al.*, 2021).

Para aplicações terapêuticas, é importante conhecer quais as concentrações desses gases no meio celular (HENDRIKS *et al.*, 2019). Porém, medir a concentração de uma espécie em uma célula pode ser complexo, uma vez que esses gases possuem equilíbrios com outras espécies no meio biológico e a realização das análises depende de uma interferência na homeostase celular, que por si só influencia na alteração da concentração das espécies, que possuem ainda alta volatilidade (WANG, 2018).

Uma característica de gasotransmissores é a capacidade de replicação de sua função através de aplicação exógena do gasotransmissor em questão *in vivo* ou *in vitro*. Com esta aplicação, a correlação entre causa e efeito do gás é mais facilmente mensurável, permitindo assim definir quais funções biológicas são desencadeadas pela interação do gás com seu respectivo receptor (BERRIDGE *et al.*, 2005).

Por fim, gasotransmissores estão associados com transmissão de sinais e possuem alvos celulares e moleculares específicos. Pode-se dizer que o maior papel dos gasotransmissores é a amplificação e entrega de uma variedade de sinais aos seus alvos, sendo estes micro e macromoléculas (RNA, DNA, proteínas etc.), regulando funções celulares de forma ordenada (WANG, 2014)

A terminologia para gasotransmissores ainda é fruto de diversas discussões, devido à ainda recente e em constante expansão da área de estudo. Além disso, a existência de moléculas que também possuem atividade biológica na homeostase celular, como o ácido cianídrico (HCN) porém carecem de alguns critérios supracitados, resulta em divergências da

definição do termo (PACKER *et al.*, 2021). O termo ainda tem sido disseminado para processos biológicos em procariontes e plantas, o que força uma reformulação da definição de um gasotransmissor.

O interesse no entendimento das funções celulares desencadeadas por gasotransmissores está nas possíveis aplicações terapêuticas dos gases através de fontes exógenas. Esta revisão bibliográfica tem enfoque no papel do monóxido de carbono como gasotransmissor e suas aplicações terapêuticas.

3.2 PRODUÇÃO ENDÓGENA DE MONÓXIDO DE CARBONO E POTENCIAIS BENEFÍCIOS TERAPÊUTICOS

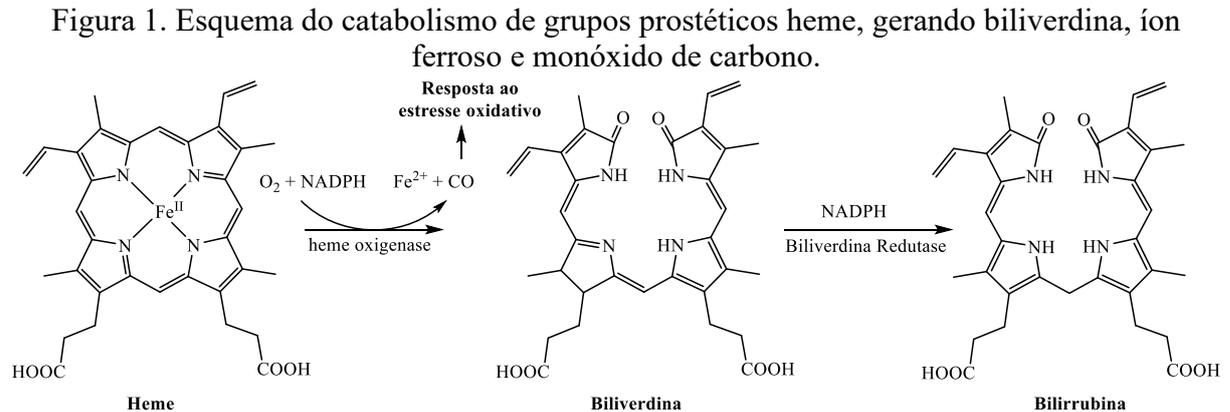
Monóxido de carbono é um gás incolor, inodoro e de alta toxicidade. A intoxicação por monóxido de carbono se encontra entre as mais frequentes causas toxicológicas de mortalidade (ROSE *et al.*, 2017). O gás é produzido a partir da combustão incompleta de matéria orgânica, sendo sua inalação mais comum a partir de incêndios e do tabagismo. Alguns sintomas resultantes da intoxicação são dores de cabeça, tontura, vômitos, dores no peito, dentre outras (KIM *et al.*, 2006, STUCKI *et al.*, 2020).

Concentrações elevadas de monóxido de carbono no organismo causam hipóxia, onde há falta da oxigenação necessária nos tecidos. Tal fato se deve a ligação competitiva com os sítios de ligação de oxigênio na hemoglobina em eritrócitos, que são responsáveis pelo transporte de oxigênio até os tecidos. Além disso, concentrações elevadas de monóxido de carbono afetam as cadeias respiratórias mitocondriais inibindo a enzima Citocromo C oxidase, resultando na diminuição da síntese de ATP e uma elevada produção da espécie superóxido e outras espécies reativas de oxigênio (ROS), causando então estresse oxidativo (STUCKI *et al.*, 2020; LEVITT *et al.*, 2015).

Apesar da conhecida toxicidade do monóxido de carbono, sua presença no sangue humano e animal é conhecida desde o século XIX. Desde então, proposições sobre a produção endógena de monóxido de carbono foram realizadas e até mesmo detectadas, porém o entendimento da origem do gás só se consolidou décadas mais tarde (COBURN *et al.*, 1963).

Monóxido de carbono é gerado endogenamente em células no catabolismo de grupos prostéticos heme, como o presente na hemoglobina. A degradação do grupo heme é catalisada pela enzima heme oxigenase 1 (HO-1). A enzima HO-1 promove a oxidação do grupo heme utilizando uma molécula de oxigênio e uma molécula de fosfato de dinucleotídeo de

nicotinamida e adenina (NADPH), gerando quantidades equimolares de biliverdina, íon ferroso e monóxido de carbono (Figura 1). A biliverdina então é reduzida a bilirrubina utilizando uma segunda molécula de NADPH e a enzima biliverdina redutase (KIM *et al.*, 2006; LEVITT *et al.*, 2015).



Fonte: Adaptado de Stucki *et al.* (2020).

A expressão de HO-1 é altamente amplificada frente à estresse oxidativo ou eletrofílico promovido por radiação ultravioleta, ROS, medicamentos, alguns metais de transição, entre outros. Apesar disto, o papel de HO-1 na ação antioxidante e na defesa contra eletrófilos ainda não é bem compreendido, uma vez que ainda é motivo de debate o mecanismo com os quais HO-1 promove proteção celular contra estresse oxidativo.

A bilirrubina é capaz de reagir com ROS, reduzindo os níveis destas espécies no meio celular. Todavia, o íon ferroso, também um dos produtos da atividade de HO-1, é um pró-oxidante quando livre no meio biológico. Com isto, a expressão de ferritina é diretamente correlacionada com a expressão de HO-1, pois a ferritina é capaz de capturar os íons livres de ferro e impedir que os produtos da degradação do grupo heme resultem em maiores níveis de estresse oxidativo (STUCKI *et al.*, 2020).

A degradação do grupo prostético heme é a fonte majoritária da produção endógena de monóxido de carbono. A princípio, CO era considerado apenas um produto do catabolismo do grupo heme sem funções biológicas. Foi com a descoberta da atividade associada com sinalização molecular promovida por CO que este gás ganhou interesse da comunidade científica sobre a exploração de suas aplicações terapêuticas.

Os mecanismos de controle dos níveis celulares de CO ainda são pouco conhecidos e ainda é questionado se estes níveis produzidos pela degradação dos grupos heme são

suficientes para uma sinalização celular adequada. HO-1, que é comumente expressada no retículo endoplasmático, foi encontrada também nas cavéolas, núcleo e mitocôndria durante processos de estresse celular, indicando que sua expressão é aumentada frente ao estresse, com o propósito de aumentar também os níveis de concentração de CO (FIGUEIREDO-PEREIRA *et al.*, 2020; KIM *et al.*, 2018);

Na mitocôndria, o alvo principal do monóxido de carbono é a enzima citocromo C oxidase. Esse gás é capaz de inibir a atividade enzimática, afetando as cadeias de transporte de elétrons e consequente a respiração mitocondrial. Estudos em ratos e humanos confirmaram a influência negativa de altas dosagens de CO no meio mitocondrial (FIGUEIREDO-PEREIRA *et al.*, 2020).

Todavia, baixas concentrações de CO no meio mitocondrial facilitaram o processo de mitofagia e redução da concentração de ROS. Isso indica que HO-1 e a molécula de CO também estão associados com mecanismos de regulação da saúde celular frente a estressores exógenos (STUCKI *et al.*, 2020).

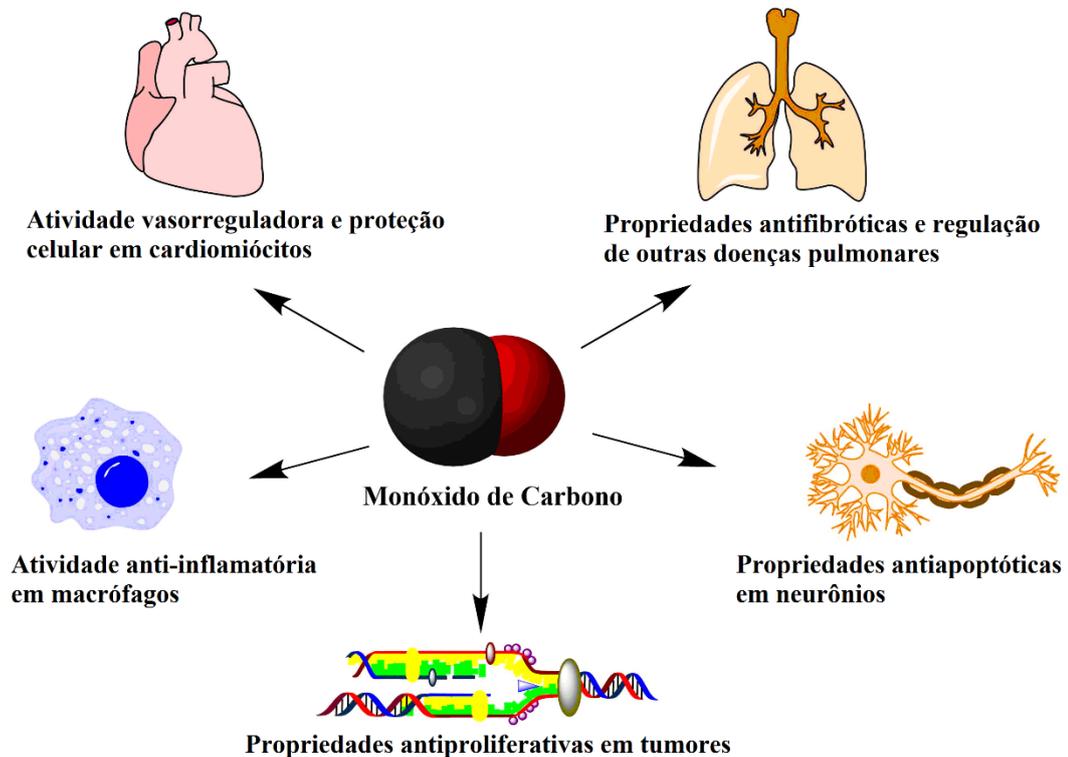
Monóxido de carbono também foi indicado como um regulador da atividade de canais de iônicos na membrana celular. A regulação dos canais iônicos está associada com várias funções biológicas, como vasodilatação e relaxação muscular através da regulação dos canais iônicos de potássio dependentes de cálcio, assim como também está associada com processos de neurotransmissão através do receptor P2X2 na membrana celular. Efeitos antiapoptóticos em neurônios também foram observados através da inibição de canais Kv2.1 e a regulação negativa de canais do tipo L na membrana celular também foram associadas com a proteção contra necroses isquêmicas em cardiomiócitos (DALLAS *et al.*, 2011).

CO também demonstrou atividade anti-inflamatória em macrófagos em testes *in vitro*, com o uso de baixas concentrações através da diminuição da concentração de citosinas pró-inflamatórias e aumento da concentração de citosinas anti-inflamatórias (KIM *et al.*, 2006, STUCKI *et al.*, 2020). Além disso, CO ainda é capaz de regular processos de proliferação celular. Em fibroblastos pulmonares, CO exerceu atividade antifibrótica e antiproliferativa através do aumento dos níveis de p21^{Waf1/Cip1}, interrompendo a progressão do ciclo celular.

Mecanismos semelhantes de atividade antiproliferativa são encontrados também em células musculares lisas vasculares e células endoteliais. Estudos indicaram que o CO é capaz de impedir o crescimento de tumores. Estes efeitos observados demonstram o potencial terapêutico de CO em doenças onde ocorre a proliferação celular aberrante e/ou remodelação de tecidos, como lesões vasculares, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar e câncer (KIM *et*

al., 2006). A Figura 2 apresenta um resumo de algumas das atividades de regulação da homeostase celular mediadas pela sinalização por monóxido de carbono.

Figura 2. Principais respostas biológicas da sinalização molecular mediada por monóxido de carbono.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Devido ao grande potencial terapêutico do monóxido de carbono, uma série de estudos visou a aplicabilidade da inalação de monóxido de carbono como um potencial tratamento terapêutico para doenças respiratórias e cardiovasculares (AHLSTROM *et al.*, 2009; TSUI *et al.*, 2007; DUBUIS *et al.*, 2005)

Em um estudo de testes clínicos preliminares, a aplicação de 500 ppm de CO por uma hora não resultou em atividade anti-inflamatória, nem gerou efeitos adversos pela sua inalação. Em outro estudo, pacientes com doença obstrutiva pulmonar crônica foram submetidos a inalação de 100-125 ppm de monóxido de carbono ao longo de duas horas, durante quatro dias, ao qual não tiveram efeitos adversos da inalação, apenas obtiveram uma redução de eosinófilos no escarro (RYTER *et al.*, 2018).

A aplicabilidade do tratamento com monóxido de carbono via inalação é ainda motivo de debate, visto que, apesar de respostas positivas terem sido encontradas, como no

estudo clínico supracitado, os níveis de segurança do procedimento ainda não são completamente definidos. Além disto, alguns dos mecanismos de sinalização celular via monóxido de carbono não geraram resposta via inalação, o que direcionou a exploração de meios alternativos de carrear CO até o meio intracelular através de uma resposta farmacológica.

Compostos carbonílicos metálicos ganharam grande destaque para este propósito, visto que o desenvolvimento de estímulos que liberassem monóxido de carbono permitiria um direcionamento a tipos celulares específicos e a efetividade da internalização de monóxido de carbono fosse melhorada.

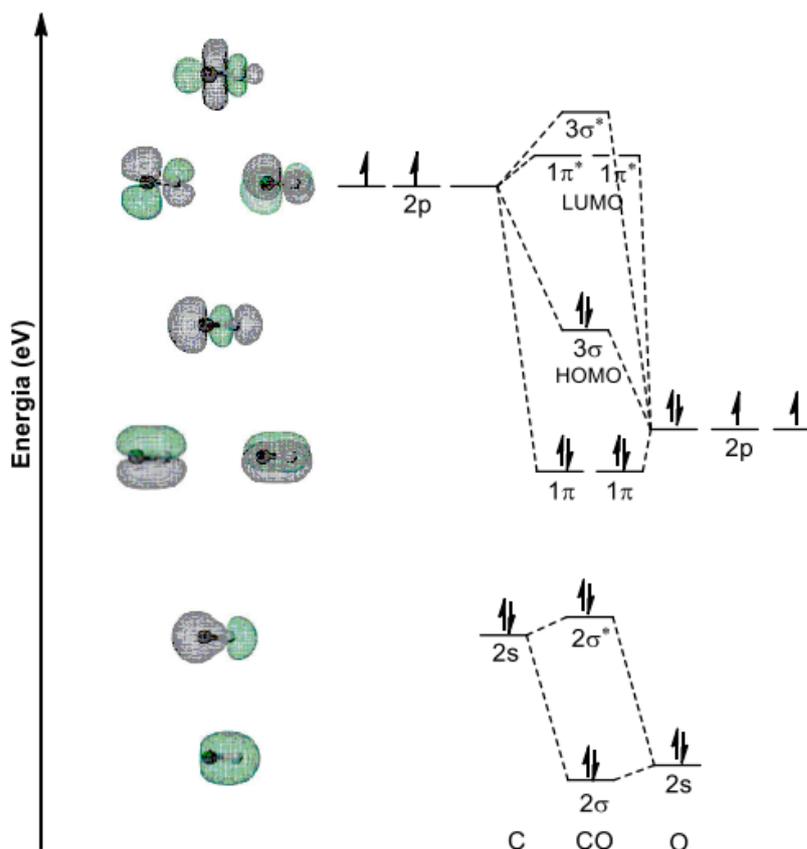
3.3 METAIS DE TRANSIÇÃO E O LIGANTE CARBONIL

A molécula de monóxido de carbono é formada pelo compartilhamento de três pares de elétrons presentes nos orbitais s e p. De acordo com a Teoria de Ligação de Valência (VBT), esperava-se que monóxido de carbono formasse compostos de coordenação através da formação de uma ligação química entre o átomo de oxigênio e o metal, visto que oxigênio é mais eletronegativo que carbono (MIESSLER *et al.*, 2014).

O comportamento de CO como ligante só pode ser descrito de maneira adequada pela Teoria do Orbital Molecular (MOT), onde os orbitais atômicos de mesma simetria e energias semelhantes se sobrepõem, gerando assim orbitais moleculares. Quando orbitais moleculares são formados, os níveis energéticos que os elétrons ocupam são diferentes dos encontrados nos orbitais atômicos, uma vez que as nuvens de densidade de probabilidade dos elétrons são também modificadas (MIESSLER *et al.*, 2014; ATKINS *et al.*, 2011).

Os orbitais moleculares, em moléculas heteronucleares diatômicas têm grande semelhança com os orbitais formados em moléculas homonucleares diatômicas, porém é observável na Figura 3 que o átomo de maior eletronegatividade (neste caso o oxigênio) possui seus orbitais atômicos em menores níveis de energia do que os orbitais atômicos do carbono.

Figura 3. Diagrama de orbitais moleculares de CO com enfoque nos elétrons da camada de valência.



Fonte: Adaptado de Miessler *et al.* (2014).

No diagrama apresentado acima, é possível observar que os orbitais 1π possuem um menor nível energético menor que o orbital 3σ . Isto é consequência da interação entre o orbital $2p_z$ do oxigênio com os orbitais $2s$ e $2p$ do carbono.

O par de elétrons presente no orbital 3σ é o que mais se aproxima do par de elétrons encontrado sobre o carbono na representação da estrutura de Lewis de CO. Porém, como é possível observar no diagrama, o par de elétrons se encontra deslocalizado sobre ambos os átomos, uma vez que seu nível energético é próximo dos níveis $2p$ tanto do oxigênio quanto do carbono.

Ao desconsiderar a MOT para explicar o comportamento de CO como ligante, espera-se que a formação de um composto carbonílico metálico se dê através do oxigênio (M-OC). Porém, ao observar as representações dos orbitais moleculares é possível identificar que no orbital 3σ há um grande lobo concentrado no átomo de carbono, e conseqüentemente maior densidade eletrônica (MIESSLER *et al.*, 2014).

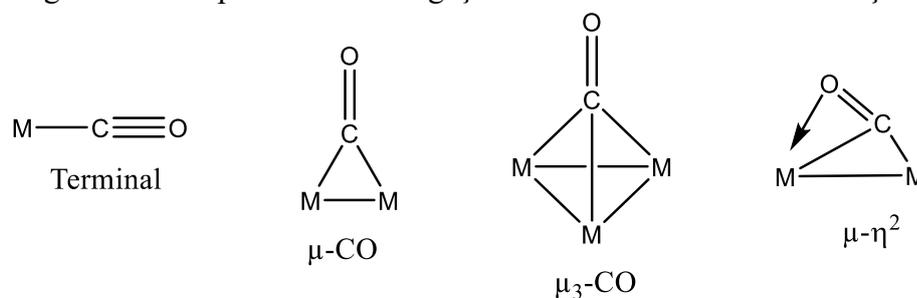
O orbital 3σ é o orbital ocupado de maior energia da molécula (HOMO) e o menos estável entre os orbitais ocupados. Sendo assim, trata-se do orbital responsável pela reatividade nucleofílica da molécula. Além disto, o orbital vazio de menor energia da molécula (LUMO) também possui os maiores lobos sobre o átomo de carbono, facilitando assim que metais com alta densidade eletrônica interajam com estes orbitais, formando compostos organometálicos do tipo M-CO.

Em termos de retrodoação, o monóxido de carbono é um ligante do tipo σ -doador e fortemente π -acceptor, formando então compostos estáveis com centros metálicos com baixos estados de oxidação.

CO apresenta ainda grande versatilidade na gama de metais com os quais é capaz de formar compostos carbonílicos metálicos, pois além de atuar como um ligante caracteristicamente π -acceptor, também pode se ligar em ponte formando compostos binucleares ou trinucleares. Além disto, pode apresentar ainda caráter π -doador através do oxigênio quando ligado em ponte (MIESSLER *et al.*, 2014).

A Figura 4 apresenta os modos mais comuns de ligação de monóxido de carbono com centros metálicos.

Figura 4. Principais modos de ligação de CO com metais de transição.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

As características supracitadas de ligante carbonil em centros metálicos realçam o interesse do uso de compostos carbonílicos metálicos no carregamento de CO em sistemas biológicos. Estes compostos seriam capazes então de manter o gasotransmissor coordenado, impedindo sua atividade citotóxica até que os compostos fossem internalizados no meio celular e a partir disto, estímulos resultassem na labilização de CO da esfera de coordenação, resultando em sua atividade biológica.

3.4 FORMAS DE ESTÍMULO DE LIBERAÇÃO DE CO E O FUNCIONAMENTO DAS FOTOCORMS

O conceito de seletividade tem ganhado cada vez mais força no desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de doenças de forma específica. A seletividade está associada com a habilidade de um medicamento em atingir uma população em particular, como proteínas, genes, células, entre outros (MENCHER *et al.*, 2005). Medicamentos não-seletivos tendem a atacar diferentes populações, o que pode resultar em efeitos colaterais provenientes dos tratamentos farmacológicos.

O carreamento de compostos terapêuticos com controles espaciais e temporais é capaz de minimizar os efeitos colaterais provenientes das vias de administração medicamentosas convencionais. Uma proposta atraente para o controle do carreamento é a utilização de um estímulo externo ao sistema fisiológico que promoveria a liberação do composto terapêutico com maior controle de sua dosagem e seria capaz de regular a liberação em locais específicos de interesse terapêutico (PINTO *et al.*, 2020).

Tendo em vista o interesse no desenvolvimento de moléculas capazes de liberar monóxido de carbono, uma série de compostos carbonílicos metálicos tem sido desenvolvida e testada para esta aplicação. Compostos capazes de liberar CO através de um estímulo foram classificadas como CORMs (do inglês, *Carbon Monoxide Releasing Molecules*) (RIMMER *et al.*, 2010).

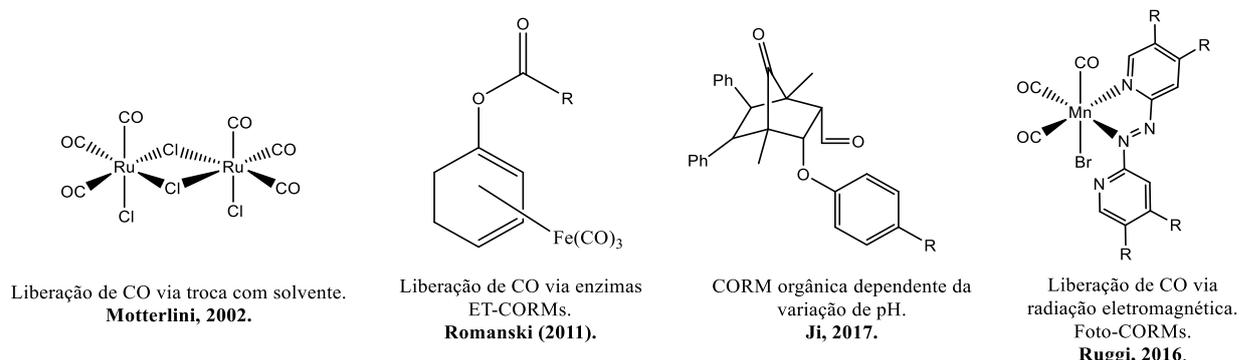
Motterlini e colaboradores (2002) quantificaram a liberação de CO do composto $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_2]_2$, quando solubilizado em dimetilsulfóxido. Com o auxílio de um espectrofotômetro, foram capazes de observar a liberação de monóxido de carbono através da troca dos ligantes pelo solvente. Este estímulo caracteriza então uma CORM estimulada pelo solvente.

Outros estímulos, mais sofisticados, também foram desenvolvidos, como a liberação de CO ativada por enzimas (ET-CORMs). Romanski e colaboradores (2012) desenvolveram uma série de complexos η^4 -aciloxiciclohexadieno- $\text{Fe}(\text{CO})_3$. Esta classe de compostos possui estabilidade em meio biológico, porém sua decomposição é promovida por enzimas do tipo esterase, gerando então complexos enólicos lábeis capazes de liberar monóxido de carbono.

CORMs orgânicas também ganharam interesse, na busca de se promover um tratamento terapêutico livre de metais. Alguns estímulos utilizados em CORMs orgânicas foram a sensibilidade destas moléculas ao pH (JI *et al.*, 2007).

Apesar da grande variedade de estímulos possíveis para a liberação terapêutica de CO (Figura 5), o principal é a luz. O uso de radiação eletromagnética é um estímulo não invasivo, de fácil controle e modulação de regiões de interesse do sistema fisiológico. Esta classe de compostos capaz de liberar CO através da interação com a luz é denominada fotoCORM.

Figura 5. Principais estímulos de fotoliberação de CO e alguns exemplos de compostos exercentes da atividade descrita.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A alta capacidade de modulação da fotoliberação de CO é o que proporciona grande interesse no desenvolvimento de novas fotoCORMs. O uso de tratamentos fototerápicos é fortemente difundido para uma série de tratamentos terapêuticos. Apesar disto, a modulação da energia da radiação eletromagnética necessária para a fotoliberação é o maior empecilho e desafio encontrado para o desenvolvimento destes compostos (GONZALEZ *et al.*, 2012).

Diferentes tipos de radiação eletromagnética possuem diferentes permeabilidades no sistema fisiológico. Radiação ultravioleta é capaz de permear até 0,1 mm do tecido epidérmico. A radiação eletromagnética na região do espectro visível consegue atingir até cerca de 3,5 centímetros abaixo da superfície da pele humana e a radiação na região do infravermelho próximo (NIR) consegue permear até 10 centímetros através dos tecidos (PINTO *et al.*, 2020).

Devido a isto, é de grande interesse que novas fotoCORMs desenvolvidas sejam ativadas por radiações eletromagnéticas menos energéticas, aumentando a sua permeabilidade pelos tecidos fisiológicos e minimizando os riscos provenientes da exposição a radiações de alta energia. As modulações que vem sendo exploradas em novas fotoCORMs são discutidas na Seção 3.5.

Para compreender que tipos de alterações podem ser realizadas para o desenvolvimento de fotoCORMs mais eficientes, é necessário antes compreender como a radiação eletromagnética é capaz de induzir a liberação de monóxido de carbono. Em metais com baixos estados de oxidação, a ligação M-C é uma ligação do tipo σ , onde ocorre uma sobreposição de orbitais d do centro metálico com os orbitais moleculares de CO.

Além da ligação σ , uma retroligação π ocorre, diminuindo o excesso de densidade eletrônica sobre o metal devido a ligação σ . Na retroligação, orbitais d de simetria adequada interagem com os orbitais $p\pi^*$ de CO. Devido a retroligação, o caráter de ligação simples de M-C ganha caráter de ligação dupla e o caráter de ligação tripla de C-O é enfraquecido à também caráter de dupla (MIESSLER *et al.*, 2014).

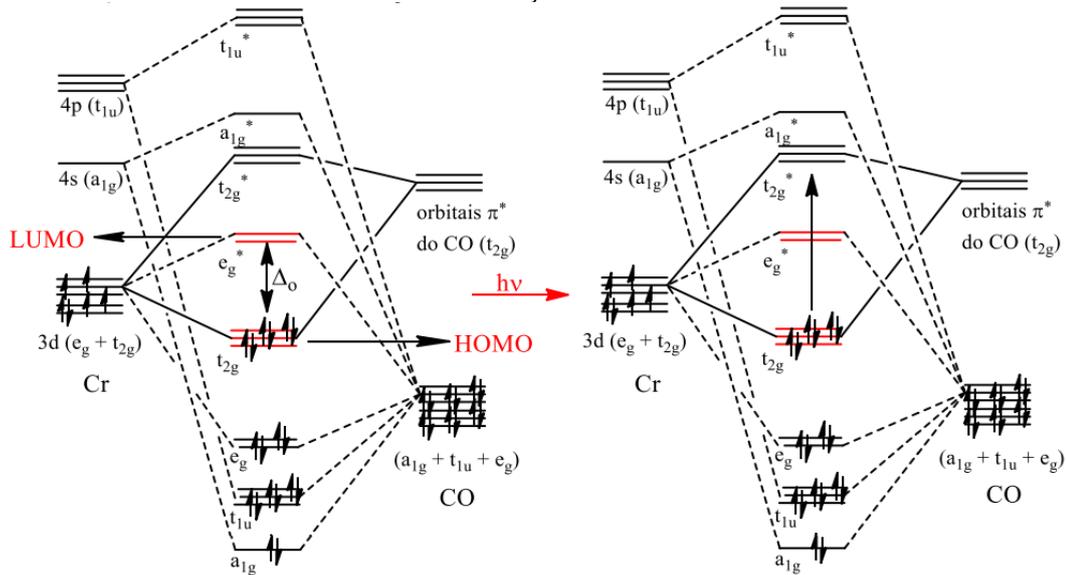
As fotoCORMs, assim como todos os outros estímulos em compostos contendo metais, promovem a liberação de monóxido de carbono devido ao enfraquecimento da retroligação π . Este enfraquecimento das ligações π nas fotoCORMs depende da energia da transição eletrônica de transferência de carga metal-ligante (MLCT).

Durante a irradiação eletromagnética no comprimento de onda da MLCT, os elétrons do orbital não-ligante t_{2g} do metal são excitados ao orbital t_{2g}^* , sendo este um orbital antiligante, que resulta em um enfraquecimento da retroligação π nestes compostos, o que facilita a labilização das moléculas de CO.

O diagrama de orbitais moleculares para o composto $[\text{Cr}(\text{CO})_6]$ é apresentado na Figura 6. Na figura é descrito o processo de foto-excitação dos elétrons do HOMO para os orbitais de fronteira antiligantes. O diagrama da Figura 6 pode ser analogamente extrapolado para a molécula $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$.

As alterações no diagrama provenientes da substituição do centro metálico e de uma das moléculas de CO por um ligante bromo resultam em orbitais moleculares onde o HOMO é energeticamente mais próximo dos orbitais provenientes do ligante e o LUMO mais próximo dos orbitais do metal. A substituição dos ligantes em $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$ por ligantes que diminuam a energia dos orbitais antiligantes promoveria então uma MLCT menos energética, e conseqüentemente em comprimentos de onda maiores (AMORIM, 2020).

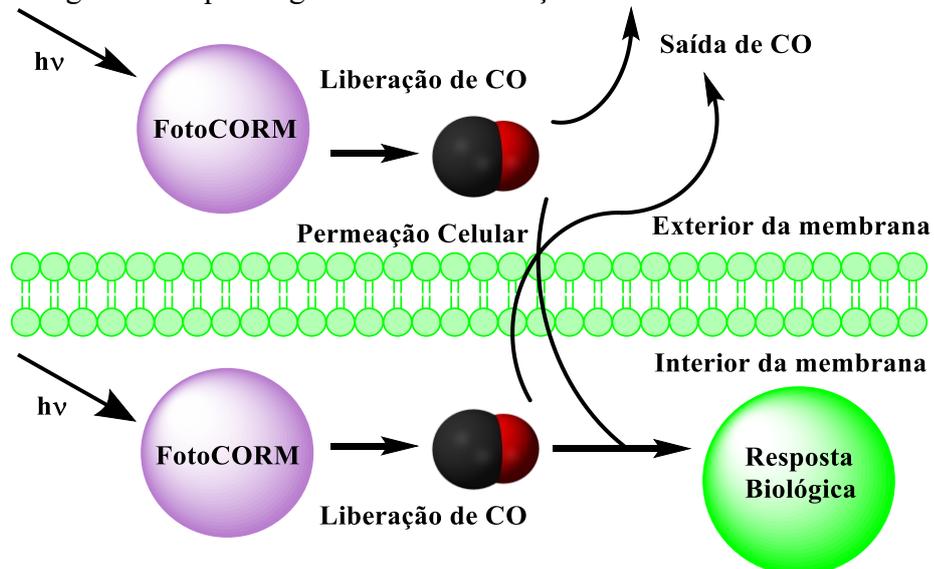
Figura 6. Diagrama de Orbitais Moleculares do $[\text{Cr}(\text{CO})_6]$, identificando os orbitais envolvidos na transição eletrônica MLCT.



Fonte: Weiss (2020).

Modulações nos ligantes e metais que compõem as fotoCORMs promovem alterações eletrônicas e estruturais nestes compostos, o que pode influenciar na atividade biológica das fotoCORMs. A internalização celular dos compostos deve ser levada em consideração no desenvolvimento de fotoCORMs com aplicabilidade terapêutica, pois os compostos devem ser capazes de transpor a membrana celular para que a fotoliberação de CO seja mais eficiente na entrega do gasotransmissor (Figura 7) (PINTO *et al.*, 2020).

Figura 7. Esquema geral da internalização celular das fotoCORMs.



Fonte: Adaptado de Pinto *et al.* (2020).

As fotoCORMs, assim como a maioria dos fármacos, atingem um equilíbrio de espécies intra e extracelulares (JIMENEZ *et al.*, 2019). Durante a irradiação eletromagnética, a liberação de CO extracelular não é desejada, uma vez que o monóxido de carbono livre pode permear a célula e gerar uma resposta biológica ou escapar do meio e ser eliminado do sistema fisiológico.

É de extrema importância também na modulação de novas fotoCORMs que os ligantes contribuam para uma melhor interação biológica dos compostos. A Seção 3.5 traz os principais exemplos de fotoCORMs desenvolvidas e as modulações que contribuíram para uma melhora dos atributos desta classe de compostos, para que estes atuem como fármacos eficientes.

3.5 MODULAÇÕES NO DESIGN DAS FOTOCORMS PARA A LIBERAÇÃO DE CO

O uso de radiação eletromagnética na liberação de monóxido de carbono teve início empregando-se compostos organometálicos binários: $[\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}]$ (CORM-1) e $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ (Figura 8). Estas moléculas foram capazes de liberar CO após a irradiação com luz ultravioleta por cerca de uma hora. $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ ainda resultou na precipitação de um sólido verde durante o processo de irradiação, o que levou os autores a abandonarem os estudos sequenciais com esta molécula. As propriedades vasorregulatórias de CORM-1 foram investigadas, onde a vasoconstrição miocárdica foi amenizada pela CORM em proporções semelhantes ao mesmo efeito produzido por CO produzido por HO-1. Apesar disto, estes compostos apresentam solubilidade mínima em água e necessitam de alta energia, além de um alto tempo de irradiação para a liberação (MOTTERLINI *et al.*, 2002)

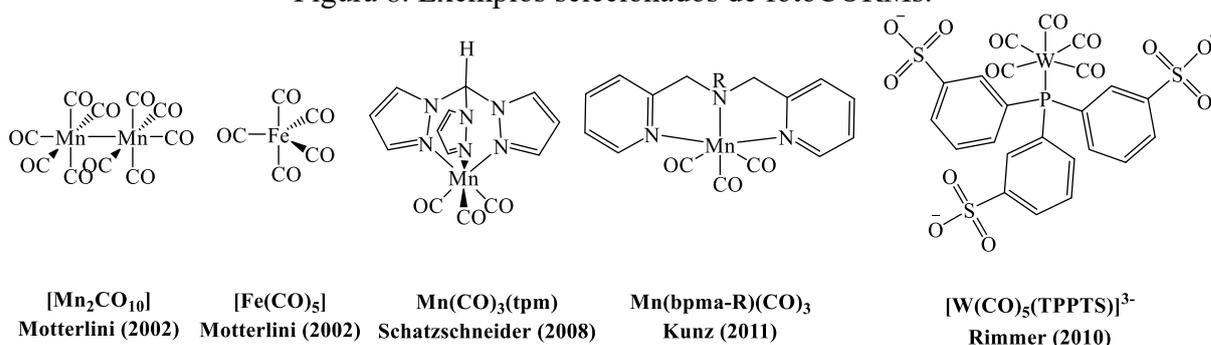
Mais tarde, Schatzschneider e colaboradores (2008) sintetizaram um composto de manganês(I) contendo o ligante tridentado tris(pirazolil)metano e três moléculas de CO (Figura 8). Estudos cinéticos posteriores deste composto indicaram que apenas um CO era liberado na primeira etapa do mecanismo fotoquímico do composto, enquanto outro CO era liberado em processos oxidativos consequentes. Esta molécula apresentou atividade citotóxica frente a células cancerígenas de cólon humano HT29 em estudos *in vitro*. Nenhuma atividade citotóxica foi detectada na ausência de luz.

Ligantes derivados de bis(piridilmetil)metilamina (bpma) foram extensamente explorados (Figura 8). Destes, um derivado contendo um substituinte hidroxietil ligado ao nitrogênio central foi capaz de liberar três equivalentes de monóxido de carbono. Além disto,

este composto foi também incorporado na estrutura polimérica de 2-hidroxipropil metaacrilamida. A fixação desta fotoCORM em uma estrutura polimérica promoveu o interesse no acoplamento de compostos organometálicos em estruturas macromoleculares que pudessem permitir melhor absorção fisiológica destes compostos, bem como influenciar em sua solubilidade. Esta alternativa tem ganhado cada vez mais espaço no desenvolvimento de novas fotoCORMs, visto que um número considerável destes compostos apresenta baixa solubilidade em meio aquoso e até mesmo instabilidade em meio coordenante, como é o meio fisiológico (KUNZ *et al.*, 2011).

Rimmer e colaboradores (2010) introduziram o termo “fotoCORM” em 2010 ao investigarem as propriedades fotolíticas de um composto organometálico de tungstênio contendo o ligante tris(sulfonatofenil)fosfina na esfera de coordenação deste metal (Figura 8). O comprimento de onda necessário para a fotoliberação de CO deste composto foi de 313 nm. Neste trabalho, os autores realizaram os estudos de fotólise sob atmosfera de CO (1 atm) e em solução tampão à pH 7,4. Devido a atmosfera de CO, o fotoproduto da liberação de CO foi regenerado ao composto inicial após 24 horas. Com isto, os autores propuseram que durante a fotólise ocorre a liberação de uma das moléculas de monóxido de carbono, substituída por uma água do meio, com ausência da oxidação do centro metálico.

Figura 8. Exemplos selecionados de fotoCORMs.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Todos os compostos apresentados até o momento ainda necessitavam de irradiações em comprimentos de onda menores que 400 nm, ou seja, só são ativados por luz ultravioleta. Além disto, a solubilidade dos compostos ainda é um problema, visto que a grande maioria das fotoCORMs possui centros metálicos com baixos estados de oxidação, que podem ser facilmente oxidados em ambientes coordenantes.

As modificações necessárias para a síntese de uma fotoCORM de alta aplicabilidade englobam alterações em todo o arquétipo da estrutura molecular e eletrônica dos compostos. Essas modificações podem ser alcançadas através de substituições do centro metálico, dos ligantes da esfera de coordenação e da funcionalização destas moléculas em macroestruturas.

Alterações nestes três pontos podem influenciar diretamente na solubilidade do composto, na faixa de energia na qual ocorre a fotoliberação, na rastreabilidade molecular, na internalização celular, na estabilidade em meio fisiológico e diversos outros fatores.

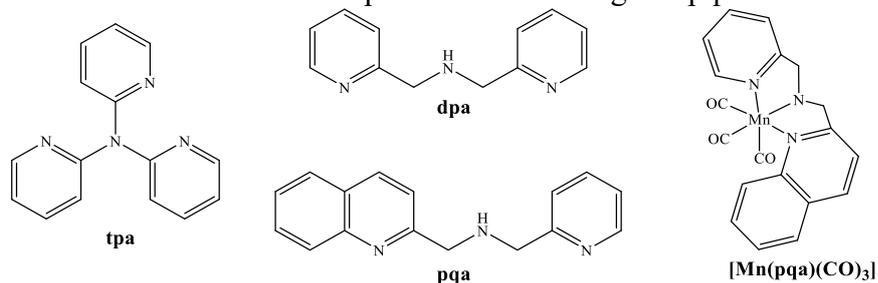
Dos pontos supracitados, o ponto mais explorado ainda é a faixa de energia na qual ocorre a fotoliberação. Como já descrito, a fotoliberação ocorre através da excitação dos elétrons no comprimento de onda da MLCT, das fotoCORMs contendo metais. Desta forma, englobar diferentes ligantes na esfera de coordenação que retirem a densidade eletrônica do centro metálico com maior eficácia resultaria em um enfraquecimento da retroligação π com as carbonilas, labilizando as moléculas de CO e reduzindo a energia da MLCT (CHAKRABORTY *et al.*, 2014).

Chakraborty e colaboradores (2014) investigaram três compostos carbonílicos contendo ligantes piridínicos (Figura 9), $[\text{Mn}(\text{tpa})(\text{CO})_3]\text{ClO}_4$ (tpa=tris(piridil)amina), $[\text{Mn}(\text{dpa})(\text{CO})_3]\text{Br}$, (dpa= N,N'-bis(2-piridilmetil)amina) e $[\text{Mn}(\text{pqa})(\text{CO})_3]\text{ClO}_4$ (pqa= 2-piridilmetil(2-quinolilmetil)amina). Os comprimentos de onda máximos da MLCT para cada um destes compostos foram 330, 350 e 360 nm, respectivamente.

Este estudo indicou que o aumento no número de piridinas da estrutura desloca a MLCT para maior energia. Apesar disto, a MLCT do composto contendo dpa possui menor coeficiente de absorção que o complexo contendo tpa. O terceiro composto possui anéis aromáticos conjugados e resultou no maior deslocamento da MLCT para menor energia e em aumento do coeficiente de absorção.

Estas proposições estão de acordo com o que é observado para outras séries de compostos, indicando que o aumento da aromaticidade, e conseqüentemente da acidez do ligante, resulta no deslocamento da MLCT para menores energias.

Figura 9. Ligantes piridínicos empregados na primeira geração de fotoCORMs e estrutura catiônica do composto contendo o ligante pqa.



Fonte: Adaptado de Chakraborty *et al* (2014).

Jimenez e colaboradores (2018) estudaram a inserção da luminescência para as estruturas das fotoCORMs. Esta propriedade é de grande interesse atualmente, visto que a rastreabilidade destes compostos em meio fisiológico permitiria melhores estudos sobre os sítios nos quais estes compostos interagem e sobre a distribuição do composto no organismo em possíveis aplicações terapêuticas.

Os autores sintetizaram um composto de manganês(I) tricarbônico contendo 1,10-fenantrolina como ligante de caráter π -aceptor e dansilimidazol (Imdansyl), como ligante auxiliar, de caráter π -doador. Diferentemente de muitas fotoCORMs, a substituição de um ligante bromo por um outro ligante auxiliar de caráter π -doador pode influenciar na estabilidade do composto em meio coordenante, uma vez que bromo é facilmente labilizado nestas condições. Entende-se que o bromo tem contribuição direta na energia da MLCT, então sua troca por outra molécula de menor caráter doador tende a deslocar a MLCT para maiores energias.

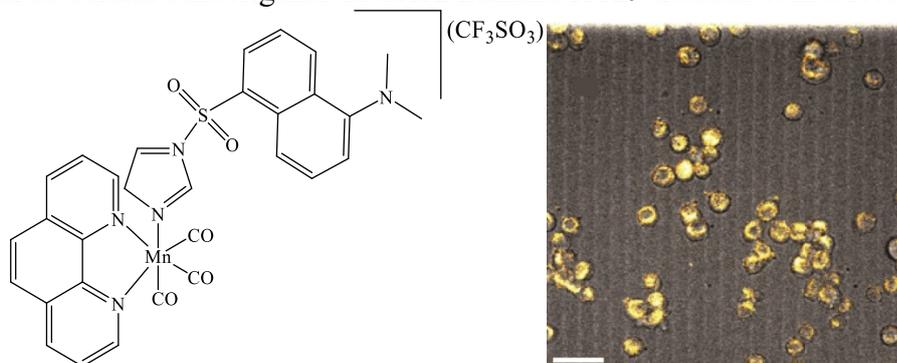
Todavia, a substituição por ligantes que tenham um caráter doador tão adequado quanto o bromo, pode ser desafiadora. Desta forma, é de interesse que sejam desenvolvidas fotoCORMs contendo ligantes de alto caráter aceptor, em conjunto com ligantes auxiliares de caráter doador que possam proporcionar outros atributos às fotoCORMs, como solubilidade e luminescência (WRIGHT *et al.*, 2016).

O comprimento de onda máximo da absorção da banda MLCT para o composto sintetizado por Jimenez (2018) foi de 370 nm. O ligante dansilimidazol possui alta luminescência, que permite que análises de microscopia de fluorescência possam ser realizadas diretamente com os compostos, em testes *in vitro*. O composto [Mn(phen)(Imdansil)](CF₃SO₃) foi testado frente a células cancerígenas de cólon humano HT29, resultando em uma inibição de 47% das células com 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ do composto durante 1 hora, sob irradiação de luz visível (460 nm).

A luminescência de fotoCORMs pode ainda permitir que os compostos sejam rastreáveis no meio intracelular, permitindo a visualização de qual o direcionamento dos compostos após a internalização celular. Caracteristicamente, a fluorescência é influenciada pela complexação com centros metálicos, sendo amenizada. Em diversos mecanismos de fotólise destes compostos, o ligante é também liberado da esfera de coordenação, juntamente com as moléculas de CO.

Com este tipo de mecanismo, a fluorescência de uma determinada amostra é aumentada frente ao aumento das concentrações de ligantes livres, o que pode ser explorado como uma espécie de sonda fluorescente que determina o fim dos processos de fotoliberação.

Figura 10. Estrutura de $[\text{Mn}(\text{phen})(\text{Imdansil})](\text{CF}_3\text{SO}_3)$ e microscopia de fluorescência confocal de células cancerígenas de cólon humano HT29 tratadas com a fotoCORM.



Fonte: Adaptado de Jimenez *et al.* (2018).

Tendo em vista que a solubilidade em meio aquoso do composto é também essencial para uma aplicação terapêutica, alguns grupos de pesquisa focaram seus esforços no desenvolvimento de fotoCORMs solúveis em água (JOHNSON *et al.*, 2007; CHAKRABORTY *et al.*, 2017; WEISS *et al.*, 2019).

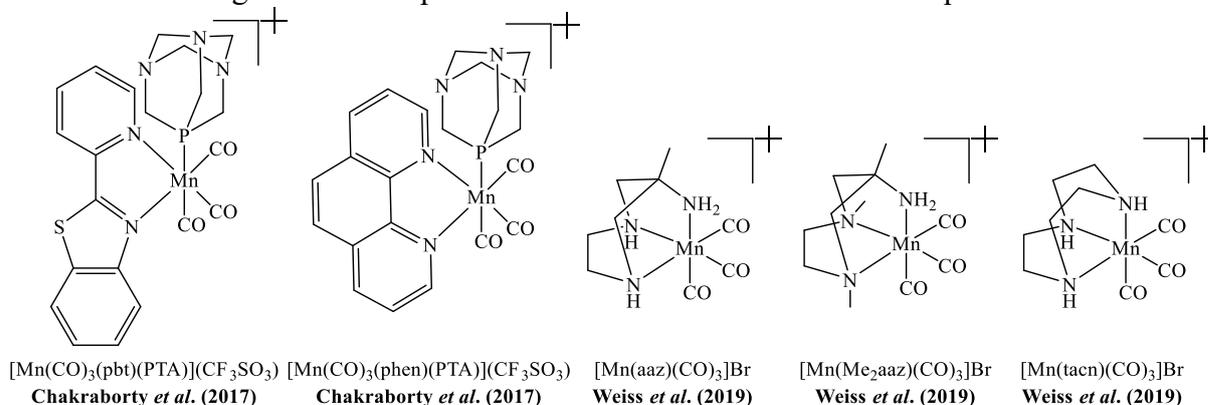
Chakraborty (2017) sintetizou dois compostos de manganês(I) tendo 1,3,5-triaza-7-fosfaadamantano (PTA) como ligante auxiliar, sendo estes $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\text{pbt})(\text{PTA})]\text{CF}_3\text{SO}_3$ (pbt= 2-(piridil)benzotiazol) e $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\text{phen})(\text{PTA})]\text{CF}_3\text{SO}_3$ (Figura 11). O ligante PTA apresenta caráter anfifílico, ou seja, é solúvel em meios hidrofílicos e lipofílicos, garantindo a solubilidade da fotoCORM em diversos solventes orgânicos como CH_2Cl_2 , CHCl_3 e DMSO, bem como em água. Estes compostos apresentaram liberação de monóxido de carbono somente quando expostos a radiação UV-A, em aproximadamente 360 nm.

Weiss (2019) sintetizou três compostos tricarbônicos de manganês(I), sendo estes, $[\text{Mn}(\text{aaz})(\text{CO})_3]\text{Br}$ (aaz = 6-amino-6-metilperidro-1,4-diazepina), $[\text{Mn}(\text{Me}_2\text{aaz})(\text{CO})_3]\text{Br}$

(Me₂aaz = 6-amino-1,4,6-trimetil-1,4-diazacicloheptano) e [Mn(tacn)(CO)₃]Br (tacn = 1,4,7-triazaciclono-nano) (Figura 11). Estes compostos apresentaram comprimento de onda da MLCT em 350, 355 e 346 nm, respectivamente.

De maneira geral, a síntese de fotoCORMs solúveis em água é também desafiadora devido ao contrapeso de atributos necessários para a aplicação terapêutica destes compostos. Estas fotoCORMs solúveis em meio aquoso são capazes de liberar CO apenas com radiação ultravioleta, que como já descrito, apresenta baixa penetração cutânea e ainda oferece riscos, promovendo a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) (HART *et al.*, 2019).

Figura 11. Exemplos de fotoCORMs solúveis em meio aquoso.

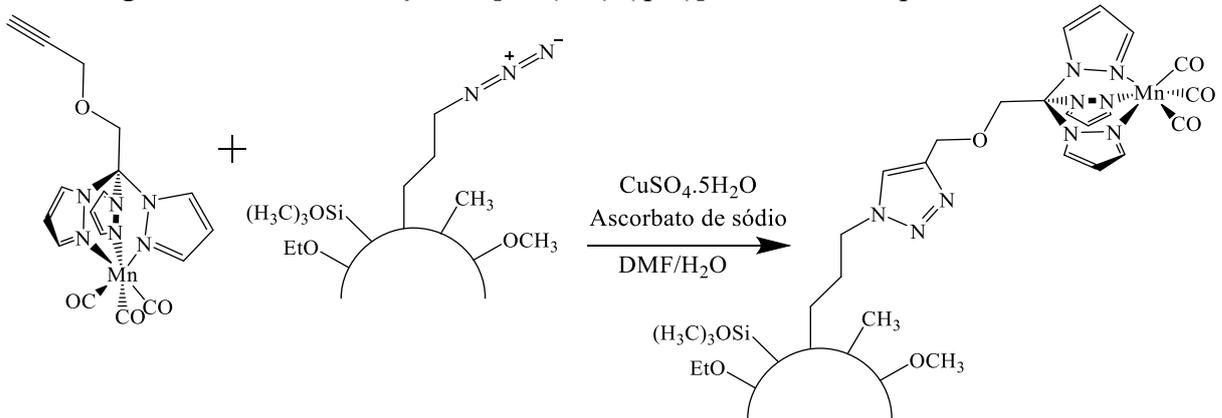


Fonte: Adaptado de Chakraborty *et al.* (2017) e Weiss *et al.* (2019).

Uma alternativa para o desenvolvimento de novas fotoCORMs é a funcionalização de compostos carbonílicos metálicos em nanopartículas. Dióxido de silício (SiO₂) têm sido explorados devido à sua síntese fácil e controle do tamanho da nanopartícula, além de promover maior biocompatibilidade, o que aumenta o interesse de seu uso para tratamentos quimioterápicos (DORDELMANN *et al.*, 2011; PIERRI *et al.*, 2015).

Dordelmann (2011) funcionalizou uma fotoCORM contendo um ligante derivado de tris(pirazolil)metano em uma nanopartícula de SiO₂ de aproximadamente 20 nm (Figura 12). Estudos de interação com mioglobina em solução tampão indicaram que, na presença de luz em aproximadamente 365 nm, foi possível observar a liberação de monóxido de carbono.

Figura 12. Funcionalização de $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\text{tpm})]^+$ em uma nanopartícula de SiO_2 .



Fonte: Adaptado de Dordelmann *et al.* (2011).

Apesar da fotoliberação necessitar de alta energia para este caso, propõe-se que o uso de fotoCORMs que já possuem um grande deslocamento batocrômico em conjunto com sua funcionalização em nanopartículas poderia permitir que a aplicação biológica destes compostos fosse melhorada. Além disto, modulações nas macroestruturas também poderiam influenciar na penetração cutânea da luz, atuando através de efeito antena para promover a liberação nas fotoCORMs (STUCKI *et al.*, 2020).

De forma geral, fotoCORMs apresentam um gigantesco potencial terapêutico e novos compostos têm sido reportados exponencialmente. A modulação dos ligantes, do centro metálico e da fixação destes compostos em macroestruturas deverão permitir que fotoCORMs que atendam a todos os atributos que funcionalizam sua aplicação terapêutica sejam alcançados.

4 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Nesta seção são descritos todos os procedimentos experimentais das sínteses e análises, os materiais utilizados no decorrer do trabalho e a descrição da instrumentação necessária para a coleta dos resultados.

4.1 MATERIAIS

Para a síntese dos ligantes e complexos, os seguintes reagentes e solventes foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados sem purificação prévia, a menos que sejam destacados: borohidreto de sódio (CAS 16940-66-2), ácido clorídrico (HCl), bicarbonato de sódio (NaHCO₃), sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), metanol PA, diclorometano PA, hexano PA, tolueno PA, bromopentacarbonilmanganês(I) (CAS 14516-54-2), sílica 230 mesh, peneiras moleculares 4Å, Ar(g) e N₂(g).

Os reagentes 2-(aminometil)piridina (CAS 3731-51-9), 2-hidroxibenzaldeído (CAS 90-02-8), 2-hidroxi-5-bromobenzaldeído (CAS 1761-61-1), 2-hidroxi-5-metilbenzaldeído (CAS 613-84-3) e 2-hidroxi-5-metóxi-benzaldeído (CAS 672-13-9) foram previamente destilados para sua utilização nas sínteses dos ligantes.

Para a caracterização dos ligantes e complexos, os seguintes reagentes e solventes foram utilizados: diclorometano UV/HPLC, acetonitrila UV/HPLC, hexafluorofosfato de tetrabutilamônio (TBAPF₆) (CAS 3109-63-5), brometo de potássio (KBr), clorofórmio deuterado (CDCl₃), acetona deuterada (CD₃)₂CO, cloreto de potássio (KCl) e ferroceno.

Para a síntese e caracterização dos complexos, os solventes diclorometano e acetonitrila foram secos em peneira molecular de 4Å por 72h e degaseificados com N₂(g) de forma similar à literatura (SHRIVER, 1986).

4.2 MÉTODOS E INSTRUMENTAÇÃO

São descritas abaixo as especificidades das técnicas de caracterização dos compostos e dos estudos de fotoliberação de monóxido de carbono, bem como as rotas sintéticas dos ligantes e complexos. Todas as análises dos complexos foram realizadas em ambiente de baixa luminosidade e proteção de luz residual incidente com papel alumínio e uso de frascos âmbar sempre que possível.

4.2.1 Espectroscopia de Infravermelho (IR)

Os espectros de infravermelho foram coletados em um espectrofotômetro PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia da UFSC - LABINC, à 25 °C, na região entre 4000 e 450 cm^{-1} com resolução espectral de 4 cm^{-1} . As amostras foram preparadas por dispersão da amostra em KBr de grau espectroscópico e prensadas ($\sim 9.10^3$ kgf), formando pastilhas que foram introduzidas no caminho óptico do equipamento para leitura do percentual de transmitância (%T) no módulo FTIR.

4.2.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (NMR)

Os espectros preliminares de ^1H dos ligantes foram obtidos em um espectrofotômetro Bruker – AC 200, na Central de Análises do Departamento de Química – UFSC, em 200 MHz, à 25 °C. Os deslocamentos químicos de hidrogênio foram registrados em ppm utilizando como referência interna tetrametilsilano (TMS, $\delta = 0,00$ ppm) e como solvente CDCl_3 ou acetona- d_6 .

Já os espectros de ^1H dos compostos carbonílicos foram obtidos em um espectrômetro Bruker Ascend 400 Varian FT-RMN 400 MHz, localizado no Laboratório de Análise Instrumental (LAI) do Departamento de Química da UDESC Campus Joinville, utilizando acetona- d_6 como solvente, a 25 °C. Os sinais de deslocamento químico foram referenciados ao tetrametilsilano (TMS, $\delta = 0,000$ ppm). Para ambos os ligantes e complexos, as amostras foram mantidas em ambiente de baixa luminosidade e armazenados em recipientes envolvidos em papel alumínio para minimizar a incidência de luz.

4.2.3 Espectroscopia na Região do Ultravioleta e Visível (UV-Vis)

Os espectros eletrônicos na região do ultravioleta e visível foram medidos em um espectrofotômetro de modelo PerkinElmer Lambda 750 no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia – LABINC. As amostras foram solubilizadas em diclorometano grau espectroscópico em concentrações próximas de $1,0 \times 10^{-3}$ mol L^{-1} e diluídas em cubetas de quartzo de caminho óptico de 1 cm e volume de 1 mL para a realização das análises.

4.2.4 Condutividade Molar

As medidas de condutividade molar dos complexos foram realizadas em um condutivímetro MS Tecnonon modelo mCA150 no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia – LABINC. Os complexos foram dissolvidos em acetronitrila e diclorometano, ambos em grau espectroscópico em concentrações próximas de $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹. As medições das condutividades foram realizadas após a calibração do equipamento com a solução padrão de KCl 0,01 mol L⁻¹ à 25°C.

4.2.5 Eletroquímica

Os compostos organometálicos foram investigados por voltametria cíclica em um potenciostato/galvanostato modelo BAS (Bioanalytical Systems, Inc.) no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia - LABINC. Os experimentos foram realizados em diclorometano de grau espectroscópico com concentração de $1,00 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ e sob atmosfera de argônio. Foi utilizado como eletrólito suporte hexafluorofosfato de tetrabutilamônio com concentração de 0,1 mol L⁻¹ e empregados os eletrodos de Ag/Ag⁺ (referência); carbono vítreo (trabalho) e platina (auxiliar). Para a correção do eletrodo de referência foi utilizado o par ferroceno/ferrocínio como referência (400 mV vs NHE) (GAGNÉ, 1980).

4.2.6 Análise Elementar (CHN)

A análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN) foi realizada no equipamento Analisador elementar, modelo *2400 series ii* da empresa Perkin Elmer, localizado na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQ-USP), sendo a coleta de dados realizada pelo técnico Wilton Lima.

4.2.7 Difractometria de Raios X (XRD)

As análises de difratometria de raios X em monocristal foram realizadas na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC. Os dados foram coletados em um difratômetro Bruker (modelo APEX II DUO) usando radiação gerada por um tubo de

molibdênio (MoK α λ = 0,71073 Å) e monocromador de grafite, em temperatura de 150,01 K. As estruturas cristalinas foram resolvidas através dos métodos diretos e parcialmente refinadas pelo método dos mínimos quadrados com matriz completa, utilizando-se os programas SIR97135 (ALTOMARE et al., 1999) e SHELXL-97136 (SHELDRICK, 1997), respectivamente. A coleta e resolução das estruturas foram realizadas pelo Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi do DQ-UFSC.

4.2.8 Espectrometria de massas por Ionização por *Electrospray* (ESI-MS)

Os compostos organometálicos sintetizados foram analisados por espectrometria de massas com ionização via *electrospray* (ESI-MS), em um espectrômetro Amazon (modelo Ions Trap MS), no Laboratório de Biologia Molecular Estrutural da UFSC (LABIME).

As análises foram realizadas em solução de acetonitrila de grau espectroscópico com concentração aproximada de 500 ppb e fluxo estimado de 180 $\mu\text{L min}^{-1}$. A temperatura do capilar foi mantida entre 180 e 200°C e a voltagem do capilar entre 400 e 500 V.

4.2.9 Estudo de Estabilidade dos Compostos Organometálicos

A estabilidade dos compostos organometálicos foi acompanhada por espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis em diclorometano, sendo este um solvente não coordenante, e por espectroscopia eletrônica de UV-Vis e espectroscopia de infravermelho em um solvente coordenante, sendo este acetonitrila. Ambos os solventes empregados foram de grau espectroscópico.

Para as análises realizadas em UV-Vis em ambos os solventes, os compostos organometálicos foram diluídos em concentrações próximas de $1,0 \times 10^{-4}$ mol L $^{-1}$ a partir de uma solução mãe de concentração próxima de $1,0 \times 10^{-3}$ mol L $^{-1}$ e vedados em cubetas de quartzo de caminho óptico de 1 cm. Os espectros eletrônicos foram obtidos em um espectrofotômetro Varian Cary 50 Bio no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia – LABINC. As amostras foram analisadas pelo período de 24 horas, com intervalos de medida de 0,5 horas para as primeiras duas horas e intervalos de 1 hora para o período restante.

Para o estudo de estabilidade em IR dos compostos em acetonitrila, foram realizadas medidas de FTIR em pastilha de KBr logo após o preparo da solução e novamente vinte e quatro horas após o preparo. Foram utilizados 100 μL da solução mãe em aproximadamente

0,14g de KBr para o preparo das pastilhas de forma análoga ao método realizado para a caracterização dos compostos no mesmo equipamento citado no item 4.2.1 deste trabalho.

4.2.10 Cinéticas de Fotoliberação Acompanhadas por UV-Vis e IR

Os estudos de fotoliberação foram acompanhados via espectroscopia eletrônica UV-Vis e espectroscopia de infravermelho. Em ambas as técnicas o solvente empregado nas análises foi diclorometano de grau espectroscópico.

Para as cinéticas realizadas em UV-Vis, foram preparadas soluções com concentrações próximas de $1,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, mantendo as transições eletrônicas MLCT com valores inferiores a 1,0 de absorvância, minimizando a precipitação de compostos que pudessem interferir na leitura óptica do equipamento.

A fonte de luz empregada foi um conjunto de LEDs de coloração violeta, onde a emissão máxima dos diodos se dá próxima de 395 ± 5 nm (AMORIM, 2020). Os tempos de emissão dos LEDs foram controlados por uma placa Arduino UNO R3. A incidência dos LEDs foi realizada de forma perpendicular as cubetas de quartzo contendo a solução com os compostos.

As absorvâncias das bandas monitoradas foram normalizadas através da equação 1, onde A_t é a absorvância no tempo analisado, A_i a absorvância inicial do composto e A_∞ é a absorvância no tempo infinito (onde não há mais variação da absorvância com a incidência de radiação).

$$A = \frac{A_t - A_i}{A_i - A_\infty} \quad (\text{Equação 1})$$

A taxa de decomposição da espécie inicial foi analisada pelo decaimento da absorvância normalizada em função do tempo e utilizando uma lei de decaimento exponencial simples (Equação 2), sendo A_1 e A_0 parâmetros de ajuste referentes à taxa de variação e correções de desvio da curva.

$$A = A_1 \times \exp\left(\frac{-t}{t_1}\right) + A_0 \quad (\text{Equação 2})$$

A partir de t_1 , foi realizado o cálculo da taxa de liberação de CO dos compostos (Equação 3). O tempo de meia vida para os compostos foi obtido após rearranjo da Equação 3, gerando a equação 4.

$$-k_{CO} = -\frac{1}{t_1} \quad (\text{Equação 3})$$

$$t_{1/2} = -t_1 \times \ln \left(\frac{\frac{A_\infty - A_0}{2}}{A_1} \right) \quad (\text{Equação 4})$$

As cinéticas de fotoliberação também foram realizadas em FTIR no modo líquido, com enfoque na região entre 2500 e 1500 cm^{-1} . As amostras foram dissolvidas em diclorometano (CH_2Cl_2) espectroscópico em concentrações próximas de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ e aproximadamente 500 microlitros de solução foram adicionados à cela fechada, sendo esta introduzida no caminho óptico do equipamento para a leitura do percentual de transmitância (%T). A fonte de luz empregada foi a mesma utilizada para o experimento realizado na região do UV-Vis.

4.2.11 Actinometria com Ferrioxalato e Cálculo de Rendimento Quântico

O estudo de actinometria de ferrioxalato é utilizado para determinar o fluxo de fótons de uma fonte de luz, permitindo assim calcular o rendimento quântico de liberação de CO , através do monitoramento da diminuição da banda de transferência de carga metal-ligante na presença de luz (BISCHOF *et al.*, 2013).

Uma solução de tris(oxalato)ferrato(III) de potássio foi preparada com a dissolução de 147,5 mg do composto em 40 mL de água deionizada. A esta solução foram adicionados 5 mL de ácido sulfúrico $0,05 \text{ mol L}^{-1}$ e mais 5 mL de água deionizada, completando um volume de 50 mL (solução **A**). Uma solução de 1,10-fenantrolina foi preparada com a dissolução de 50 mg do composto em 50 mL de água (solução **B**) e uma terceira solução foi preparada com a dissolução de acetato de sódio tri-hidratado (3,4g) em 25 mL de água deionizada. 15 mL desta solução foram misturados com 9 mL de ácido sulfúrico $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ e 1 mL de água deionizada, completando uma solução de 25 mL (solução **C**).

Para a realização das medidas, 3 mL de uma solução de concentração igual a $0,006 \text{ mol L}^{-1}$ da solução **A** foram pipetados para uma cubeta de quartzo. Esta cubeta foi então irradiada com a mesma fonte de luz empregada nos estudos de fotoliberação dos compostos. Em seguida, 1 mL da solução irradiada foram transferidos para um balão de 10 mL contendo 1 mL da solução **B** e 0,5 mL da solução **C** e o balão foi preenchido até 10 mL com água

deionizada. Este processo foi repetido para a produção de uma solução controle, onde não foi realizada a irradiação sobre a solução A.

Ambas as soluções foram armazenadas em ambiente de baixa luminosidade por 2 h. Após este período, as absorções foram determinadas a 510 nm e a concentração de $[\text{Fe}(\text{phen})_3]^{2+}$ foi determinada utilizando um coeficiente de absorção equivalente a $11.100 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (SAUERS, 2004).

O experimento foi repetido em cinco tempos de irradiação diferentes e a absorvância foi plotada em função do tempo. A quantidade de íons Fe(II) formados em cada período de irradiação foi determinada pela equação 5, onde V_1 é o volume da solução de ferrioxalato irradiada, V_2 é a alíquota utilizada para a determinação da concentração Fe^{II} e V_3 é o volume final após complexação com 1,10-fenantrolina. ΔA_{510} é a diferença na absorvância entre a solução irradiada e a solução controle em 510nm, l é o caminho óptico da cubeta em cm e ϵ_{510} é o coeficiente de absorção do complexo $[\text{Fe}(\text{phen})_3]^{2+}$ em 510nm.

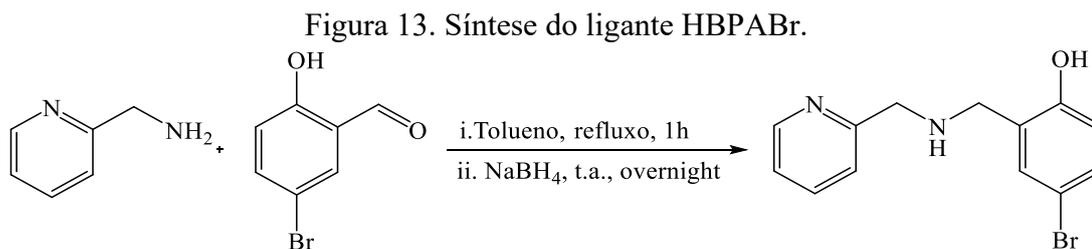
$$n = \frac{V_1 \times V_3 \times \Delta A_{510}}{10^3 \times l \times V_2 \times \epsilon_{510}} \quad (\text{Equação 5})$$

O fluxo de fótons ϕ que passa pela cubeta é calculado de acordo com a equação 6, onde t é o tempo de irradiação, n é o número de mols de Fe(II) produzidos ao longo do tempo de irradiação encontrado pela Equação 5 e φ é o rendimento quântico no comprimento de onda da fonte de emissão de luz, sendo este proveniente da literatura ($\varphi_{395} = 1,13 \times 10^{-8}$ Einstein.s⁻¹) (KUHN, 2014).

$$\phi = \frac{n}{t \cdot \varphi} \quad (\text{Equação 6})$$

4.2.12 Síntese do N-(2-hidróxi-5-bromobenzil)(2- piridilmetil)amina (HBPABr)

O ligante HBPABr foi sintetizado conforme descrito na literatura, conforme apresentado na Figura 13. (PERALTA *et al.*, 2010).



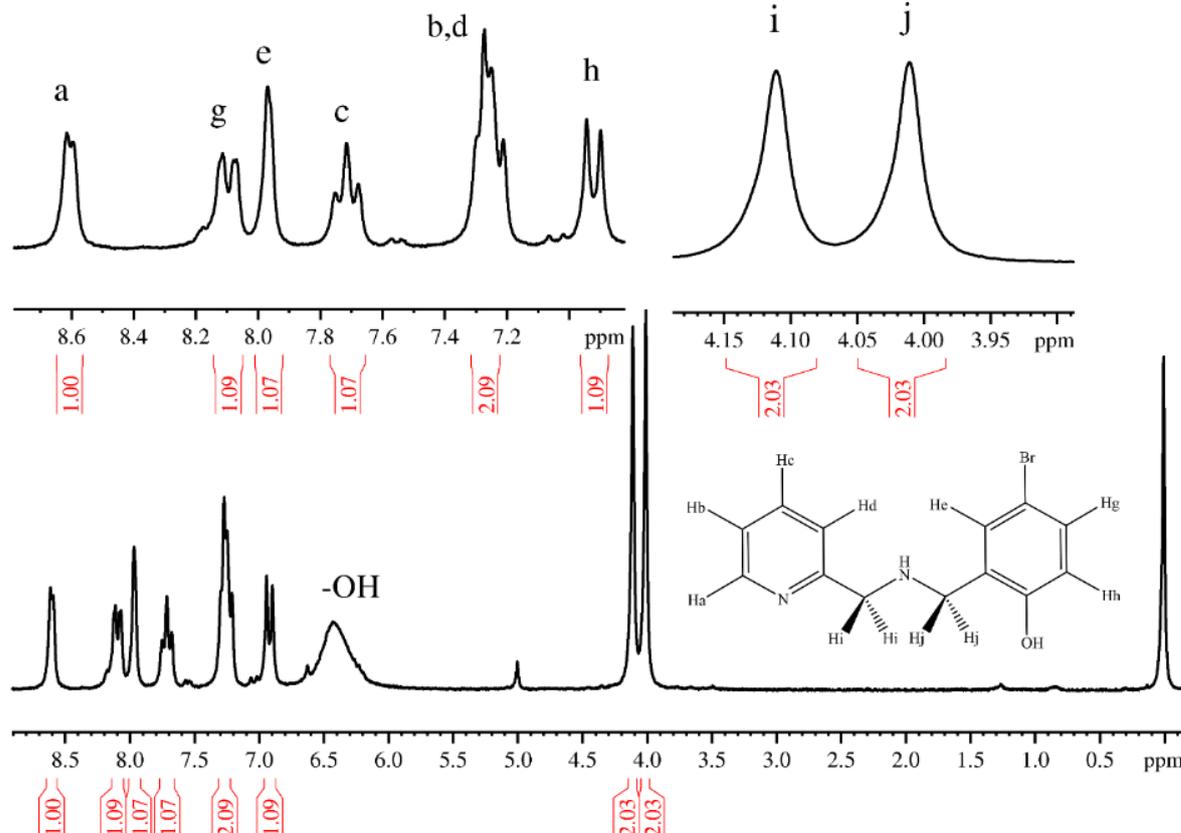
Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Em um balão de 125 mL contendo 50 mL de tolueno, foram adicionados 2,01 g de 2-hidróxi-5-bromo-benzaldeído (10 mmol; 201,07 g mol⁻¹) seguidos de 1,084 g de 2-(aminometil)piridina (10 mmol; 108,14 g mol⁻¹; 1,049 g mL⁻¹), sob agitação magnética, obtendo-se uma solução amarela. Ao sistema foi acoplado um Dean-Stark e a solução foi refluxada por uma hora. Após esse período, a solução foi resfriada até atingir a temperatura ambiente e 0,37 g de borohidreto de sódio (10 mmol; 37,38 g mol⁻¹) foram adicionados lentamente. A solução foi deixada em agitação overnight. Em seguida, o pH foi ajustado entre 6 e 7 pela adição de uma solução aquosa de HCl 3 mol L⁻¹. O solvente foi rotaevaporado, formando um óleo castanho. Feito isto, foram adicionados 40 mL de diclorometano. A solução foi lavada 4 vezes (4 x 30 mL) com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro. Após, o solvente foi novamente rotaevaporado. Foram obtidos 2,08 g de HBPABr (7,1 mmol; 293,16 g mol⁻¹) como um óleo amarelo e rendimento de 71%. As discussões do ligante pelas técnicas por IR, UV-VIS, ¹H NMR e CV são apresentadas na seção 5.

Bandas de IR selecionadas (KBr, cm⁻¹): 3292 (v, N-H), 3058-2840 (v, C-H_{ar} e C-H_{alif}), 1594-1479 (v, C=C e C=N), 1266 (v, C-O), 755 (δ, C-H_{ar}).

Sinais de ¹H NMR (200 MHz, δH em ppm): 4,01 (s, 2H_{CH2}), 4,11 (s, 2H_{CH2}), 6,92 (d, J=9,09 Hz, 1H_{ar}), 7,25-7,30 (m, 2H_{ar}), 7,71 (t, J=7,42 Hz, 1H_{ar}), 7,92-8,01 (m, 1H_{ar}), 8,10 (d, J=9,09 Hz, 1H_{ar}), 8,60 (d, J=4,24 Hz 1H_{py}).

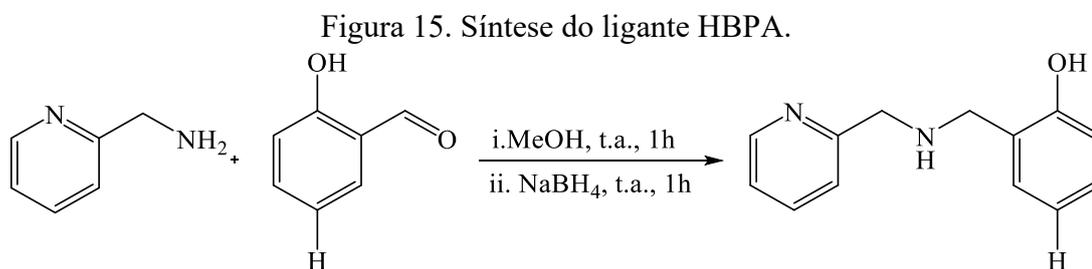
Figura 14. Espectro de ^1H NMR do ligante HBPABr em CDCl_3 , com TMS em $\delta=0,00$ ppm.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

4.2.13 Síntese do N-(2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA)

O ligante HBPA foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito na literatura (NEVES *et al.*, 1992).



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

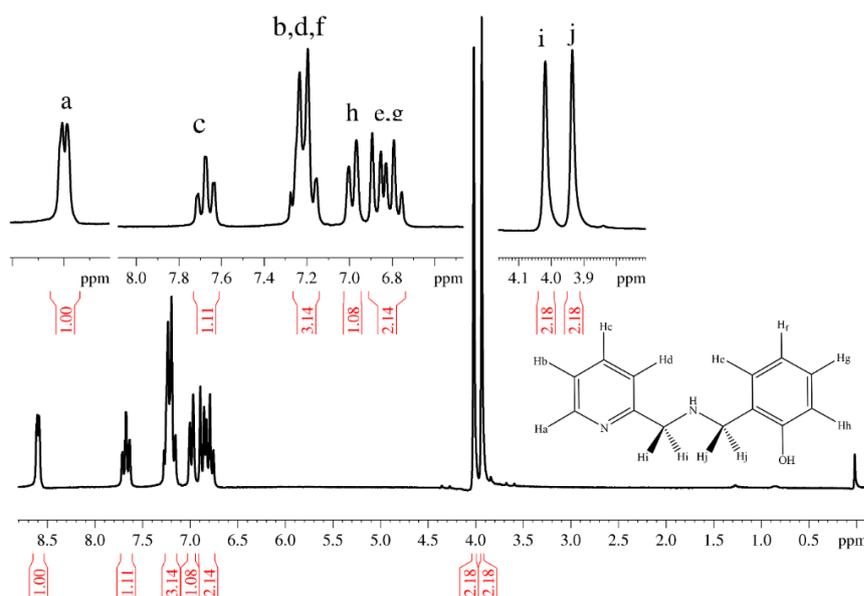
A uma solução metanólica de 3,16 mL de 2-hidróxi-benzaldeído (30 mmol; $122,12 \text{ g mol}^{-1}$; $1,16 \text{ g mL}^{-1}$) foi adicionado, sob agitação magnética e banho de gelo, 3,12 mL de 2-(aminometil)piridina (30 mmol; $108,14 \text{ g mol}^{-1}$; $1,04 \text{ g mL}^{-1}$). Deixou-se a mistura reacional

sob agitação à temperatura ambiente por mais uma hora e, em seguida, uma adição lenta de 1,14 g de borohidreto de sódio foi realizada em pequenas porções. Deixou-se reagir por mais uma hora e então o pH foi ajustado com HCl ($2,0 \text{ mol L}^{-1}$) para 6. O solvente foi rotaevaporado e ao óleo restante adicionou-se 80 mL de clorofórmio. Esta solução foi lavada por oito vezes ($8 \times 50 \text{ mL}$) com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi novamente rotaevaporado. O óleo castanho restante foi transferido para um béquer e deixado em dessecador com sílica sob vácuo, onde com a perda do solvente o produto se solidifica. O sólido branco foi lavado com isopropanol gelado e filtrado sob vácuo, obtendo-se no total 4,28g de HBPA (20 mmol ; $214,27 \text{ g mol}^{-1}$), com rendimento de 67% em relação ao 2-hidroxibenzaldeído. As discussões do ligante pelas técnicas por IR, UV-VIS, $^1\text{H NMR}$ e CV são apresentadas na seção 5.

Bandas de IR selecionadas (KBr, cm^{-1}): 3428 (v, O-H), 3264 (v, N-H), 3042-2860 (v, C-H_{ar} e C-H_{alif}), 1594-1430 (v, C=C e C=N), 1257 (v, C-O), 748 (δ , C-H_{ar}).

Sinais de $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , δH em ppm): 3,93 (s, 2H_{CH_2}), 4,01 (s, 2H_{CH_2}), 6,75-6,89 (m, 2H_{ar}), 6,98 (d, $J=7,10 \text{ Hz}$, 1H_{ar}), 7,15-7,25 (m, 3H_{ar}), 7,67 (dt, $J=1,84 \text{ Hz}$, $7,84 \text{ Hz}$, 1H_{ar}), 8,59 (d, $J=4,02 \text{ Hz}$, 1H_{py}).

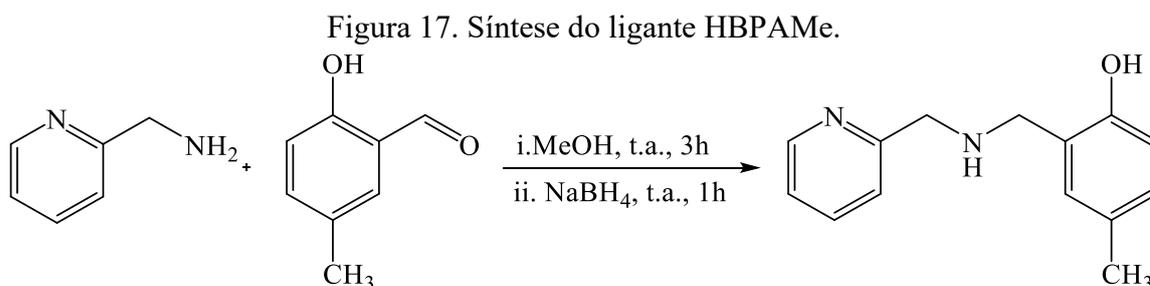
Figura 16. Espectro de $^1\text{H NMR}$ do ligante HBPA em CDCl_3 , com TMS em $\delta=0,00 \text{ ppm}$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

4.2.14 Síntese do N-(2-hidróxi-5-metilbenzil)(2- piridilmetil)amina (HBPAMe)

O ligante HBPAMe foi sintetizado conforme descrito na literatura (PERALTA *et al.*, 2010).



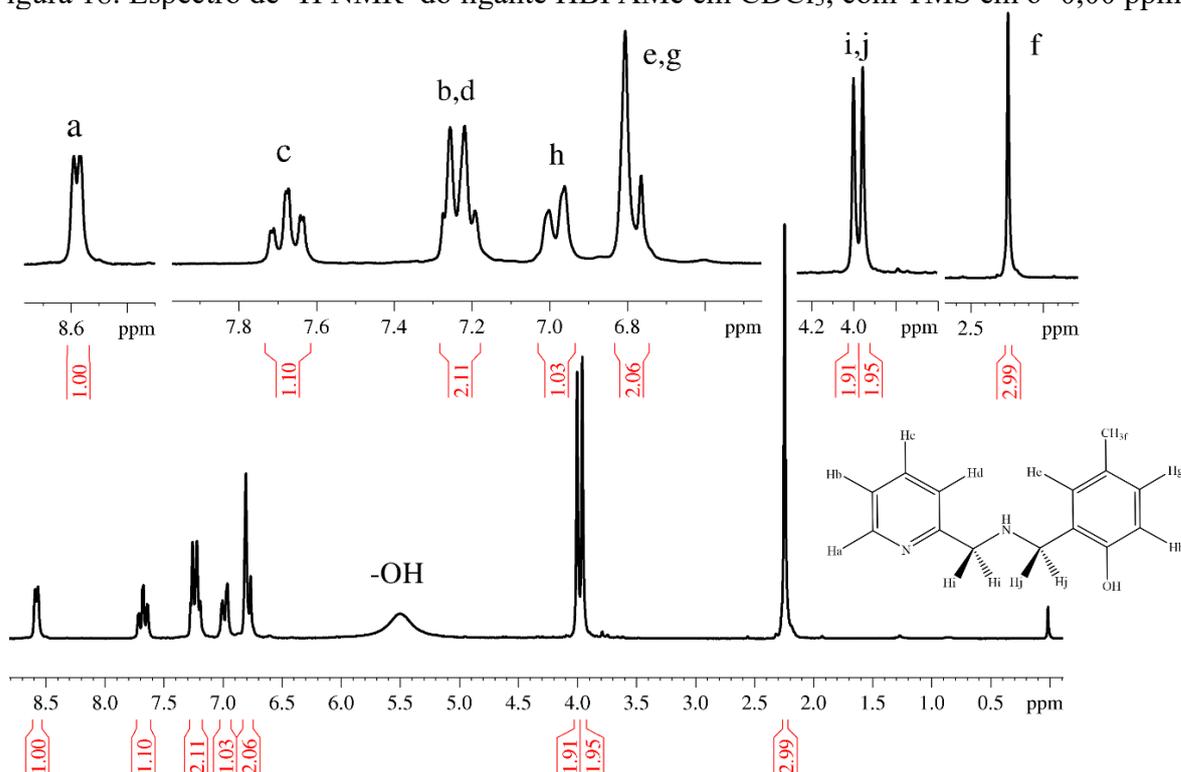
Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A uma solução metanólica contendo 4,08 g de 2-hidroxi-5-metil-benzaldeído (30 mmol; $136,12 \text{ g mol}^{-1}$) foi adicionado, sob agitação magnética e banho de gelo, 3,24g de 2-(aminometil)piridina (30 mmol; $108,14 \text{ g mol}^{-1}$; $1,049 \text{ g mL}^{-1}$). A reação foi mantida sob agitação magnética por três horas e, a seguir, foram adicionados 1,14 g de borohidreto de sódio (30 mmol; $37,82 \text{ g mol}^{-1}$) em pequenas porções por uma hora. O pH foi então ajustado para 6 com uma solução aquosa de HCl ($3,5 \text{ mol L}^{-1}$) e o solvente foi rotaevaporado a pressão reduzida. Ao óleo restante adicionou-se 25 mL de CH_2Cl_2 . Esta solução foi lavada por oito vezes (8 x 40 mL) com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi retirado no rotaevaporador. Formou-se um óleo denso levemente amarelado com rendimento de 96% em relação ao 2-hidroxi-5-metilbenzaldeído (6,66 g; 28,8 mmol; $231,27 \text{ g mol}^{-1}$). As discussões do ligante pelas técnicas por IR, UV-VIS, ^1H NMR e CV são apresentadas na seção 5.

Bandas de IR selecionadas (KBr, cm^{-1}): 3290 (v, N-H), 3053-2859 (v, C-H_{ar} e C-H_{alif}), 1594-1435 (v, $\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}=\text{N}$), 1261 (v, $\text{C}-\text{O}$), 769 (δ , C-H_{ar}).

Sinais de ^1H NMR (200 MHz, δH em ppm): 2,24 (s, 3H_{CH_3}), 3,95 (s, 2H_{CH_2}), 4,00 (s, 2H_{CH_2}), 6,76-6,80 (m, 2H_{ar}), 6,98 (d, 8,16 Hz; 1H_{ar}), 7,18-7,28 (m, 2H_{ar}), 7,67 (dt, 1,35 Hz; 7,60 Hz; 1H_{ar}), 8,57 (d, 4,02 Hz 1H_{py}).

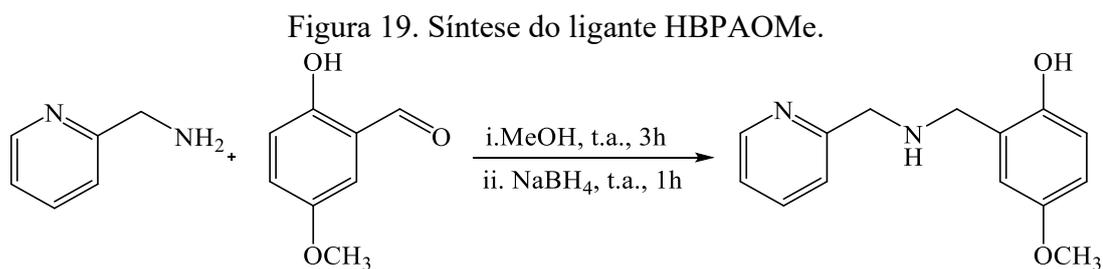
Figura 18. Espectro de ^1H NMR do ligante HBPAMe em CDCl_3 , com TMS em $\delta=0,00$ ppm.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

4.2.15 Síntese do N-(2-hidróxi-5-metoxibenzil)(2- piridilmetil)amina (HBPAOMe)

O ligante HBPAOMe foi sintetizado utilizando uma metodologia semelhante à utilizada na seção 4.2.15 para o ligante HBPAMe, de acordo com a literatura (PERALTA *et al.*, 2010).



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

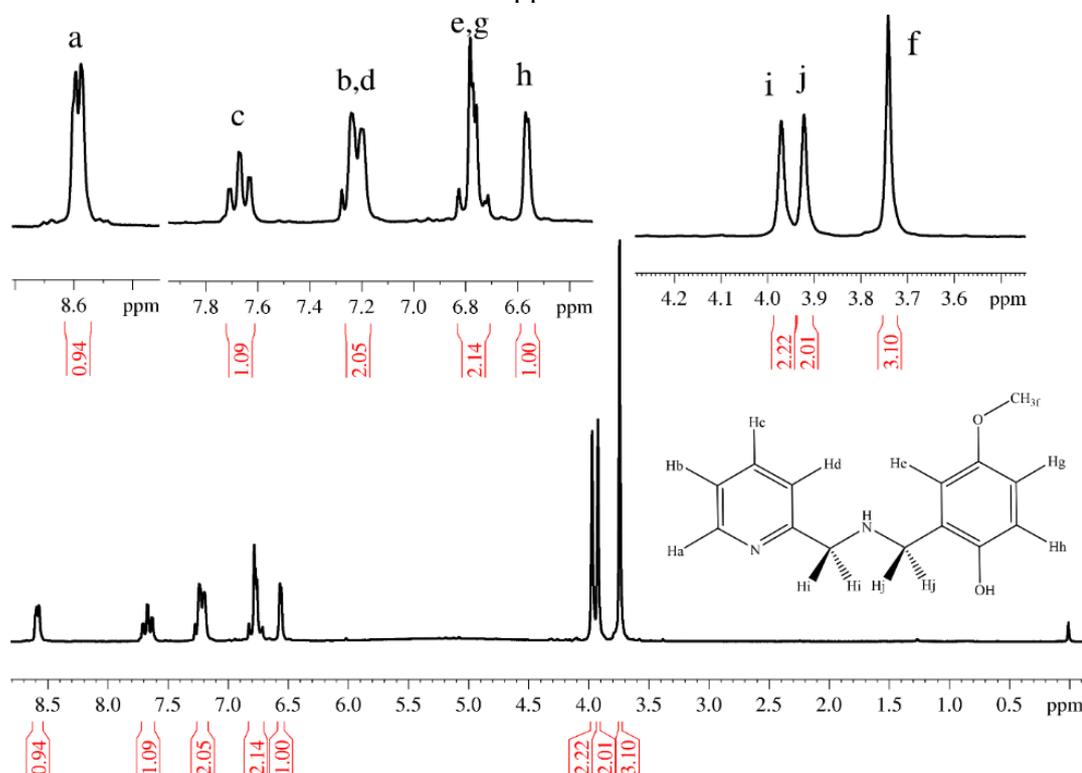
A uma solução metanólica contendo 4,56g de 2-hidróxi-5-metoxi-benzaldeído (30 mmol; $152,15 \text{ g mol}^{-1}$) foi adicionado, sob agitação magnética e banho de gelo, 3,24g de 2-(aminometil)piridina (30 mmol; $108,14 \text{ g mol}^{-1}$; $1,049 \text{ g mL}^{-1}$). A reação foi mantida sob agitação magnética por três horas e, a seguir, foram adicionados 1,14 g de borohidreto de

sódio (30 mmol; 37,82 g mol⁻¹) em pequenas porções por uma hora. O pH foi então ajustado para 6 com uma solução aquosa de HCl (3,5 mol L⁻¹) e o solvente foi rotaevaporado a pressão reduzida. Ao óleo restante adicionou-se 25 mL de CH₂Cl₂. Esta solução foi lavada por oito vezes (8 x 40 mL) com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi retirado no rotaevaporador. Formou-se um óleo denso de coloração alaranjada escura, com rendimento de 82% em relação ao 2-hidroxi-5-metoxibenzaldeído (6,08 g; 24,6 mmol; 247,27 g mol⁻¹). As discussões do ligante pelas técnicas por IR, UV-VIS, ¹H NMR e CV são apresentadas na seção 5.

Bandas de IR selecionadas (KBr, cm⁻¹): 3295 (v, N-H), 3053-2833 (v, C-H_{ar} e C-H_{alif}), 1593-1434 (v, C=C e C=N), 1253 (v, C-O), 763 (δ, C-H_{ar}).

Sinais de ¹H NMR (200 MHz, δH em ppm): 3,74 (s, 3H_{CH₃}), 3,92 (s, 2H_{CH₂}), 3,97 (s, 2H_{CH₂}), 6,54-6,58 (m, 1H_{ar}), 6,71-6,82 (m, 2H_{ar}), 7,16-7,26 (m, 2H_{ar}), 7,66 (dt, 1,54 Hz; 7,65 Hz 1H_{ar}), 8,58 (d; 3,54 Hz, 1H_{py}).

Figura 20. Espectro de ¹H NMR do ligante HBPAOMe em CDCl₃, com TMS em δ=0,00 ppm.

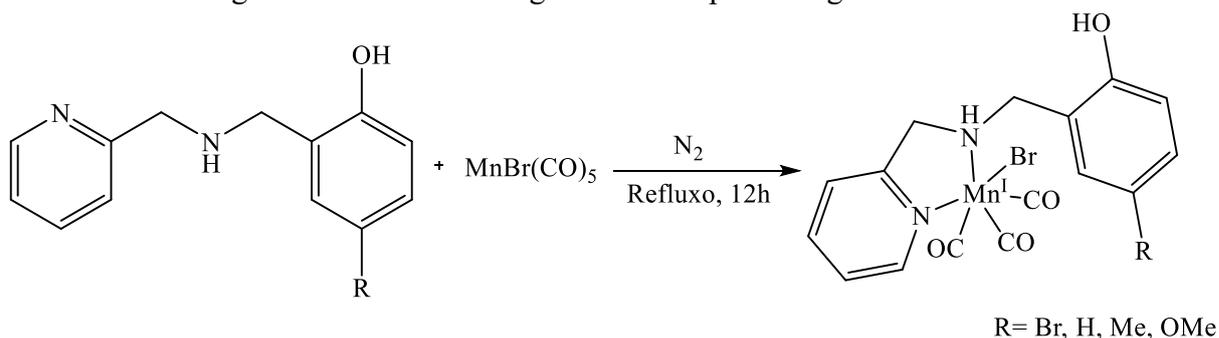


Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

4.2.16 Síntese dos Compostos Organometálicos

Abaixo é apresentada a rota sintética para a obtenção dos compostos organometálicos de Mn(I). O procedimento foi realizado de maneira análoga ao já descrito em literatura (GONZALEZ *et al.*, 2011).

Figura 21. Rota sintética geral dos compostos organometálicos.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Em um frasco de Schlenk foram adicionados 0,4 mmol de ligante e 15 mL de diclorometano previamente seco. As soluções resultantes foram desgaseificadas após 3 ciclos sucessivos de congelamento e fusão do solvente acoplado a uma bomba de vácuo. Após novo congelamento, o frasco de Schlenk foi protegido da luz com papel alumínio, o vácuo foi removido e foi adicionado 109,96 mg (0,4 mmol; 274,89 g mol⁻¹) de Mn(CO)₅Br. Em seguida, o frasco foi reconectado ao sistema de vácuo e a solução novamente descongelada e aquecida até a temperatura ambiente com baixa incidência de luz. Em sequência, a mistura, ainda selada no frasco reacional, foi aquecida até atingir o refluxo. Os meios reacionais foram mantidos em condição de refluxo brando *overnight*. A solução resultante apresentou coloração amarelada para os quatro compostos sintetizados. A solução foi transferida para um recipiente âmbar e armazenada em uma estufa de recristalização até a evaporação completa do solvente durante 24 horas. O sólido formado foi então lavado com hexano 3 vezes e, novamente solubilizado em diclorometano/hexano 1:1 para a recristalização. Os dados e gráficos resultantes das análises dos compostos são apresentados na seção 5. Na Tabela 1 são apresentadas informações gerais da síntese dos compostos organometálicos.

Tabela 1. Informações gerais das sínteses dos complexos.

Ligante	FotoCORM	Cor	R (%)^a	Massa Molecular (g mol⁻¹)
HBPA	Mn-HBPA	Amarelo	89	432,13
HPABr	Mn-HPABr	Amarelo	78	511,03
HPAMe	Mn-HPAMe	Amarelo	91	446,16
HBPAOMe	Mn-HBPAOMe	Laranja	89	462,16

^a Rendimento.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta seção são apresentados os resultados das técnicas de caracterização utilizadas para os ligantes e complexos, bem como os resultados dos estudos de fotoliberação de monóxido de carbono dos complexos.

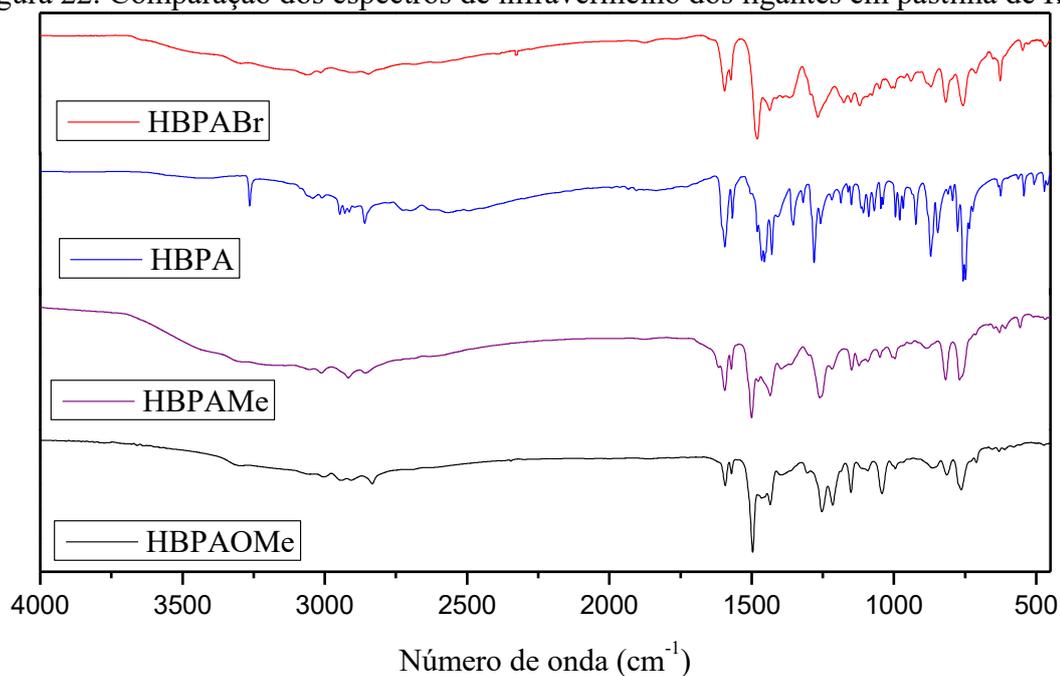
5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES

As técnicas utilizadas para caracterização dos ligantes foram espectroscopia de infravermelho (IR), espectrofotometria UV-Vis, espectroscopia de ^1H NMR e voltametria cíclica (CV).

5.1.1 Espectroscopia na Região do Infravermelho (IR)

Nesta seção os espectros na região do infravermelho dos ligantes são apresentados em conjunto para facilitar a compreensão das correlações entre a série de compostos. Todos os espectros foram obtidos em FTIR através da dispersão das amostras em KBr e produção das pastilhas. Os espectros isolados de cada composto podem ser encontrados no Apêndice A.

Figura 22. Comparação dos espectros de infravermelho dos ligantes em pastilha de KBr.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Os quatro ligantes utilizados neste trabalho possuem grande homologia estrutural, visto que suas variações se encontram na substituição de uma única posição no anel fenólico. Desta forma, é possível observar na Tabela 2 que as energias das bandas de absorção também possuem grande similaridade entre si.

Tabela 2. Atribuições das principais bandas presentes nos ligantes em cm^{-1} .

Atribuição	HBPABr	HBPA	HBPAMe	HBPAOMe
ν (N-H)	3264	3292	3290	3295
ν (C-H _{ar} e C-H _{alif})	3042-2860	3058-2840	3053-2859	3053-2833
ν (C=C e C=N)	1594-1430	1594-1479	1594-1435	1593-1434
ν (C=O)	1257	1266	1261	1253
δ (C-H _{ar})	748	755	769	763

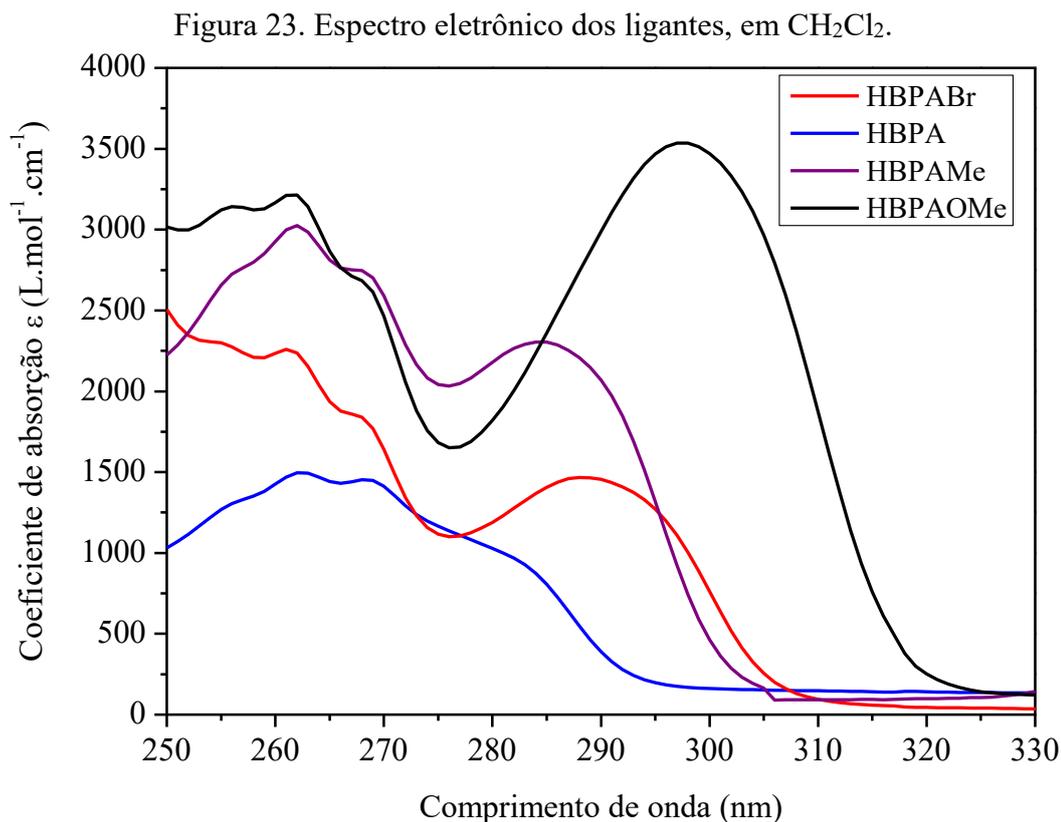
Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Estes ligantes apresentam baixa simetria molecular, visto que não existem operações de simetria possíveis para estes compostos, exceto a operação identidade (E). Desta forma, seu grupo de ponto é C_1 . Com isto, a previsão de vibrações ativas no espectro de infravermelho é dependente da literatura para a contribuição da caracterização do ligante.

A ausência de bandas de absorção intensas de carbonilas (C=O) na região próxima de 1750 cm^{-1} indica que os aldeídos utilizados como materiais de partida durante as sínteses foram completamente consumidos ou purificados. A deformação axial ν (O-H) não pôde ser caracterizada, uma vez que se encontra sobreposta com outras vibrações moleculares como ν (N-H) e ν (C-H_{ar} e C-H_{alif}) e ν (O-H)_{água}. Todos os sinais apresentados na Tabela 2 apresentam similaridade com os reportados em literatura (NEVES *et al.*, 1992; PERALTA *et al.*, 2010).

5.1.2 Espectroscopia na Região do Ultravioleta e Visível (UV-Vis)

Os espectros eletrônicos dos ligantes são apresentados de forma conjunta. Para comparação com os compostos organometálicos, os espectros foram medidos em CH_2Cl_2 e as principais transições eletrônicas foram atribuídas. As curvas de calibração dos ligantes podem ser encontradas no Apêndice B.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Todos os quatro ligantes apresentam duas bandas na região do ultravioleta. A banda mais energética em aproximadamente 262 nm para os quatro ligantes é referente a transições do tipo $p\pi^* \leftarrow p\pi$ nos anéis piridínicos (NEVES *et al.*, 1999). É possível observar que existem variações desprezíveis no comprimento de onda máximo (λ_{\max}), pois são estruturalmente similares. Comparativamente, o ligante bis(piridimetil)amina (bpma) possui outro anel piridínico idêntico no lugar do anel fenólico. Desta forma, a única banda observada para este composto é a transição em 261 nm (NEVES *et al.*, 1999).

Considerando que o anel fenólico é *para*-substituído, pode-se observar que o λ_{\max} das bandas acima de 280 nm das moléculas possui maior variação dentro da série de ligantes. De acordo com os parâmetros de Hammett para descrição do efeito eletrônico de substituintes no anel aromático, a habilidade retiradora de elétrons do anel aromático se dá na ordem crescente: $\text{OCH}_3 < \text{CH}_3 < \text{H} < \text{Br}$.

Nesse sentido, a tendência observada é a de que grupos doadores de elétrons tendem a promover um deslocamento batocrômico da banda associada à transição eletrônica no anel fenólico, pois promovem uma diminuição da diferença de energia dos orbitais de fronteira, fazendo com que a transição seja menos energética. O substituinte bromo desvia dessa

tendência, uma vez que os parâmetros de Hammett não descrevem completamente o comportamento deste halogênio, que sendo este um substituinte fracamente eletrorretirador (baixa eletronegatividade) sob o ponto de vista indutivo, mas com maior capacidade de injetar densidade eletrônica via interação do tipo π .

Tabela 3. Principais atribuições das transições eletrônicas dos ligantes.

Ligante	Atribuição	λ_{\max} (nm)	ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)
HBPABr	$p\pi^* \leftarrow p\pi$ (piridina)	261	2254
	$\pi^* \leftarrow n$ (fenol)	289	1457
HBPA	$p\pi^* \leftarrow p\pi$ (piridina)	263	2018
	$\pi^* \leftarrow n$ (fenol)	~280	~1250
HBPA _{Me}	$p\pi^* \leftarrow p\pi$ (piridina)	262	2481
	$\pi^* \leftarrow n$ (fenol)	~284	1917
HBPA _{OMe}	$p\pi^* \leftarrow p\pi$ (piridina)	262	3143
	$\pi^* \leftarrow n$ (fenol)	~298	3467

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Os coeficientes de absorção (ϵ) apresentam também uma tendência, onde o ligante contendo o substituinte de maior caráter doador possui os maiores valores de ϵ . Esta tendência se mostra de acordo com valores reportados em literatura próximos de 4000 L.mol⁻¹.cm⁻¹ para um composto análogo contendo dois substituintes *terc*-butil no anel fenólico (IMBERT *et al.*, 2005).

A variação dos coeficientes de absorção para bandas observadas abaixo de 280 nm não era esperada, uma vez que esta região da molécula se mantém idêntica para os quatro ligantes e a distância entre o anel piridínico e o fenólico deveria ser suficiente para que a influência de um sobre o outro fosse mínima.

O efeito observado para os coeficientes de absorção pode estar associado com múltiplas transições eletrônicas associadas aos dois anéis aromáticos ocorrendo tanto na banda abaixo, quanto na banda acima de 280 nm. Para confirmação das transições eletrônicas contribuintes para as bandas observadas, estudos computacionais de teoria do funcional da densidade (DFT) são necessários. A influência dos substituintes do anel fenólico nas fotoCORMs é discutida na seção 5.4.1.

5.1.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (^1H NMR)

Os espectros de ^1H NMR para os ligantes foram obtidos em CDCl_3 . Na Tabela 4 é possível observar as comparações dos sinais para os quatro ligantes. Além disto, os espectros apresentaram grau de pureza adequados para a realização das sínteses das fotoCORMs. O sinal usado como referência para as integrações foi do hidrogênio ligado ao carbono lateral ao nitrogênio no anel piridínicos (H_α) devido a sua boa definição.

Tabela 4. Atribuição dos principais sinais de ^1H NMR para os ligantes em ppm.

H	HBPABr	HBPA	HBPAMe	HBPAOMe
H_ζ	-	7,14-7,26 (m)	2,24 (s)	3,74 (s)
H_κ	4,01 (s)	3,93 (s)	3,95 (s)	3,92 (s)
H_ι	4,11 (s)	4,01 (s)	4,00 (s)	3,97 (s)
H_θ	6,92 (d, 9,09 Hz)	6,98 (d, 7,10 Hz)	6,98 (d, 8,16 Hz)	6,56 (m)
H_ϵ	7,92-8,01 (m)	6,75-6,89 (m)	6,76-6,80 (m)	6,71-6,82 (m)
H_η	8,10 (d, 9,09 Hz)			
H_β	7,25-7,30 (m)	7,14-7,26 (m)	7,18-7,28 (m)	7,16-7,26 (m)
H_δ				
H_γ	7,71 (t, 7,42 Hz)	7,67 (dt, 1,84 Hz; 7,84 Hz)	7,67 (dt, 1,35 Hz, 7,60 Hz)	7,66 (dt, 1,54 Hz; 7,65 Hz)
H_α	8,60 (d, 4,24 Hz)	8,59 (d, 4,02 Hz)	8,57 (d, 4,63 Hz)	8,58 (d, 3,54 Hz)

s= simpleto, d= dupleteo, t=tripleto, dd= duplo dupleteo, dt=duplo tripleto, m=multiplero

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Os sinais referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos em posição *orto* ao substituinte bromo em HBPABr na região aromática do espectro (H_ϵ e H_η) possuem maior

deslocamento químico (ppm) em comparação com os outros três ligantes. Isto indica que estes hidrogênios se encontram mais desblindados eletronicamente. Isto se deve ao efeito indutivo negativo do bromo, que resulta em cargas parciais positivas sobre os carbonos aos quais estes hidrogênios estão ligados, promovendo maior desblindagem e conseqüente maior deslocamento químico.

O hidrogênio ligado ao carbono em posição *meta* ao substituinte (H_θ) apresentou menor deslocamento químico no ligante HBPAOMe quando comparado aos outros ligantes. Isto indica que neste caso, a baixa influência do substituinte doador metoxi na posição *meta* atua em conjunto com a influência do substituinte hidroxil em posição *orto* ao hidrogênio H_θ , fazendo com que o carbono ligado a este hidrogênio possua uma maior concentração de densidade eletrônica, resultando em uma maior blindagem deste hidrogênio. Todos os outros sinais estão concordantes com os resultados reportados em literatura. (NEVES *et al.*, 1992; PERALTA *et al.*, 2010).

5.1.4 Voltametria Cíclica (CV)

A varredura do potencial, para verificar processos redox nos compostos, teve início pela região anódica, onde dois processos puderam ser observados para os quatro ligantes, sendo estes o processo I e o processo II. Três processos de pequena intensidade são observados quando avarredura do potencial foi realizada na região catódica (Figura 24).

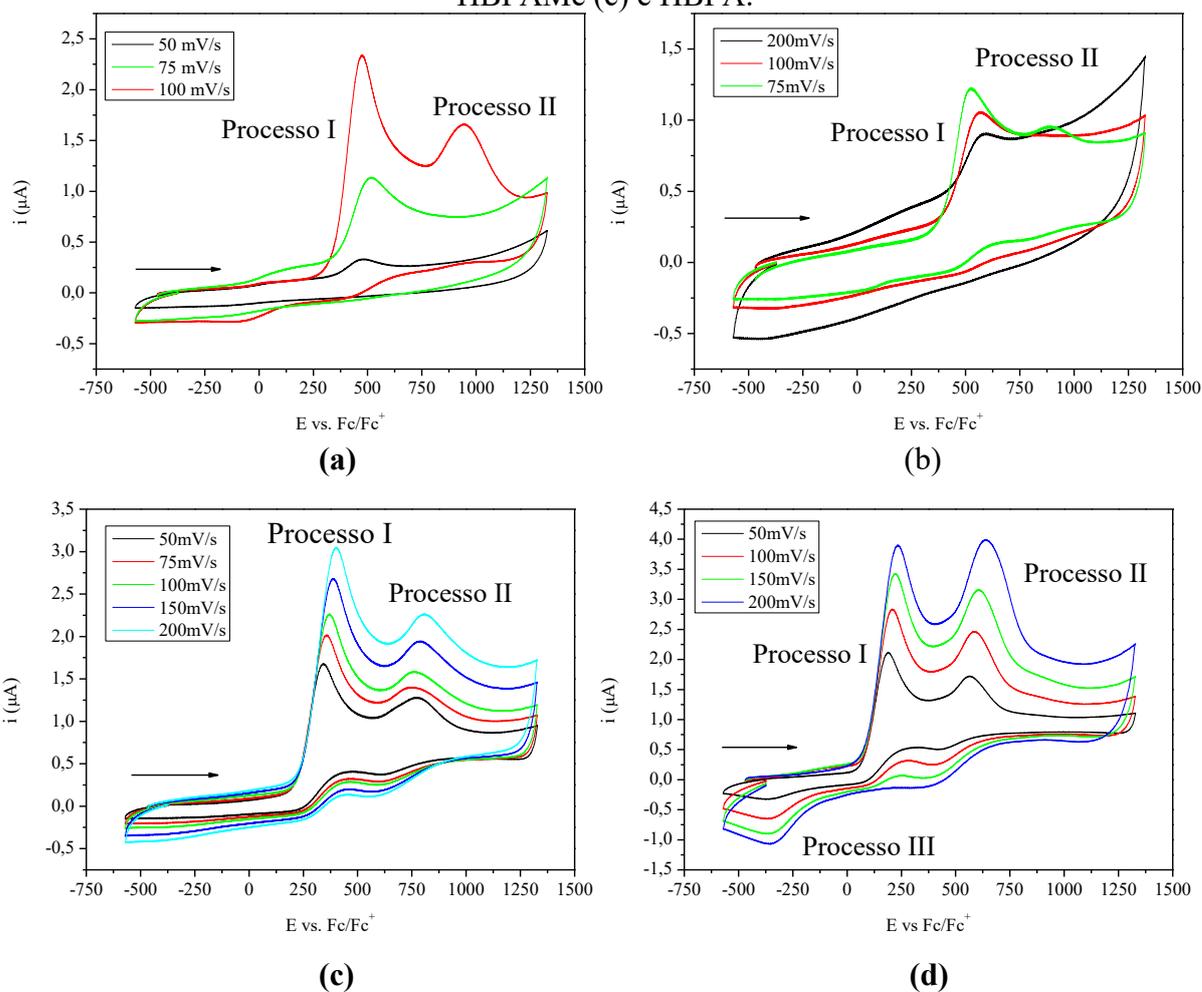
Para os processos existentes na região catódica, o processo em -374 mV (Processo III) é de interesse investigativo. As outras duas ondas próximas encontradas em valores de potenciais positivos na região catódica podem estar associadas com a reversibilidade dos processos I e II.

De acordo com Tessensohn (2013), a oxidação do anel fenólico envolve a perda de dois elétrons e um próton em múltiplas etapas, que comumente se apresentam como uma única onda nos voltamogramas de solventes orgânicos apróticos devido à alta velocidade com o qual ocorrem. Inicialmente, um radical fenoxil é formado e o próton da hidroxila abstraído. Em seqüência, é formado o cátion fenoxônio com a oxidação de um segundo elétron.

O processo I apresenta as ondas de maior intensidade para os quatro ligantes, sendo estas possivelmente as ondas referentes a formação de cátions fenoxônio. Ainda é possível observar que os valores dos potenciais para este processo se tornam mais positivos de acordo com a habilidade retiradora de elétrons do substituinte na posição *para* à hidroxila ($OCH_3 <$

$\text{CH}_3 < \text{H} < \text{Br}$). Isto pode ser um indicativo de que o substituinte metóxi promove uma maior estabilidade às espécies oxidadas formadas no processo I.

Figura 24. Voltamogramas cíclicos dos ligantes em CH_2Cl_2 . $[\text{C}] = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, $[\text{TBAPF}_6] = 1,0 \times 10^{-1} \text{ mol L}^{-1}$, utilizando eletrodo de trabalho de carbono vítreo, contraeletrodo de platina e eletrodo de referência de Ag/Ag^+ . HBPA (a), HBPABr (b), HBPAMe (c) e HBPA.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

O processo de maior deslocamento anódico (processo II) apresenta alta supressão de sua banda de acordo com o número de varreduras para os ligantes HBPA e HBPABr, mas apresenta um aumento da resposta da corrente elétrica e deslocamento anódico de acordo com o aumento da velocidade de varredura sem sua supressão para HBPAMe e HBPAOMe.

Dois caminhos subsequentes na continuidade dos processos eletroquímicos são possíveis a partir da formação do cátion fenoxônio, sendo estes a hidratação ou autorreações, como dimerização e desalquilação, de acordo com a concentração de água do meio e dos

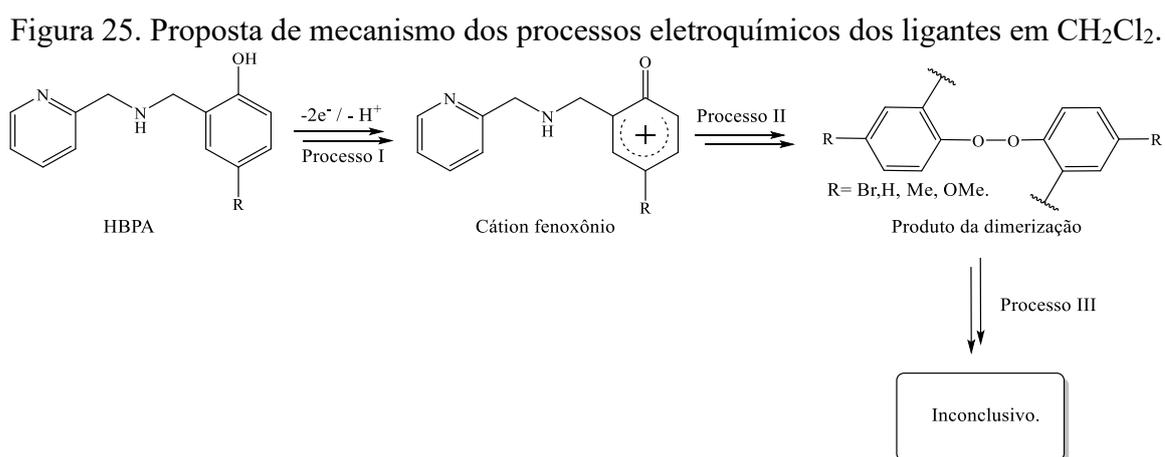
substituintes do anel fenólico (EICKHOFF *et al.*, 2001). Para os ligantes de maior caráter doador, o processo II pode não ser suprimido com varreduras de potencial consequentes devido à estabilização do fenoxônio cátion promovida pelo grupo substituinte.

Tabela 5. Potenciais dos processos, em volts (V), encontrados vs. Fc/Fc^+ para os ligantes em CH_2Cl_2 .

Processo	HBPABr	HBPA	HBPAMe	HBPAOMe
I (E_{pa})	0,521	0,474	0,369	0,208
II (E_{pa})	0,892	0,945	0,763	0,588
III (E_{pc})	-	-	-	-0,374

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

De acordo com o proposto, os substituintes de maior caráter doador teriam maior capacidade de estabilizar o cátion fenoxônio, fazendo com que estas espécies pudessem existir por tempo o suficiente para que o processo de dimerização fosse detectado, sendo este associado ao processo II. Já as espécies oxidadas formadas para HBPABr e HBPA podem ser instáveis ao ponto de que a reatividade destas espécies seja maior e a velocidade de reação seja consequentemente mais rápida. Para confirmar os mecanismos, novos experimentos eletroquímicos em velocidades de varredura mais altas são necessários.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

O processo III foi observado apenas para o ligante HBPAOMe. Desta forma, especula-se que este processo pode estar também associado com o anel fenólico, sendo um processo consequente da dimerização e tendo influência direta do grupo substituinte, ou ainda outro processo associado com o próprio substituinte metóxi em si. Para maior caracterização

deste processo, outros estudos eletroquímicos são necessários, como espectroeletroquímica, por exemplo. (TESSENSOHN *et al.*, 2013; EICKHOFF *et al.*, 2001).

5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS ORGANOMETÁLICOS

As técnicas utilizadas para a caracterização das fotoCORMs apresentadas abaixo foram espectroscopia de infravermelho, espectrofotometria de UV-Vis, espectroscopia de ^1H NMR, voltametria cíclica, análise elementar CHN e difratometria de raios X.

5.2.1 Difractometria de Raios X

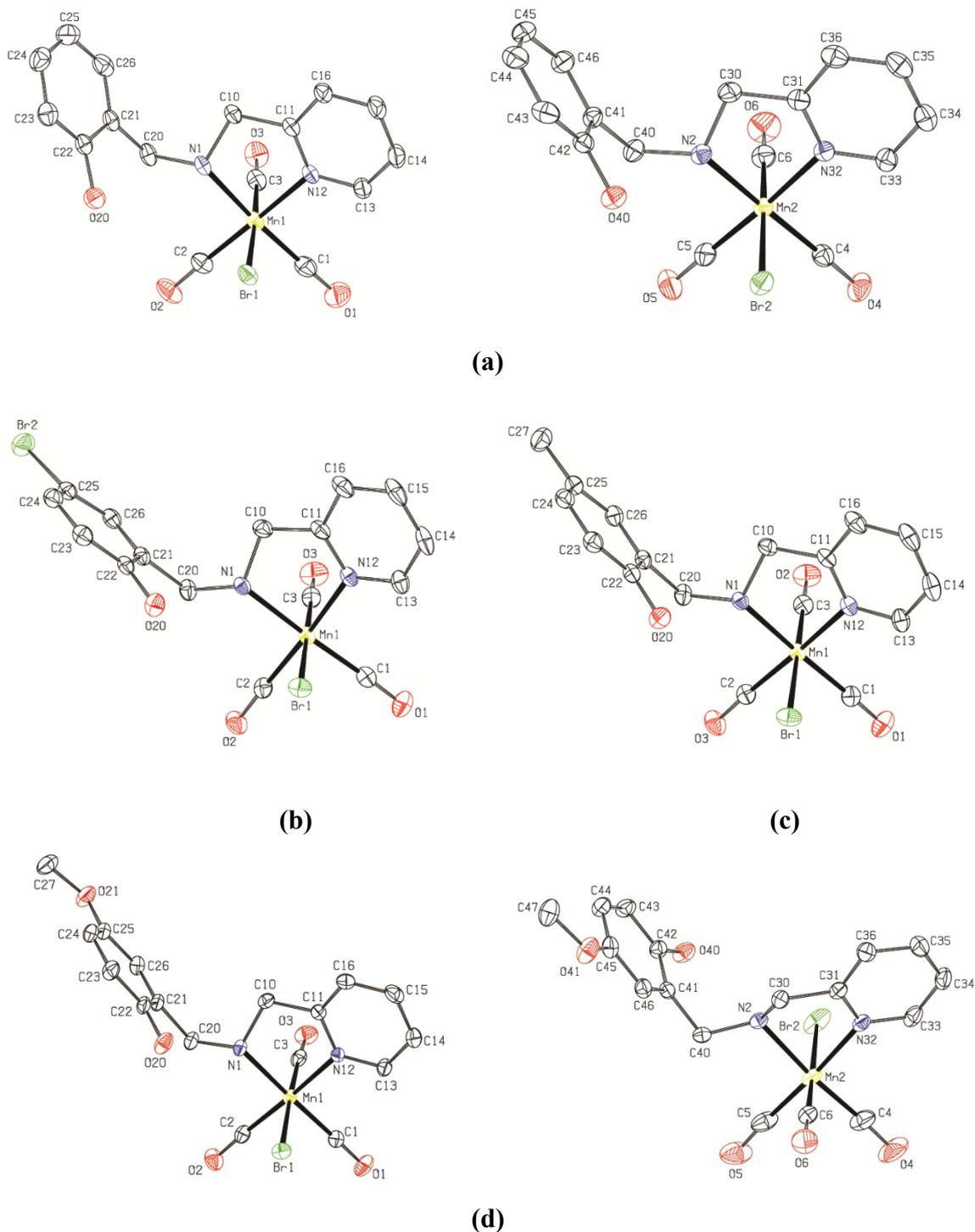
As estruturas propostas foram confirmadas a partir da difratometria de raios X de monocristais obtidos para os quatro compostos organometálicos. Os cristais foram obtidos através da solubilização dos compostos em 1:1 diclorometano/hexano, permitindo a evaporação lenta do solvente pelo período de uma semana em estufa de recristalização à 25°C. As representações dos elipsoides das estruturas cristalinas dos quatro compostos são apresentadas na Figura 26. Os dados cristalográficos tabelados podem ser encontrados no Apêndice D.

As estruturas de raios X confirmam que o ligante bromo permanece coordenado ao centro metálico e o anel fenólico como um grupo pendente para todos os casos. Além disto, um anel de cinco membros é formado na complexação através dos nitrogênios pertencentes a piridina e a amina. Foi possível confirmar também que os quatro compostos apresentaram um modo de coordenação facial das carbonilas, resultado este congruente com os espectros de IR.

Mn-HBPA apresenta um sistema cristalino monoclinico ($a \neq b \neq c$; $\alpha = \gamma = 90$ e $\beta > 90$) e grupo espacial P 21/n, enquanto Mn-HBPABr, Mn-HBPAMe e Mn-HBPAOMe apresentam sistemas cristalinos triclinicos ($a \neq b \neq c$; $\alpha \neq \gamma \neq \beta$) e grupo espacial P -1. Isto indica que a adição de grupos substituintes mais volumosos no anel fenólico dificulta o empacotamento molecular.

Além disto, Mn-HBPA apresentou duas estruturas cristalinas, devido a formação de confôrmeros, onde há variações nos ângulos de torção do anel fenólico devido a maiores graus de liberdade provenientes dos carbonos metilênicos. Mn-HBPAOMe também apresenta duas estruturas cristalinas devido a formação de isômeros, onde o ligante bromo e uma das carbonilas são invertidos no eixo z da molécula (Figura 26, (d)).

Figura 26. Estruturas dos compostos organometálicos em elipsoides com 40% de probabilidade. Mn-HBPA (a), Mn-HBPABr (b), Mn-HBPAMe (c) e Mn-HBPAOMe (d).



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Os comprimentos de ligação Mn-C apresentam grande similaridade com valores reportados em literatura. (CARRINGTON, 2015; GONZALES, 2012). Para Mn-HBPA as duas estruturas conformacionais apresentam comprimentos e ângulos de ligação idênticos em

relação ao centro metálico, indicando que as distorções geométricas não devem resultar em variações nas transições eletrônicas dos compostos, o que pode ser confirmado pela ausência de uma mistura de espécies observáveis nos espectros de UV-Vis.

Os menores comprimentos de onda Mn-C foram encontrados para a carbonila em posição *trans* ao ligante bromo. Isto se deve a influência direta do bromo na retrodoação π , que tende a resultar em uma deslocalização de densidade eletrônica ao ligante em posição *trans*. Esta deslocalização de densidade eletrônica favorece ligantes π -receptores como a carbonila, fortalecendo as interações π e, conseqüentemente diminuindo o comprimento ligação.

Em relação às ligações Mn-C, pertencentes às carbonilas nas posições opostas aos nitrogênios, é possível observar que os menores comprimentos de ligação são encontrados para as carbonilas em posição *trans* à piridina, nos quatro compostos organometálicos. A diferença no comprimento de ligação em relação as carbonilas em posição *trans* à amina é menor que 0,01 Å para todos os complexos. Os comprimentos de ligação encontrados indicam que ambos os nitrogênios possuem caráter σ -doador típico semelhante, e a piridina possui caráter π -doador fraco.

Estes resultados são também congruentes com a variação mínima observada para as deformações axiais das carbonilas no IR dos quatro compostos, uma vez que os comprimentos de ligação C-O, bem como as ligações Mn-N e Mn-Br também apresentam diferenças desprezáveis dentro da série sintetizada. Desta forma, é possível observar através de UV-Vis e IR que o comportamento eletrônico do composto na região próxima do centro metálico não é afetado pela presença dos grupos substituintes, que influenciam majoritariamente apenas o anel fenólico.

Os ângulos de ligação OC-Mn-CO possuem valores próximos de 90°, indicando baixa deformação da geometria octaédrica da esfera de coordenação do centro metálico em relação a estes ligantes. Todavia, observa-se que o comprimento de ligação N-Mn-N é de aproximadamente 79°, isto devido a formação do anel de cinco membros do ligante na complexação com o centro metálico, que tende a tensionar os ângulos. Os principais comprimentos e ângulos de ligação são descritos na tabela 6.

Tabela 6. Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) das estruturas dos compostos organometálicos.

Comprimentos de ligação (Å)				
	Mn-HBPABr	Mn-HBPA ^a	Mn-HBPAMe	Mn-HBPAOMe ^a
Mn(1)-C(3)	1,802(2)	1,7948(19)	1,7973(17)	1,798(3)
Mn(1)-C(2)	1,811(2)	1,8119(19)	1,8154(17)	1,814(3)
Mn(1)-C(1)	1,815(2)	1,816(2)	1,8214(17)	1,816(3)
Mn(1)-N(12)	2,0590(15)	2,0525(14)	2,0610(14)	2,052(2)
Mn(1)-N(1)	2,0856(16)	2,0886(15)	2,0860(14)	2,089(2)
Mn(1)-Br(1)	2,5254(4)	2,5273(3)	2,5258(3)	2,5320(5)
C(1)-O(1)	1,142(3)	1,144(2)	1,142(2)	1,142(3)
C(2)-O(2)	1,148(2)	1,145(2)	1,145(2)	1,145(3)
C(3)-O(3)	1,134(2)	1,148(2)	1,141(2)	1,133(3)
Ângulos (°)				
C(3)-Mn(1)-C(2)	92,33(9)	90,62(8)	92,06(8)	88,51(11)
C(3)-Mn(1)-C(1)	90,69(9)	90,85(9)	89,92(7)	93,08(12)
C(2)-Mn(1)-C(1)	87,96(9)	88,68(9)	87,42(7)	87,66(11)
N(12)-Mn(1)-N(1)	78,27(6)	79,37(5)	78,22(5)	79,17(8)
N(12)-Mn(1)-Br(1)	85,57(4)	85,38(4)	85,43(4)	86,14(6)
N(1)-Mn(1)-Br(1)	87,33(4)	85,25(4)	86,93(4)	87,72(6)

^a Os valores apresentados para Mn-HBPA e Mn-HBPAOMe são referentes a uma das duas estruturas existentes para cada composto. Para encontrar os valores referentes a ambas as estruturas de cada composto, consultar o apêndice D.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

5.2.2 Espectroscopia na Região do Infravermelho (IR)

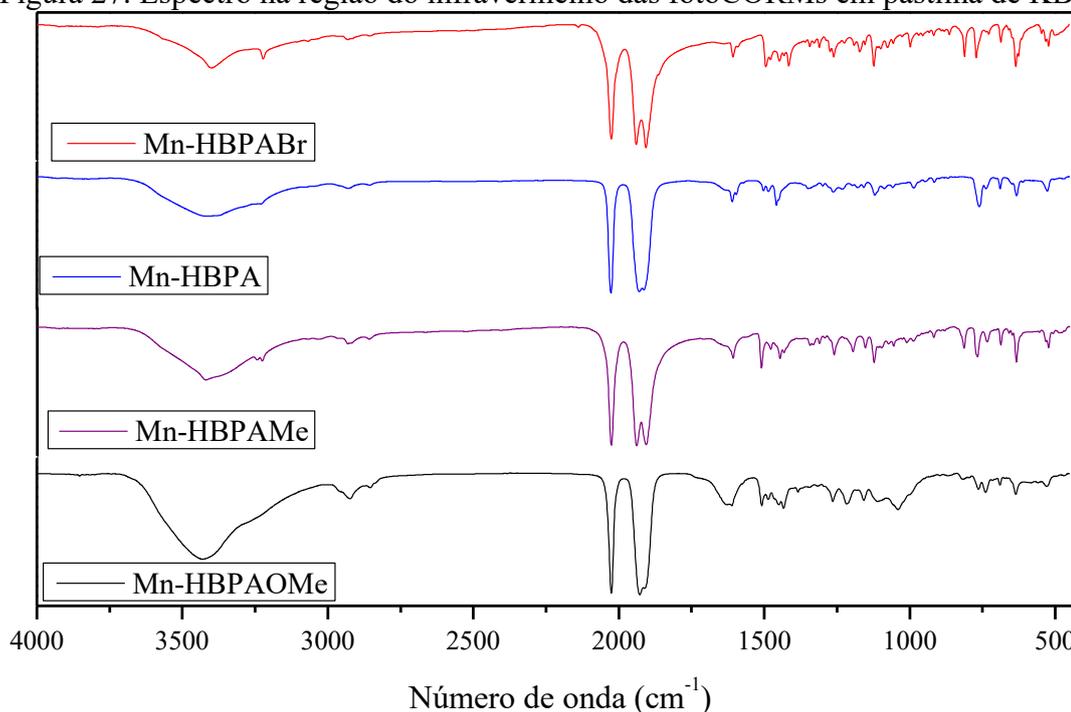
Os espectros das fotoCORMs foram apresentados em uma visualização única para melhores discussões comparativas da série sintetizada. As pastilhas de KBr foram preparadas da mesma forma utilizada para os ligantes, com exceção do manuseio das amostras em ambientes de baixa luminosidade. Os espectros individuais podem ser encontrados a partir do Apêndice C.

As bandas de estiramento ν (O-H) próximas de 3500 cm^{-1} puderam ser caracterizadas para os quatro complexos. É possível observar que existe uma tendência onde o número de onda atribuído para estas vibrações é crescente de acordo com a influência eletrodoadora do

grupo substituinte. Isto se deve a uma promoção da densidade eletrônica no carbono em posição *para* ao substituinte, aumentando conseqüentemente a densidade eletrônica sobre o oxigênio ligado a este carbono e fortalecendo a ligação O-H.

As deformações angulares fora do plano δ (O-H) em fenóis apresentam-se como bandas de intensidade média na região entre $1390\text{-}1310\text{ cm}^{-1}$ (SILVERSTEIN, 2000). Assim como para os ligantes, esta região possui alta sobreposição de sinais nos complexos e, devido à isto, esta vibração não foi atribuída.

Figura 27. Espectro na região do infravermelho das fotoCORMs em pastilha de KBr.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

As demais vibrações referentes à parte orgânica dos complexos apresentam grande similaridade entre si e com os respectivos espectros de IR dos ligantes. É possível observar que as intensidades (%T) das bandas referentes a parte orgânica são muito menores nos complexos devido a presença das carbonilas, que possuem duas ligações π e são altamente polarizáveis, fazendo com que estas sejam intensas e “achatem” o restante do espectro. A espectroscopia de IR por si só não é suficiente para descrever completamente o comportamento eletrônico dos complexos e para isto, um conjunto de análises foi realizado com o propósito de avaliar a influência dos substituintes nestes compostos.

Tabela 7. Atribuições das principais bandas presentes nos compostos metálicos, em cm^{-1} .

Atribuição	Mn-HBPABr	Mn-HBPA	Mn-HBPAMe	Mn-HBPAOMe
ν (O-H)	3413	3400	3420	3434
ν (N-H)	3231	3222	3224	3222
ν (C=C e C=N)	1610-1458	1607-1495	1608-1447	1611-1434
ν (C-O)	1260	1261	1261	1265
δ (C-H _{ar})	748	771	768	764
Atribuição	Mn-HBPABr	Mn-HBPA	Mn-HBPAMe	Mn-HBPAOMe
ν (C=O)	2025	2025	2027	2025
ν (C=O)	1930	1940	1940	1928
ν (C=O)	1914	1907	1907	1911

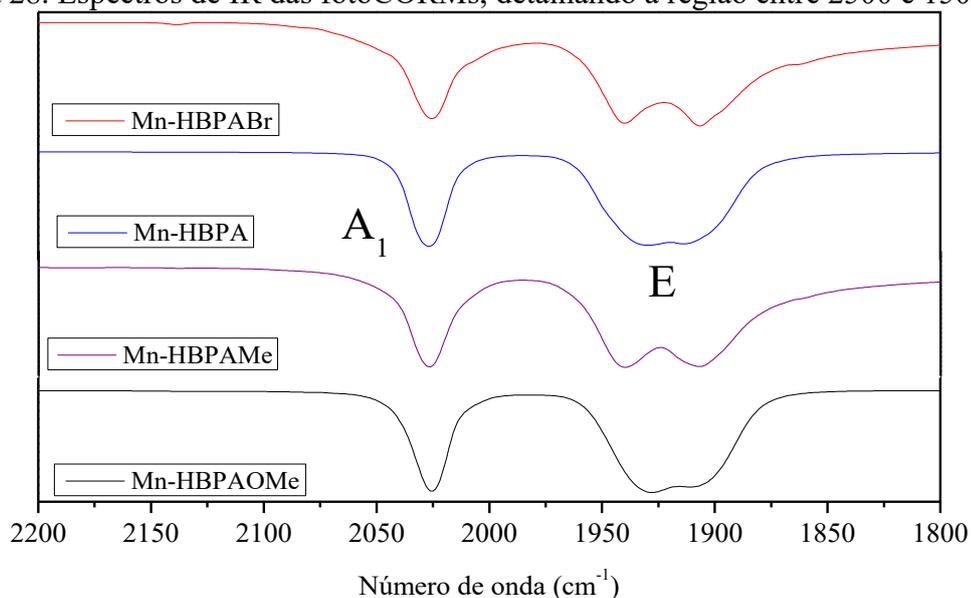
Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Todavia, as carbonilas ligadas ao centro metálico de manganês apresentam também variação mínima de energia entre si. Este é um indício de que as estruturas apresentam grande similaridade. Os ligantes derivados de HBPA são descritos como ligantes tripodais, ou seja, apresentam três pontos de coordenação ao centro metálico. As investigações preliminares tiveram como objetivo avaliar se os ligantes se coordenam ao manganês(I) de forma bidentada ou tridentada.

Considerando que as carbonilas apresentam baixa variação de energia entre si, este é um indício de que o anel fenólico não se coordena ao centro metálico em nenhuma das estruturas, uma vez que o grupo substituinte promoveria maiores diferenciações energéticas, influenciando diretamente na densidade eletrônica do centro metálico e consequentemente nas carbonilas. Este foi o primeiro indício de que os ligantes se ligam então de forma bidentada, mantendo o anel fenólico como um grupo pendente. Esta proposição foi confirmada posteriormente através da difratometria de raios X (seção 5.2.3).

Os espectros de IR para os quatro compostos apresentam uma banda próxima de 2025 cm^{-1} de simetria A_1 (estiramento simétrico) e uma banda degenerada de menor energia de simetria E (estiramento assimétrico) (Figura 28). Estas bandas estão indicam que as carbonilas estão coordenadas ao centro metálico de forma facial, gerando uma simetria local C_{3v} .

Figura 28. Espectros de IR das fotoCORMs, detalhando a região entre 2500 e 1500 cm^{-1} .

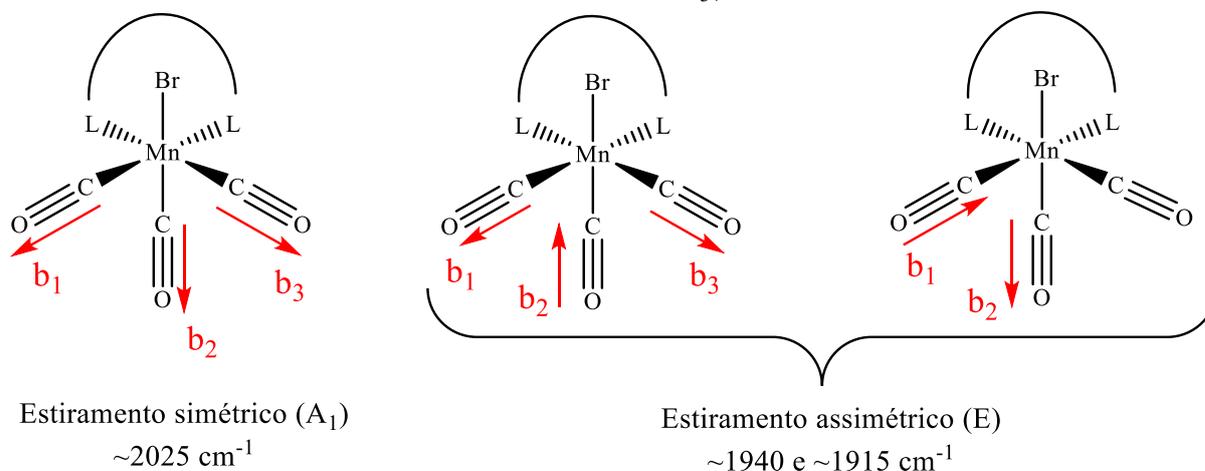


Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A banda degenerada (E) apresenta uma característica alargada para os complexos Mn-HBPA e Mn-HBPAOMe. As estruturas de raios X indicam que Mn-HBPA apresenta dois confôrmeros e Mn-HBPAOMe, dois isômeros (seção 5.2.3). As alterações geométricas no ligante para o primeiro e na esfera de coordenação para o segundo podem influenciar diretamente no momento de dipolo da molécula como um todo, resultando no alargamento observado.

Usualmente, a definição da banda degenerada em duas bandas isoladas é atribuída a influência de um ligante bidentado, que resulta na quebra da simetria da molécula. Apesar de todas as estruturas constituírem um ligante bidentado, as diferentes angulações na estrutura do ligante encontradas nos confôrmeros de Mn-HBPA podem estar associadas com o alargamento da banda degenerada devido a mistura das espécies, enquanto a inversão ligante bromo pela carbonila no eixo z de Mn-HBPAOMe impacta diretamente o momento de dipolo da molécula, também podendo ser a razão do alargamento da banda. A Figura 29 apresenta os modos vibracionais das carbonilas aqui discutidos.

Figura 29. Modos vibracionais de deformação axial para compostos tricarbonílicos de simetria local C_{3v} .



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

5.2.3 Análise Elementar de CHN

A pureza dos compostos foi avaliada por análise elementar de C, H e N. A Tabela 8 apresenta os valores teóricos e experimentais obtidos para os quatro complexos. Para os compostos que possuem moléculas de solvente associados à estrutura, os valores percentuais apresentados na coluna de valores calculados já consideram estes solventes em função da redução do erro percentual entre os valores teóricos e experimentais.

Todos os valores obtidos possuem baixo erro percentual, o que indica que os graus de pureza das amostras são altos, como indicam também os espectros de ^1H NMR. Os solventes levados em consideração para a determinação da fórmula molecular foram apenas CH_2Cl_2 e H_2O , uma vez que diclorometano residual pode estar presente, sendo o solvente utilizado tanto na síntese dos compostos quanto em sua recristalização e água pode estar presente como fruto de um grau de higroscopicidade dos compostos.

Tabela 8. Comparativo entre os valores experimentais e teóricos da análise elementar de C, H e N para as fotoCORMs sintetizadas.

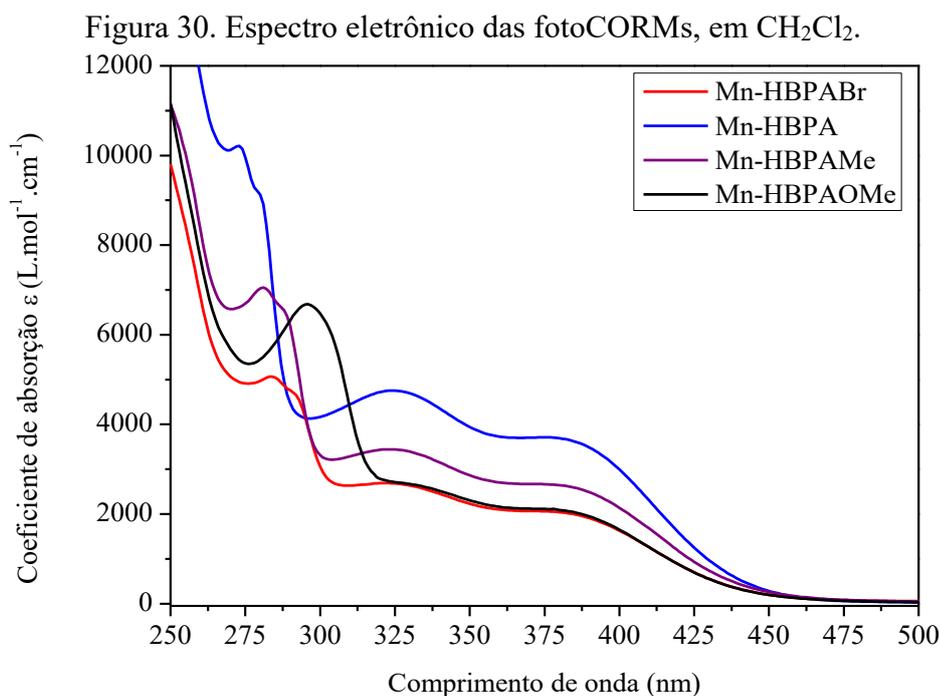
Composto	Calculado	Experimental	Dif. _{max}	Fórmula Molecular
Mn-HBPA	C 44,47	C 44,43	-0,04%	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrMnN}_2\text{O}_4$
	H 3,03	H 3,33	+0,3%	
	N 6,48	N 6,32	-0,16%	

Composto	Calculado	Experimental	Dif. _{max}	Fórmula Molecular
Mn- HBPABr	C 34,26	C 34,18	-0,08%	$C_{16}H_{12}Br_2MnN_2O_4 \cdot 1$ CH_2Cl_2
	H 2,37	H 2,50	+0,13%	
	N 4,70	N 4,54	-0,16%	
Mn- HBPAMe	C 44,33	C 44,33	0	$C_{17}H_{15}BrMnN_2O_4 \cdot 0.8 H_2O$
	H 3,63	H 3,64	+0,01%	
	N 6,08	N 5,95	-0,13%	
Mn- HBPAOMe	C 42,21	C 42,23	+0,02%	$C_{17}H_{15}BrMnN_2O_5 \cdot 1.2 H_2O$
	H 3,63	H 3,59	-0,04%	
	N 5,79	N 5,70	-0,09%	

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

5.2.4 Espectroscopia na Região do UV-Vis

Os espectros aqui apresentados também foram dispostos na mesma figura para fins de comparação. Os espectros individuais em diferentes concentrações, juntamente com as curvas de calibração de cada fotoCORM podem ser encontrados a partir do Apêndice E.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Três bandas são observáveis para os quatro complexos. A princípio esperava-se que as duas bandas de maior energia se adequassem ao perfil espectral encontrado para os ligantes, onde a primeira banda seria associada a uma transição $p\pi^* \leftarrow p\pi$ nos anéis piridínicos, em sequência uma transição do tipo $\pi^* \leftarrow n$ nos anéis fenólicos e por fim uma transferência de carga metal-ligante (MLCT) para a banda de menor energia.

Observa-se que para a primeira banda existe uma tendência de deslocamento batocrômico em função da habilidade eletrodadora do grupo substituinte. Esta característica não é observada para a banda associada ao anel piridínico nos ligantes e não deve ocorrer nos complexos. Devido a isto, a banda de maior energia deve estar majoritariamente associada com a transição $\pi^* \leftarrow n$ do anel fenólico.

Com isto, a transição $p\pi^* \leftarrow p\pi$ não pôde ser observada na faixa de comprimentos de onda do experimento e na concentração utilizada para os complexos, uma vez que para comprimentos de onda menores a tendência é de alta extrapolação das curvas de absorvância e experimentos empregando-se concentrações muito menores seriam necessários, para observar esta banda.

Com a primeira banda estando então associada ao anel fenólico $\pi^* \leftarrow n$, houve uma tendência, onde o substituinte de maior efeito eletrodador promoveu o maior deslocamento batocrômico desta banda, tendo o substituinte bromo desviando da tendência da mesma forma com a qual ocorre no ligante. Este comportamento está associado com a influência do grupo substituinte nas energias dos orbitais de fronteira destas transições eletrônicas, porém, os orbitais específicos envolvidos nas transições eletrônicas só poderão ser descritos a partir dos estudos computacionais dos compostos.

Quanto ao coeficiente de absorção dos compostos, a tendência é contrária à encontrada para os ligantes, onde os valores de ϵ tendem a uma diminuição de acordo com a habilidade eletrodadora do grupo substituinte. Diversos fatores podem influenciar no coeficiente de absorção, como por exemplo distorções geométricas. Apesar do anel fenólico não se encontrar coordenado ao centro metálico, a rigidez do sistema pode ser influenciada por nuvens de densidade eletrônica de outras regiões da molécula próximas, minimizando os graus de liberdade do anel fenólico. Os grupos substituintes de maior polaridade (Br e OMe) resultam nos menores valores de ϵ , o que indica que estes grupos podem estar sofrendo influências de grupos próximos que poderiam resultar na diminuição do coeficiente de absorção, ou até mesmo do solvente, interagindo com esta região dos compostos.

Tabela 9. Principais atribuições das transições eletrônicas dos ligantes.

Ligante	Atribuição	λ_{\max} (nm)	ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)
Mn-HBPABr	$\pi^* \leftarrow n$ (fenol)	284	4127
	CT	321	2128
	MLCT/XLCT	~379	~1600
Mn-HBPA	$\pi^* \leftarrow n$ (fenol)	273	6524
	CT	323	3716
	MLCT/XLCT	~379	~2900
Mn-HBPAMe	$\pi^* \leftarrow n$ (fenol)	281	6021
	CT	323	3030
	MLCT/XLCT	~379	~2400
Mn-HBPAOMe	$\pi^* \leftarrow n$ (fenol)	295	5926
	CT	~329	~2300
	MLCT/XLCT	~379	~1800

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

As duas transições bandas subsequentes são atribuídas a este trabalho como transferências de carga (CT) e transferências de carga metal-ligante/halogênio-ligante (MLCT/XLCT). As transições próximas de 323nm para os complexos não podem ser atribuídas como MLCTs na ausência dos cálculos computacionais, enquanto as transições de menor energia são caracteristicamente MLCTs por comparação com a literatura (WHITE *et al.*, 2019; CHAKRABORTY *et al.*, 2014).

Tendo em vista que estas transições são provenientes dos orbitais π_{M-CO} e p_{Br} para os orbitais π^*_{ligante} , essas devem sofrer influência mínima do grupo substituinte localizado no anel fenólico. Desta forma, pode-se observar que os comprimentos de onda máximos encontrados para estas transições eletrônicas são idênticos entre si.

Dentro da série, Mn-HBPAOMe apresenta a maior diferença energética para essas transições eletrônicas, possivelmente estando associado com as duas formas isoméricas existentes para esta estrutura, onde um bromo e uma carbonila são invertidos no estereocentro para os dois isômeros (seção 5.2.3).

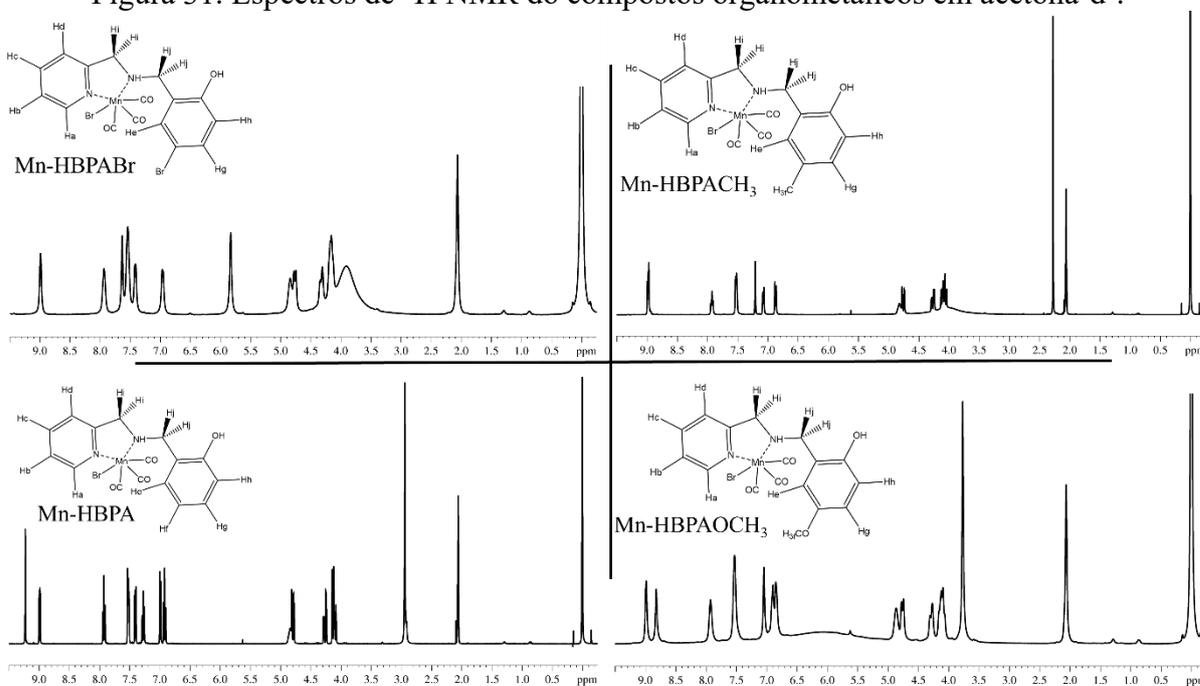
Observa-se uma tendência de diminuição do coeficiente de absorção de acordo com o aumento da habilidade eletrodoadora do grupo substituinte, com exceção para Mn-HBPABr. Apesar disto, os diferentes coeficientes de absorção encontrados podem estar associados com

distorções geométricas ao redor do centro metálico. Além disto, os estudos computacionais são necessários para a completa caracterização dos orbitais envolvidos nas transições eletrônicas, o que permitiria facilitar o entendimento da tendência dos coeficientes de absorção.

5.2.5 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (^1H NMR)

Os espectros de ^1H NMR das fotoCORMs são apresentados a seguir. Os espectros foram obtidos em acetona- d_6 com o propósito de realizar comparações com outros compostos semelhantes sendo desenvolvidos simultaneamente. Desta forma, a comparação direta dos sinais existentes entre os ligantes e complexos não é possível sem levar em consideração a influência do solvente nas multiplicidades e deslocamentos químicos obtidos. A referência interna da amostra foi tetrametilsilano (TMS, $\delta = 0,00$ ppm), tendo o hidrogênio lateral ao nitrogênio do anel piridínico como referência para as integrações dos demais sinais. Os espectros individuais apresentando as integrais dos compostos podem ser encontrados no Apêndice F.

Figura 31. Espectros de ^1H NMR do compostos organometálicos em acetona- d_6 .



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A maior parte dos sinais obtidos nos espectros dos complexos apresentam deslocamentos consideráveis, quando comparados aos sinais equivalentes dos ligantes. Isto se deve majoritariamente a influência do solvente, que foi substituído de CDCl_3 para $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ nos complexos. Porém, esta não é a única razão para a variação dos deslocamentos químicos, uma vez que a complexação dos ligantes interfere em sua densidade eletrônica, promovendo uma maior blindagem ou desblindagem eletrônica dos hidrogênios ligados aos anéis aromáticos de acordo com a posição dos hidrogênios em questão.

Os espectros de Mn-HBPABr e Mn-HBPAOMe apresentam sinais mais alargados, quando comparados à Mn-HBPA e Mn-HBPAMe. Este alargamento pode estar associado com a presença de Mn(II) como fruto de um certo grau de decomposição da amostra. Como Mn(II) apresenta configuração eletrônica $[\text{Ar}]3d^5$, este centro metálico tem caráter paramagnético e sua presença no meio pode afetar a resolução dos sinais, influenciando na multiplicidade observada em cada sinal dos espectros.

O hidrogênio ligado à amina pôde ser observado para os quatro complexos, apresentando um deslocamento químico idêntico entre os compostos. Desta forma, entende-se que este sinal está associado com o hidrogênio ligado ao nitrogênio e não ao oxigênio, pois o segundo caso tende a sofrer maior influência do grupo substituinte, o que resultaria em deslocamentos químicos para este sinal. Estes deslocamentos são observados para o hidrogênio ligado ao oxigênio, que pôde ser observado para três complexos, com exceção de Mn-HBPA. Nota-se que quão maior o caráter eletrodoador do grupo substituinte do anel fenólico, maior o deslocamento químico, e conseqüentemente, maior a sua desblindagem eletrônica.

Os hidrogênios ligados aos anéis aromáticos puderam ser caracterizados por comparação direta com o ligante e em comparação com a literatura. Os hidrogênios metilênicos apresentaram um desdobramento do número de sinais, bem como de sua multiplicidade. Este comportamento está associado com perda da rotação livre da molécula. A rigidez da estrutura do anel de cinco membros formado na coordenação ao centro metálico promoveu o aumento da multiplicidade, onde anteriormente simpletos observados nos ligantes se apresentam como multipletos de baixa definição nos complexos.

O carbono metilênicos que não faz parte do anel formado na complexação possui maiores graus de liberdade que o carbono pertencente ao anel, porém é importante ressaltar que a rotação livre pode também ser parcialmente comprometida por efeitos estéricos. Estes efeitos resultam no desdobramento de sinais resultantes de acoplamentos geminais, uma vez

que o ambiente químico se torna não equivalente para os dois hidrogênios ligados ao mesmo carbono e é possível observar dois dupletos em deslocamentos químicos relativamente distantes para estes complexos.

O distanciamento entre os sinais referentes a dois hidrogênios ligados ao mesmo carbono pode estar associado com efeitos espaciais, onde grupos de maior eletronegatividade próximos poderiam promover maior desblindagem a um dos hidrogênios, bem como influenciando na rotação livre da molécula. De acordo com as estruturas de raios X, o grupo mais próximo que possa promover esse efeito seria a hidroxila do anel fenólico.

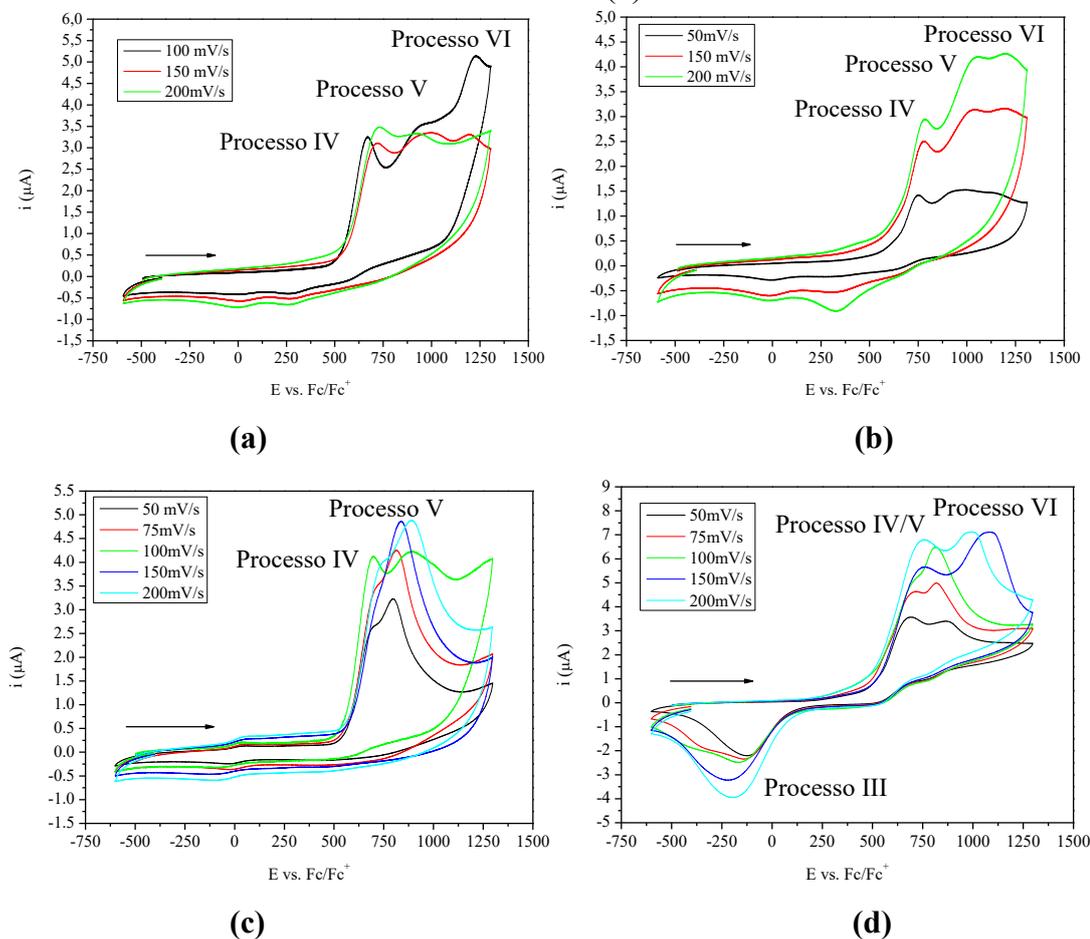
É importante ressaltar que para todos os complexos, um sinal com deslocamento superior a 9,0 ppm foi encontrado (identificado como “?” nos espectros; Apêndice F). Este sinal é referente a um simpleto. Para a caracterização adequada deste sinal, espectroscopias de NMR bidimensionais são necessárias. De forma geral, os quatro complexos apresentam grau de pureza adequado, como confirmado também por análise elementar de C, H e N.

5.2.6 Voltametria Cíclica (CV)

Na região anódica, dois processos são encontrados para Mn-HBPAMe e Mn-HBPAOMe, enquanto três processos podem ser observados para Mn-HBPA e Mn-HBPABr. Todos os processos apresentam comportamentos irreversíveis e apenas um processo é observado na região catódica para Mn-HBPAOMe.

O processo III encontrado apenas para Mn-HBPAOMe tem o mesmo comportamento existente para o respectivo ligante. A variação de potencial em milivolts do processo entre o ligante e o complexo é de 156 mV. Para o complexo, este processo possui menor potencial, indicando que a densidade eletrônica do centro metálico e do restante da esfera de coordenação interferem no favorecimento do processo, que ocorre no ligante.

Figura 32. Voltamogramas dos ligantes em CH_2Cl_2 . $[C] = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, $[\text{TBAPF}_6] = 1,0 \times 10^{-1} \text{ mol L}^{-1}$, utilizando eletrodo de trabalho de carbono vítreo, contraeletrodo de platina e eletrodo de referência de Ag/Ag^+ . Mn-HBPA (a), Mn-HBPABr (b), Mn-HBPAMe (c) e Mn-HBPAOMe (d).



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

O processo IV apresenta uma tendência onde o pico anódico é deslocado para potenciais maiores de acordo com a influência eletrodadora do grupo substituinte, com exceção de Mn-HBPABr, indicando que o processo é desfavorecido pelo aumento da densidade eletrônica no anel fenólico. Esta tendência é contrária à observada para os processos encontrados nos ligantes. Portanto, o mecanismo redox e os produtos formados pelo processo IV podem não ser os mesmos associados aos encontrados para os ligantes, referente à formação de cátions fenoxônio (processo I).

O processo V pode estar associado com a oxidação do centro metálico ($\text{Mn(I)} \rightarrow \text{Mn(II)}$), uma vez que este processo comumente ocorre em potenciais altamente positivos para compostos tricarbonílicos. Isto se deve a baixa densidade eletrônica disponível do metal devido às retroligações π com as carbonilas. No processo de oxidação, espera-se que as três

carbonilas sejam labilizadas da esfera de coordenação devido a minimização das retroligações, pois Mn(II) possui menor densidade eletrônica que Mn(I). Isto faz com que este processo seja majoritariamente irreversível (BOND *et al.*, 1978; BERENDS *et al.*, 2012).

Além disso, o processo V possui um decréscimo do potencial de acordo com o aumento da habilidade eletrodadora do grupo substituinte. Este pode ser um indicativo de que o grupo pendente se coordena ao centro metálico após a oxidação, influenciando no potencial do processo pela estabilidade fornecida pela densidade eletrônica do anel fenólico na coordenação do grupo pendente, favorecendo o processo.

O processo VI apresenta os maiores valores de potenciais no sentido anódico, estando associado com segunda oxidação do centro metálico (Mn(II) \rightarrow Mn(III)) (BERENDS *et al.*, 2012). Na presença de um solvente não-coordenante, os compostos tendem a dimerização, processo este que pode apresentar a sua sequência na região catódica (processo III). A segunda oxidação do centro metálico não pôde ser observada para Mn-HBPAMe, o que desvia da tendência observada para os outros compostos organometálicos.

A técnica de voltametria de onda quadrada será necessária para a melhor caracterização dos processos e identificação de processos sobrepostos, como pode ocorrer para Mn-HBPAOMe. Além disto, para que as espécies formadas em cada processo sejam elucidadas, técnicas espectroeletroquímicas são necessárias. A Tabela 10 apresenta um resumo dos potenciais encontrados para cada onda dos voltamogramas dos complexos.

Tabela 10. Potenciais dos processos redox, em V (volts) encontrados *vs* Fc/Fc⁺ para os complexos em CH₂Cl₂.

Processo	Mn-HBPABr	Mn-HBPA	Mn-HBPAMe	Mn-HBPAOMe
III (E _{pc})	-	-	-	-0,218
IV (E _{pa})	0,782	0,670	0,700	0,763
V (E _{pa})	1,044	0,950	0,903	0,812
VI (E _{pa})	1,191	1,226	-	1,084

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

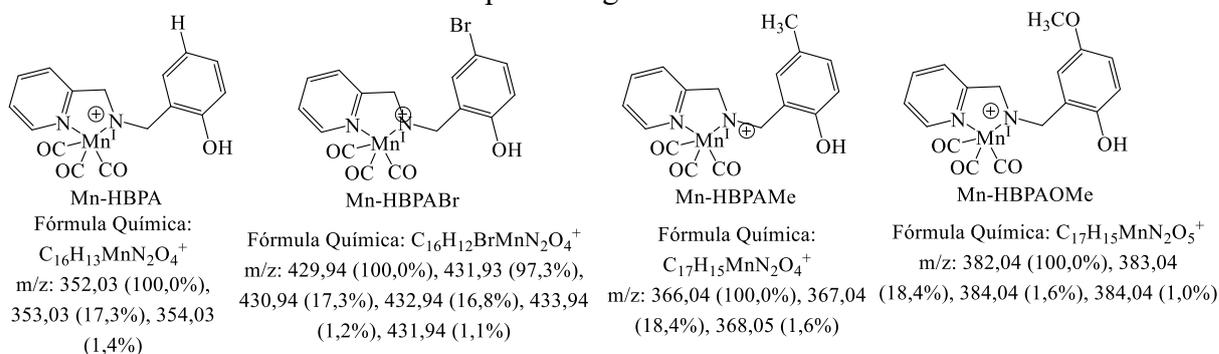
5.2.7 Espectrometria de Massas por Ionização por *Electrospray* (ESI-MS)

Os espectros de massas dos quatro compostos organometálicos foram obtidos, apresentando baixo grau de fragmentação. Para os quatro casos, os picos base encontrados são

referentes a ionização do composto pela dissociação do ligante bromo da esfera de coordenação (Figura 33).

Outras fragmentações de menor intensidade relativa são observáveis para os quatro compostos, porém não foram caracterizadas, uma vez que o pico base dos espectros foi suficiente para a identificação dos compostos. Além disto, a ausência do ligante bromo da esfera de coordenação corrobora a hipótese de que, em meio coordenante, o ligante bromo é substituído por uma molécula de solvente. Os espectros de massas dos compostos, bem como a distribuição isotópica dos picos estão apresentados no Apêndice H.

Figura 33. Espécies catiônicas referentes aos picos base dos espectros de massa dos compostos organometálicos.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

5.3 ESTUDOS DE ESTABILIDADE DOS COMPOSTOS ORGANOMETÁLICOS

O comportamento dos compostos em solução foi avaliado em diclorometano e acetonitrila, com o propósito de observar a influência de solventes coordenantes e não-coordenantes em sua estabilidade. A estabilidade dos compostos foi avaliada por UV-Vis, espectroscopia de IR e condutividade molar.

Foram medidos espectros de UV-Vis dos compostos com intervalo de uma hora pelo período de vinte e quatro horas. A Tabela 11 apresenta as variações percentuais relacionadas a variação da banda MLCT para os compostos nos dois solventes avaliados. Os espectros associados à Tabela 11 podem ser encontrados no Apêndice G para CH_2Cl_2 e Figura 34 para CH_3CN .

Tabela 11. Aumento na absorvância (%) encontradas para os compostos organometálicos, em CH_2Cl_2 e CH_3CN .

Composto	ΔA_{380} (%) CH_2Cl_2	ΔA_{356} (%) CH_3CN
Mn-HBPABr	2,27	6,38
Mn-HBPA	2,41	2,70
Mn-HBPAMe	4,88	2,07
Mn-HBPAOMe	1,79	2,65

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Em solvente não-coordenante, os compostos apresentam alta estabilidade pelo período avaliado, indicando que a permanência das soluções dos compostos, no escuro, neste meio não as degrada. É possível observar que existe um pequeno grau de hipercromismo das bandas devido à alta volatilidade de CH_2Cl_2 , promovendo o aumento da concentração das soluções. Nenhum deslocamento batocrômico ou hipsocrômico foi observado neste meio, indicando que a esfera de coordenação se mantém inalterada em solução.

As medidas de condutividade elétrica das soluções em CH_2Cl_2 também foram realizadas. Os valores de condutividade molar encontrados estão de acordo com uma estrutura ionicamente neutra (GEARY, 1971), indicando que o ligante bromo se mantém ligado à esfera de coordenação em CH_2Cl_2 . Após 24 h, os valores de condutividade apresentaram uma variação desprezível, confirmando a manutenção da esfera de coordenação.

A Tabela 12 apresenta os valores de condutividade nos tempos iniciais e finais das medidas de condutividade elétrica. Com a confirmação da estabilidade dos compostos em CH_2Cl_2 , o acompanhamento das bandas de IR após 24 horas em solução se demonstrou desnecessário e foi realizado apenas para os compostos em meio coordenante.

Tabela 12. Variação da condutividade molar ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$) dos compostos organometálicos após 24 horas em CH_2Cl_2 . $[\text{C}] = 1,0\cdot 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.

Tempo	Mn-HBPABr	Mn-HBPA	Mn-HBPAMe	Mn-HBPAOMe
0	5,89	1,92	3,22	3,27
24h	5,88	4,05	3,26	3,34

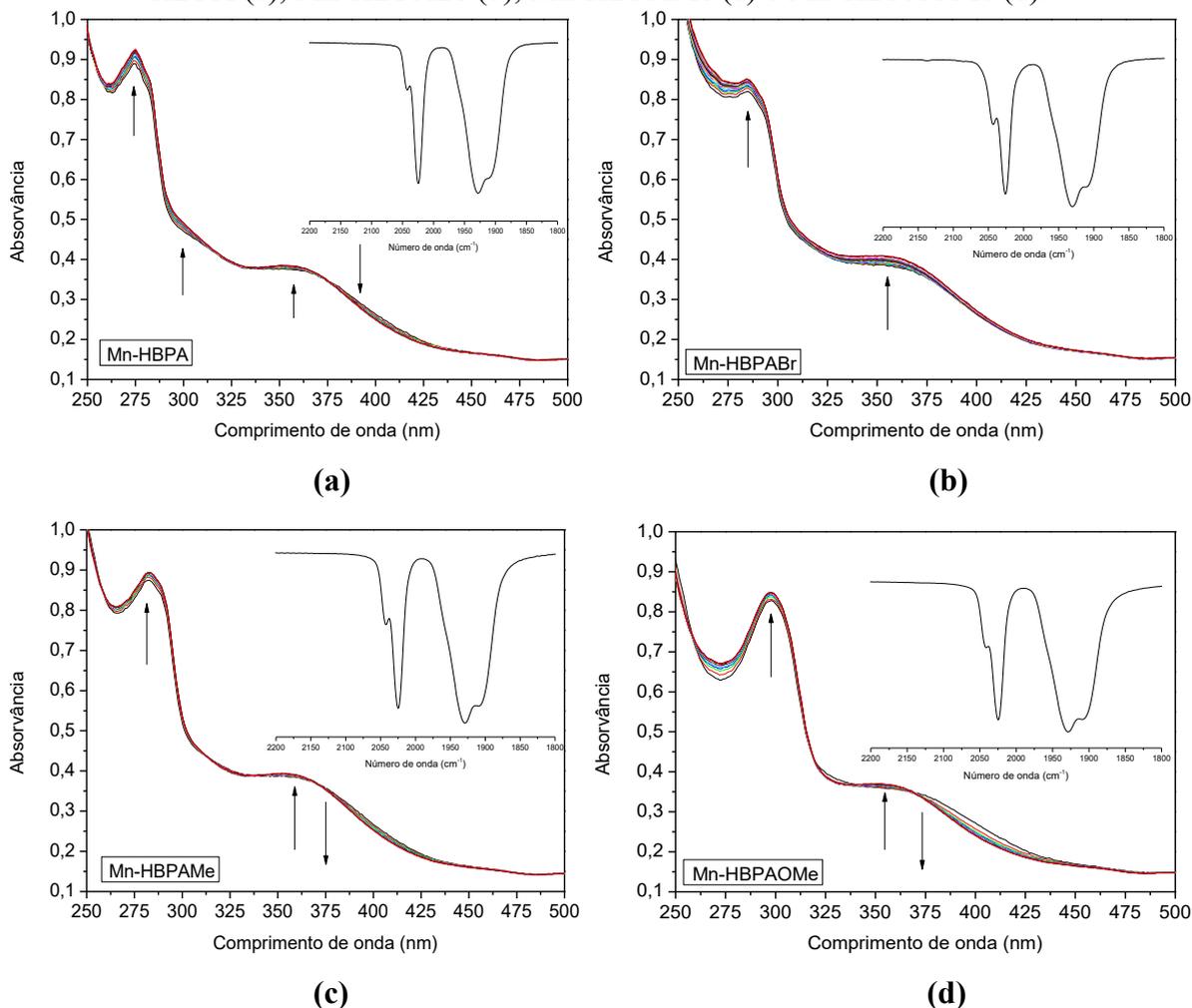
Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Para a avaliação da influência de um solvente coordenante, inicialmente foi realizado o acompanhamento das transições eletrônicas via espectroscopia UV-Vis. Os compostos foram avaliados pelo mesmo intervalo e período realizado com CH_2Cl_2 . Além disto, ao final

da estabilidade um espectro de IR foi medido com o propósito de avaliar mudanças na esfera de coordenação. Os espectros de UV-Vis e IR são apresentados na Figura 34.

Nos UV-Vis, um deslocamento hipsocrômico pôde ser observado para os quatro complexos na MLCT. Este comportamento está associado com a substituição do ligante bromo por uma molécula de CH_3CN (CHAKRABORTY *et al.*, 2014). Este comportamento não é de interesse para fotoCORMs, uma vez que o uso de fontes de radiação mais energéticas tende a diminuir a aplicação terapêutica dos compostos devido ao aumento do risco promovido à saúde (HART, 2019). O hipercromismo observado nas transições eletrônicas está associado à evaporação do solvente, da mesma forma como ocorre em CH_2Cl_2 .

Figura 34. Estabilidades dos compostos, acompanhadas por espectroscopia eletrônica, por 24h. $[\text{C}] = 1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ em CH_3CN e 100 μL da solução para IR em pastilha de KBr Mn-HBPA (a), Mn-HBPABr (b), Mn-HBPAMe (c) e Mn-HBPAOMe (d).



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A substituição do ligante bromo pela acetonitrila também pode ser confirmada por espectroscopia de IR. Após 24 horas do acompanhamento, por UV-Vis, das soluções, espectros de IR foram medidos, mostrando a presença de um sinal referente à deformação axial simétrica das carbonilas em maior energia que o valor encontrado associado ao composto. Nos espectros de IR é possível observar a coexistência de dois estiramentos simétricos νCO , indicando que ocorre uma troca parcial e dependente do tempo para a substituição do ligante bromo pelo solvente nas amostras.

Desta forma, as espécies iniciais $[\text{Mn}(\kappa^2\text{-L})(\text{CO})_3\text{Br}]$ são gradativamente convertidas em $[\text{Mn}(\kappa^2\text{-L})(\text{CO})_3\text{CH}_3\text{CN}]^+$. Apesar da substituição do ligante bromo, o solvente coordenante não é capaz de promover a liberação das carbonilas, como ocorre para algumas CORMs (MOTTERLINI *et al.*, 2002). Caso a liberação de CO ocorresse, seria observada uma diminuição da intensidade das carbonilas nos espectros de IR, bem como o hipocromismo da MLCT nos espectros de UV-Vis. Ambos os comportamentos não foram observados, indicando que as carbonilas mantêm-se coordenadas ao centro metálico na substituição do ligante.

A substituição gradativa do ligante bromo também pôde ser observada através de condutividade molar, onde inicialmente são observados valores intermediários entre espécies neutras e espécies catiônicas monovalentes (GEARY, 1971). Este comportamento indica que na solubilização, uma parcela da amostra sofre a substituição do ligante e o restante ocorre ao longo do tempo.

Tabela 13. Variação da condutividade molar ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$) dos compostos organometálicos após 24 horas em CH_3CN . $[\text{C}] = 1,0\cdot 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.

Tempo	Mn-HBPABr	Mn-HBPA	Mn-HBPAMe	Mn-HBPAOMe
0	37,38	42,43	44,89	44,31
24h	51,09	46,54	56,69	53,03

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

De acordo com os dados observados, após 24 horas, a mistura de espécies $[\text{Mn}(\text{L})(\text{CO})_3\text{Br}]$ e $[\text{Mn}(\text{L})(\text{CO})_3\text{CH}_3\text{CN}]$ é ainda existente e possivelmente a repetição dos experimentos por períodos mais longos indicaria se a substituição gradual continua a ocorrer ou se as espécies atingem uma forma de equilíbrio entre si.

Como já discutido nos espectros de UV-Vis, o ligante bromo contribui com as transições eletrônicas associadas a liberação de CO (MLCT/XLCT). Desta forma, para a realização dos ensaios de fotoliberação o solvente não-coordenante foi escolhido.

5.4 ESTUDOS DE FOTOLIBERAÇÃO DE MONÓXIDO DE CARBONO DOS COMPOSTOS ORGANOMETÁLICOS

Os estudos de fotoliberação foram realizados via UV-Vis e espectroscopia de IR em diclorometano. Devido a MLCT possuir valores de comprimento de onda máximo próximos de 380 nm, a fonte de irradiação escolhida foi a de luz violeta (395 ± 5 nm) por apresentar o comprimento de emissão mais próximo da banda de transferência de carga dos compostos.

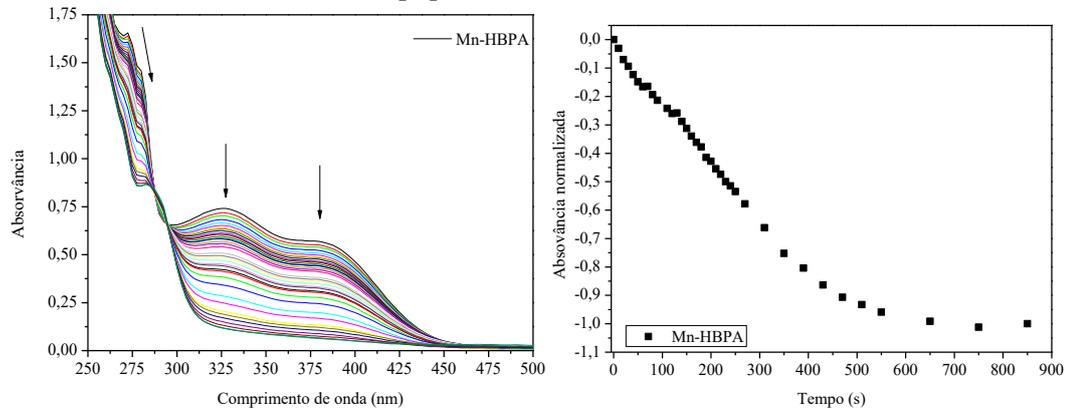
Os quatro compostos foram irradiados com luz violeta, com intervalos de tempo de 10 segundos, para os primeiros 250 segundos do experimento. Após este período inicial, intervalos maiores de tempo foram empregados com o propósito de alcançar o fim do processo de fotoliberação.

Dois comportamentos podem ser observados nos espectros de UV-Vis: diminuição das bandas MLCT e CT até seu virtual desaparecimento e o deslocamento batocrômico e hipocrômico da transição $\pi^* \leftarrow n$ do anel fenólico. Os comportamentos podem ser observados nas Figuras 35-38.

O desaparecimento das bandas de MLCT e CT indicam que as duas estão associadas com transições eletrônicas envolvendo o centro metálico e os ligantes CO, uma vez que ambas são suprimidas pela liberação de monóxido de carbono. A transição $\pi^* \leftarrow n$, por sua vez, apresenta comprimentos de onda idênticos ao observado também para os ligantes. Desta forma, o deslocamento batocrômico não pode estar associado com a dissociação do ligante da esfera de coordenação, uma vez que deslocamentos em energia não seriam observáveis.

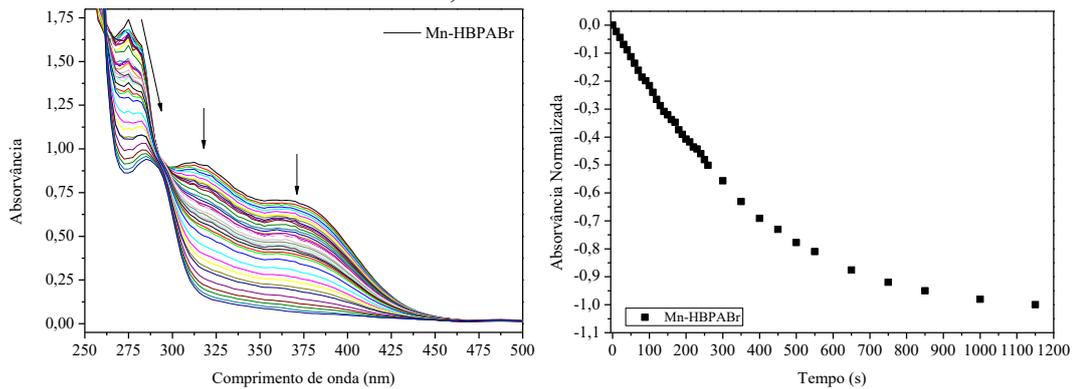
O deslocamento batocrômico da transição $\pi^* \leftarrow n$ pode estar associado com a coordenação do anel fenólico após a liberação de CO. Este deslocamento ocorre ainda de forma gradual juntamente com o hipocromismo das transições MLCT e CT, o que indica que a coordenação do anel fenólico ao centro metálico ocorre após a labilização da primeira carbonila (Figuras 35-38).

Figura 35. Variação da banda MLCT em CH_2Cl_2 ao longo do período de irradiação com luz violeta para o composto Mn-HBPA, acompanhado por espectroscopia eletrônica. $[\text{C}] = 2,0 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.



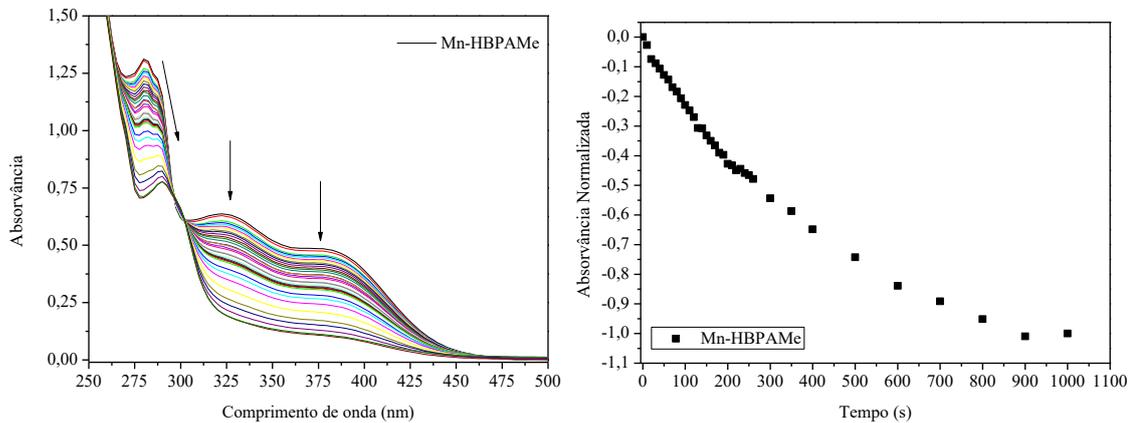
Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Figura 36 – Variação da banda MLCT em CH_2Cl_2 ao longo do período de irradiação com luz violeta para o composto Mn-HBPABr, acompanhado por espectroscopia eletrônica. $[\text{C}] = 2,0 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.



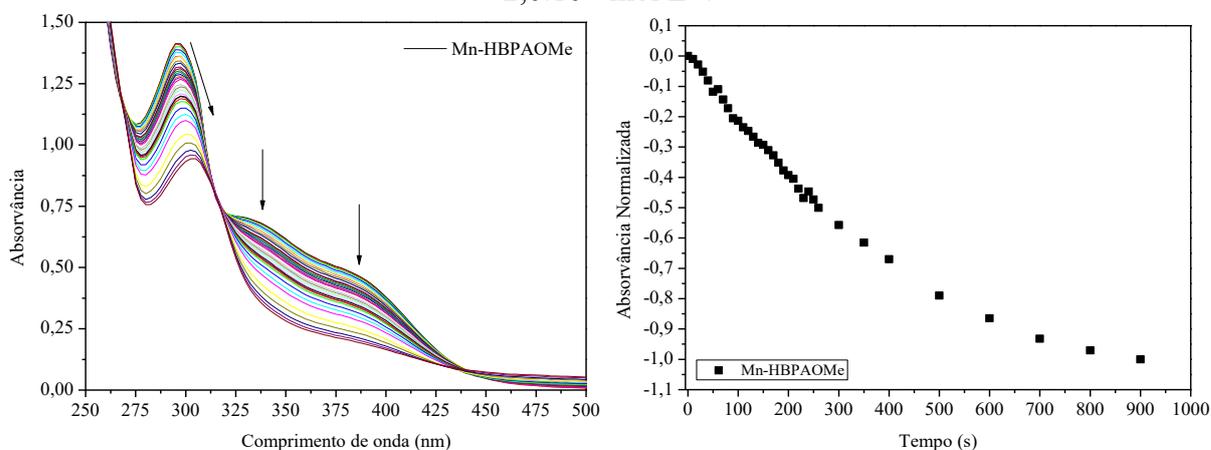
Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Figura 37. Variação da banda MLCT em CH_2Cl_2 ao longo do período de irradiação com luz violeta para o composto Mn-HBPAMe, acompanhado por espectroscopia eletrônica. $[\text{C}] = 2,0 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Figura 38. Variação da banda MLCT em CH_2Cl_2 ao longo do período de irradiação com luz violeta para o composto Mn-HBPAOMe, acompanhado por espectroscopia eletrônica. $[\text{C}] = 2,0 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

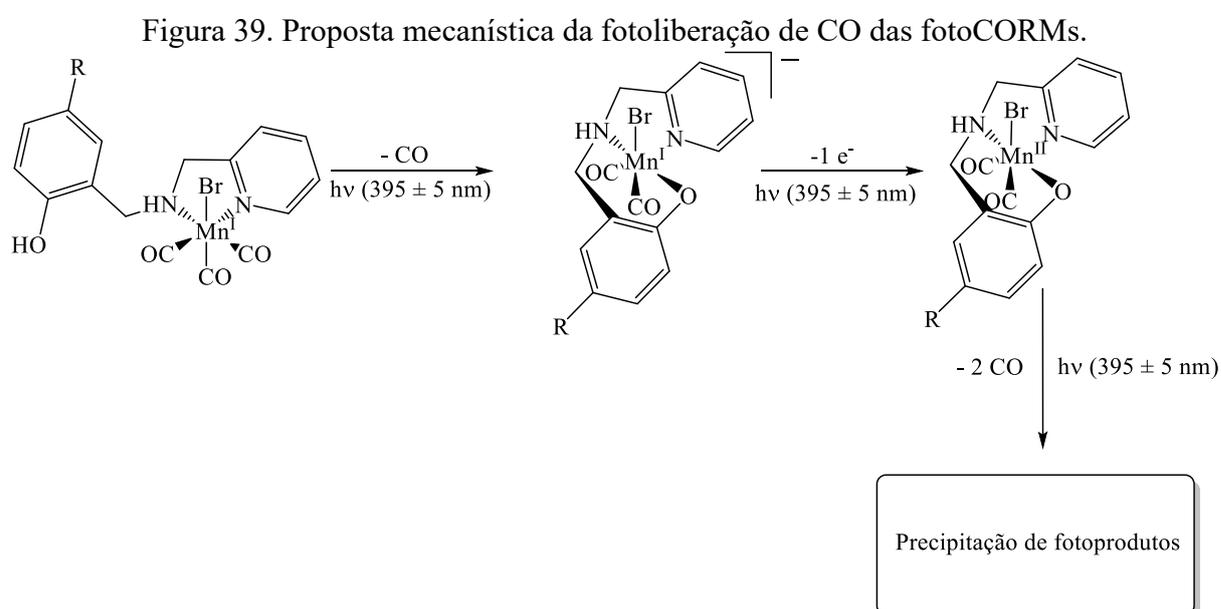
O grupo pendente presente em todos os ligantes seria capaz de se coordenar ao centro metálico após a labilização da primeira carbonila, adotando o modo de coordenação κ^3 . O produto da labilização da primeira carbonila seria então uma espécie biscalonílica $[\text{Mn}(\kappa^3\text{-L})(\text{CO})_2\text{Br}]$ (NAGEL *et al.*, 2014).

A espécie biscalonílica formada tende a ser altamente instável, uma vez que sua detecção não pôde ser confirmada por espectroscopia de IR. Desta forma, entende-se que a labilização das duas carbonilas restantes ocorre de forma rápida. Devido à ausência de acúmulo detectável da espécie biscalonil, o processo consequente à coordenação do anel fenólico pode estar associado com a oxidação do centro metálico, que resultaria na liberação rápida das carbonilas consequentes (PINTO *et al.*, 2019).

A rápida liberação das carbonilas após a oxidação do centro metálico se deve a diminuição drástica das retroligações π , uma vez que o centro metálico Mn(II) possui menor densidade eletrônica disponível em comparação à Mn(I), levando ao enfraquecimento das ligações Mn-C e consequentemente em sua liberação.

O ligante bromo deve se manter coordenado ao centro metálico, uma vez que sua dissociação resultaria no alargamento das vibrações ν CO assimétricas. Este comportamento não foi observado para nenhum dos casos (PORDEL *et al.*, 2020). Além disto, frente a oxidação do centro metálico, o ligante bromo tende a estabilizar os fotoprodutos, uma vez que seu caráter π -doador tende a suprir a deficiência eletrônica de Mn(II).

Ao fim do processo de liberação das carbonilas, observa-se que a linha base dos espectros de UV-Vis tende a crescer, indicando a formação de material particulado em solução. Os mecanismos de fotoliberação propostos em meio aquoso indicam a formação de óxidos de manganês (SACHS *et al.*, 2016). Porém, os experimentos foram realizados em meio não-coordenante e os solventes foram pré-tratados com o propósito de minimizar a presença de concentrações traço de H₂O no meio. Desta forma, os fotoprodutos consequentes da liberação das três carbonilas carecem de maiores estudos que permitam a detecção destas espécies. A Figura 39 demonstra o resumo da proposta mecanística discutida neste trabalho.



Com relação às taxas de fotodissociação, uma tendência pode ser observada, onde a presença de grupos eletrodadores tende à diminuição dos valores de k_{CO} . Apesar disto, é possível notar que os tempos de meia-vida apresentaram alta semelhança entre Mn-HBPABr, Mn-HBPAMe e Mn-HBPAOMe.

Para fins de comparação com a literatura, k_{CO} também foi obtido através da cinética de pseudo-primeira ordem (equação 7), onde a absorvância é linearizada em função do tempo e k_{CO} é obtido através do coeficiente angular da reta (k_{CO}^{old} ; old=antigo). Este método caiu em desuso para a obtenção das taxas de liberação de CO, uma vez que os mecanismos de fotodissociação não necessariamente correspondem a cinéticas de primeira ordem.

$$\ln(A) = at + b \quad (\text{Equação 7})$$

$$k_{CO}^{old} = -a \quad (\text{Equação 8})$$

A tendência dos valores obtidos para as taxas de conversão indica que a presença de grupos eletrorretiradores favorecem a liberação de CO. Porém, deve-se levar em consideração que os tempos de meia-vida se mantêm inalterados. Desta forma, é possível pressupor que existem múltiplas etapas para a fotoliberação das três carbonilas e suas velocidades de reação são diferentes entre si.

Esta suposição corrobora com o perfil inicial da curva encontrado para Mn-HBPA, onde duas tendências exponenciais podem ser observadas (Figura 40). A primeira tendência apresenta menor variação da absorvância em função do tempo, indicando que a primeira etapa do mecanismo de fotoliberação pode ser a etapa determinante da reação. Estes resultados estão de acordo com a proposição de que após a saída da primeira carbonila da esfera de coordenação, as carbonilas restantes são liberadas rapidamente.

Os valores encontrados são menores que os encontrados para fotoCORMs contendo ligantes com alto caráter π -acceptor, indicando que o aumento da acidez do ligante influencia diretamente nas taxas de fotodissociação (MANSOUR, 2018; JIMENEZ *et al.*, 2016).

Tabela 14. Constantes de fotodissociação, tempos de meia-vida e rendimentos quânticos para o processo de fotoliberação de CO em com $\lambda_{exc} = 395 \pm 5$ nm.

fotoCORM	ϵ MLCT (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	k_{co} (x 10 ⁻³ s ⁻¹) ^a	$t_{1/2}$ (s)	k_{CO}^{old} (x 10 ⁻³ s ⁻¹) ^b	ϕ
Mn-HBPABr	1600	2,37±0,09	264,85±9,71	2,36±0,11	0,031±0,0002
Mn-HBPA	2900	1,90±0,00	243,63±10,9 8	1,77±0,02	0,019±0,0002
Mn-HBPAMe	2400	2,03±0,04	266,60±3,78	1,60±0,02	0,011±0,0002
Mn-HBPAOMe	1800	2,07±0,04	265,22±1,18	1,24±0,04	0,017±0,0001
[Mn(phSk ² S)(CO) ₃ Br] ^c	385 (2757)	2,33 ± 0,12	294,37 ± 0,06	1,82 ± 0,01	0,0057± 0,0001

$[\text{Mn}(\text{phSek}^2\text{Se})(\text{CO})_3\text{Br}]^e$	385 (2235)	$5,99 \pm 0,21$	$118,45 \pm 0,04$	$7,76 \pm 0,16$	$0,0076 \pm 0,0001$
$[\text{Mn}(\text{Imdansyl})(\text{CO})_3(\text{phen})]\text{CF}_3\text{SO}_3$	370 (4500)	-	-	$0,175 \pm 0,00$	$0,35 \pm 0,003^d$
$[\text{Mn}(\text{qmtpm})(\text{CO})_3\text{CH}_3\text{CN}](\text{ClO}_4)$	535 (2235) ^c	-	-	$2,0 \pm 0,1$	$0,208 \pm 0,010$

^a Obtido pelo decaimento exponencial da curva $A = (At - Ai)(Ai - A\infty)$;

^b Obtido pela lei de velocidade de pseudo primeira ordem da curva de $\ln(A)$ vs t.

^c Realizado em CH_3CN . Rendimento quântico obtido com $\lambda_{\text{ex}}=380\text{nm}$. Valores obtidos de Gonzalez (2012);

^d Realizado em CH_3CN . Rendimento quântico obtido com $\lambda_{\text{ex}}=509\text{nm}$. Valores obtidos de Jimenez (2018);

^e Valores obtidos de Amorim, 2020.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

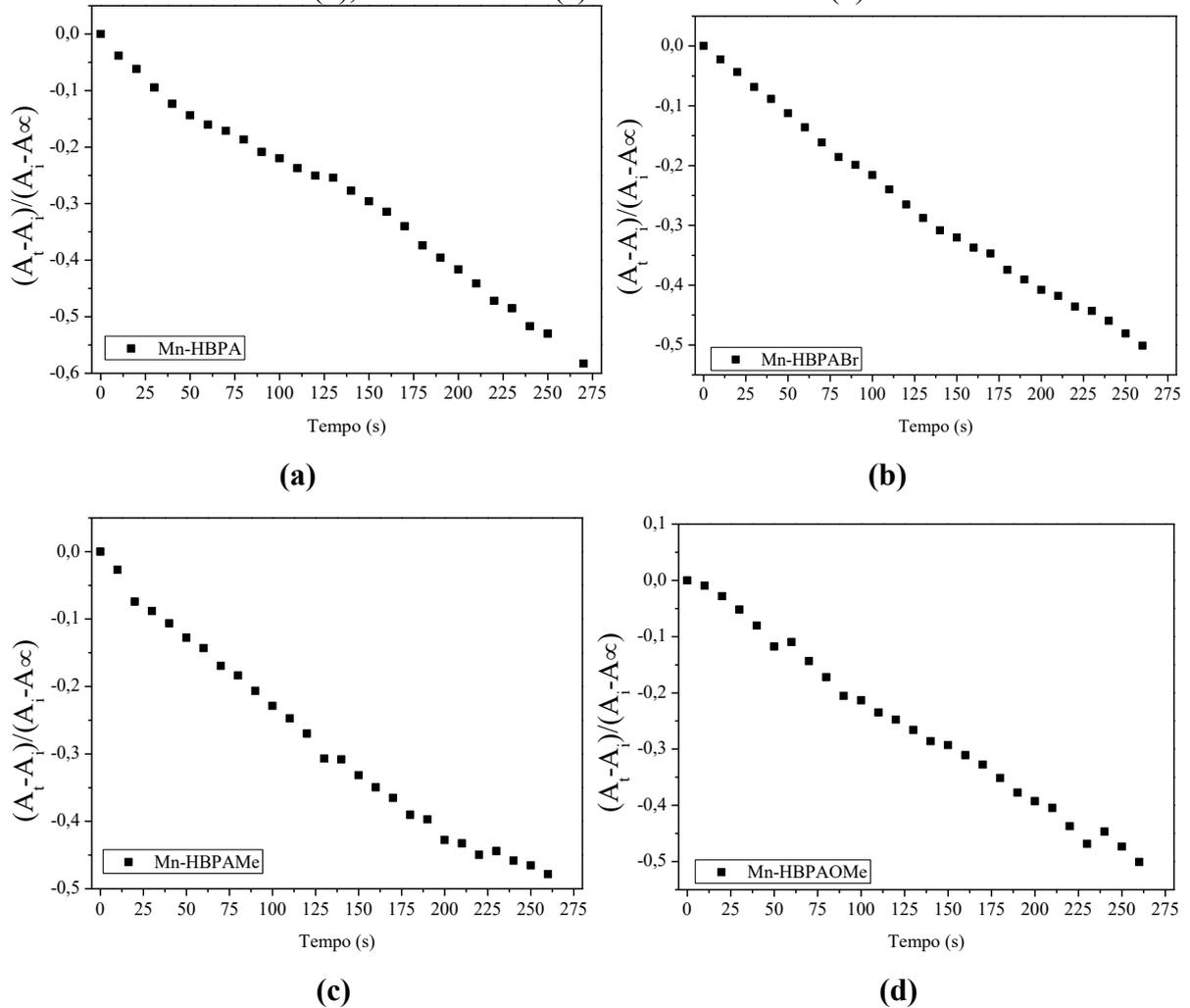
O perfil associado com as duas curvas observáveis para Mn-HBPA resultou em uma baixa confiabilidade das constantes de fotodissociação obtidas. Estas foram apresentadas em conjunto com os outros dados por questões comparativas, porém não devem ser levadas em consideração para a dedução da influência do grupo substituinte nas taxas de fotodissociação. Devido ao perfil da curva, diferentes tratamentos matemáticos são necessários para a obtenção de k_{CO} para Mn-HBPA.

Os rendimentos quânticos obtidos apresentam valores na ordem de dez vezes menores que outros compostos reportados em literatura. Já a tendência observada se adequa às taxas de conversão k_{CO} , resultando em Mn-HBPABr como o composto de maior rendimento quântico do processo de fotodissociação. Este comportamento indica que o substituinte bromo, enquanto eletrorretirador, diminui a nucleofilicidade da hidroxila em posição *para*. Desta forma, a supressão da deficiência eletrônica de Mn(II) é menor, fazendo com que esta espécie seja menos estável e resulte em taxas de liberação de CO maiores. Com isto, a ordem do grau de estabilidade dos fotoprodutos após a oxidação do centro metálico é $\text{Mn-HBPABr} < \text{Mn-HBPA} < \text{Mn-HBPAMe} \approx \text{Mn-HBPAOMe}$.

A Figura 40 apresenta um comparativo das faixas de decaimento da absorvância das bandas MLCTs, em 380 nm, em função do tempo de irradiação, para os primeiros 250 segundos. Como observado na Figura 40, as curvas de decaimento até a liberação completa das três carbonilas apresentam um perfil de decaimento exponencial. O enfoque nesta região

tem como objetivo observar o comportamento linear de decaimento nos tempos iniciais de irradiação do experimento.

Figura 40. Decaimento da absorvância em 380 nm, em função do tempo, detalhando o intervalo entre 0 e 250s, para os compostos organometálicos: Mn-HBPA (a), Mn-HBPABr (b), Mn-HBPAMe (c) e Mn-HBPAOMe (d).

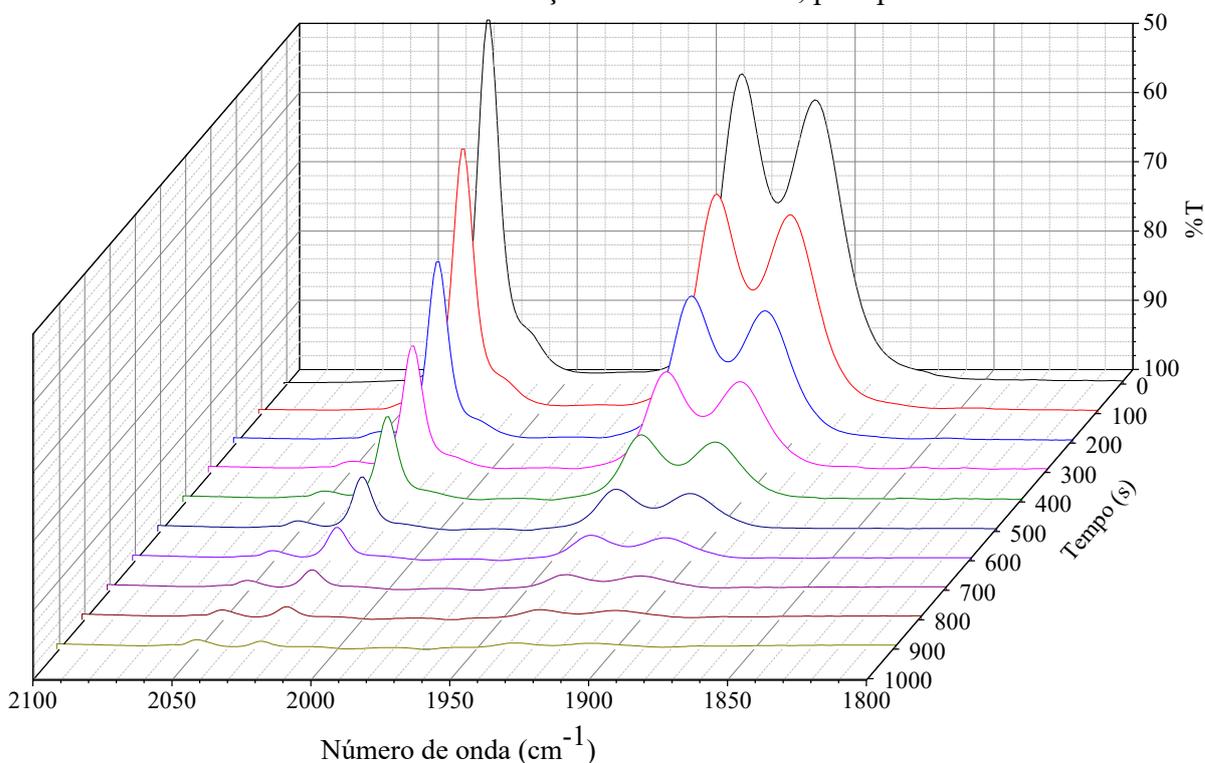


Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A variação da taxa de decaimento de CO pode ser seccionada em dois comportamentos para Mn-HBPA, enquanto os outros compostos apresentam maior tendência linear. A repetição dos experimentos em intervalos de tempo ainda menores poderia permitir a visualização da alteração do perfil da curva de decaimento para os outros compostos. Esta variação pode estar associada com a liberação da primeira carbonila devido ao decaimento mais lento da absorvância em função do tempo. Neste caso, para Mn-HBPA, a primeira carbonila seria majoritariamente labilizada nos primeiros 120 segundos de irradiação.

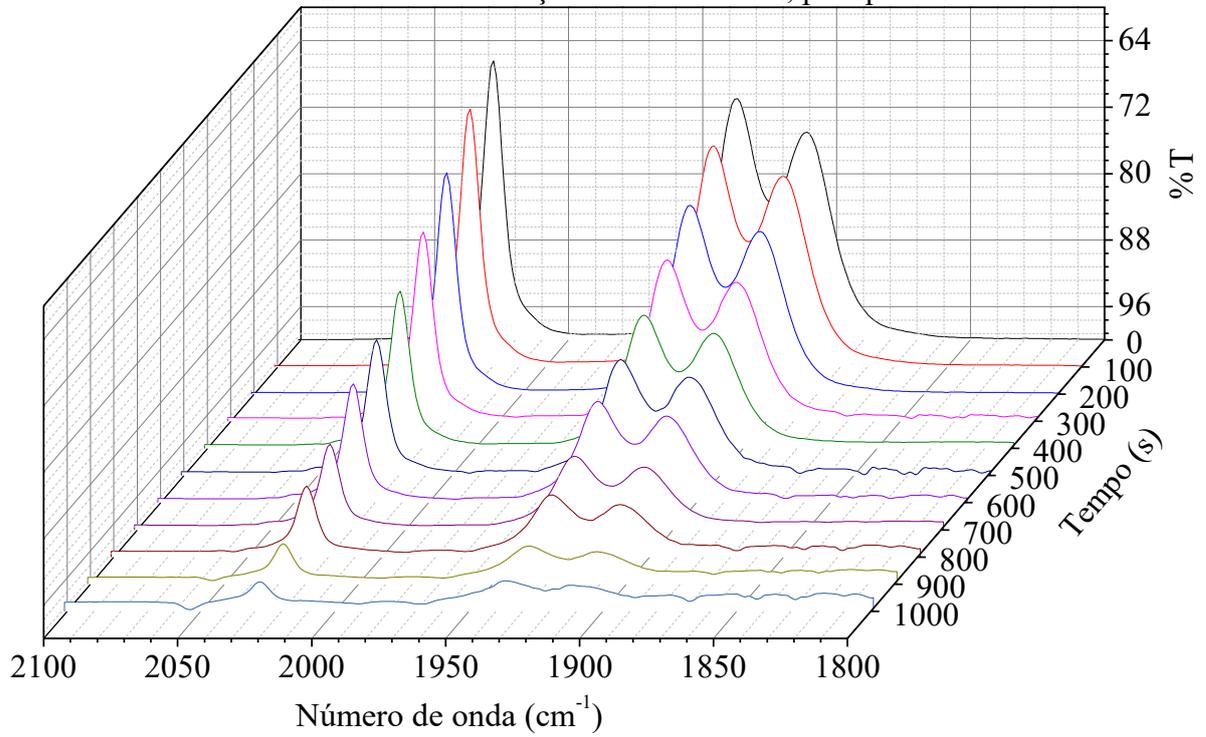
A fotoliberação de CO foi também avaliada de forma qualitativa através de espectroscopia de IR, com o propósito de observar variações na região das carbonilas que promovessem auxílio na elucidação dos mecanismos. Todas as fotoCORMs foram avaliadas a partir de soluções com $[C]=1,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, onde 600 μL de solução foram adicionados à cela de medição e colocados sobre o caminho óptico do equipamento nos intervalos de irradiação. Os espectros obtidos podem ser observados nas Figuras 41-44.

Figura 41. Variação do espectro de IR do Mn-HBPA em CH_2Cl_2 , com foco na região entre 2100 e 1800 cm^{-1} durante irradiação com luz violeta, pelo período de 900s.



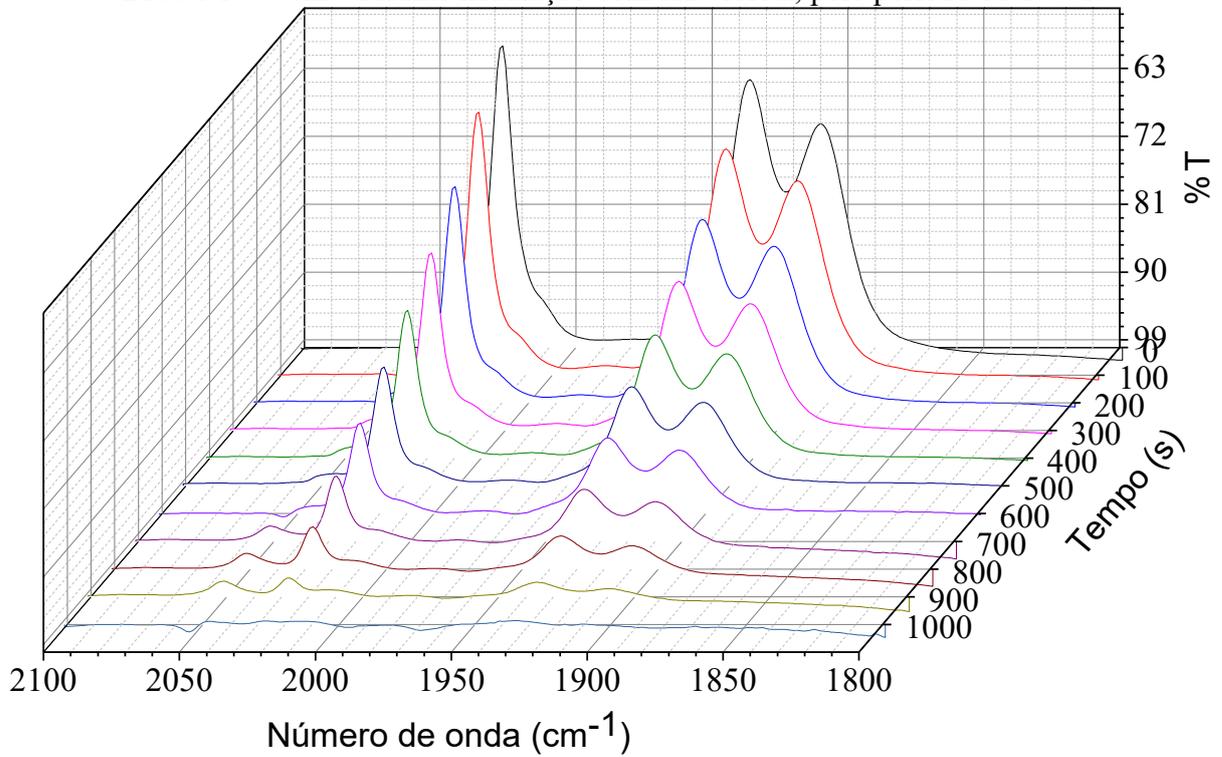
Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Figura 42. Variação do espectro de IR do Mn-HBPABr em CH_2Cl_2 , com foco na região entre 2100 e 1800 cm^{-1} durante irradiação com luz violeta, pelo período de 1000s .



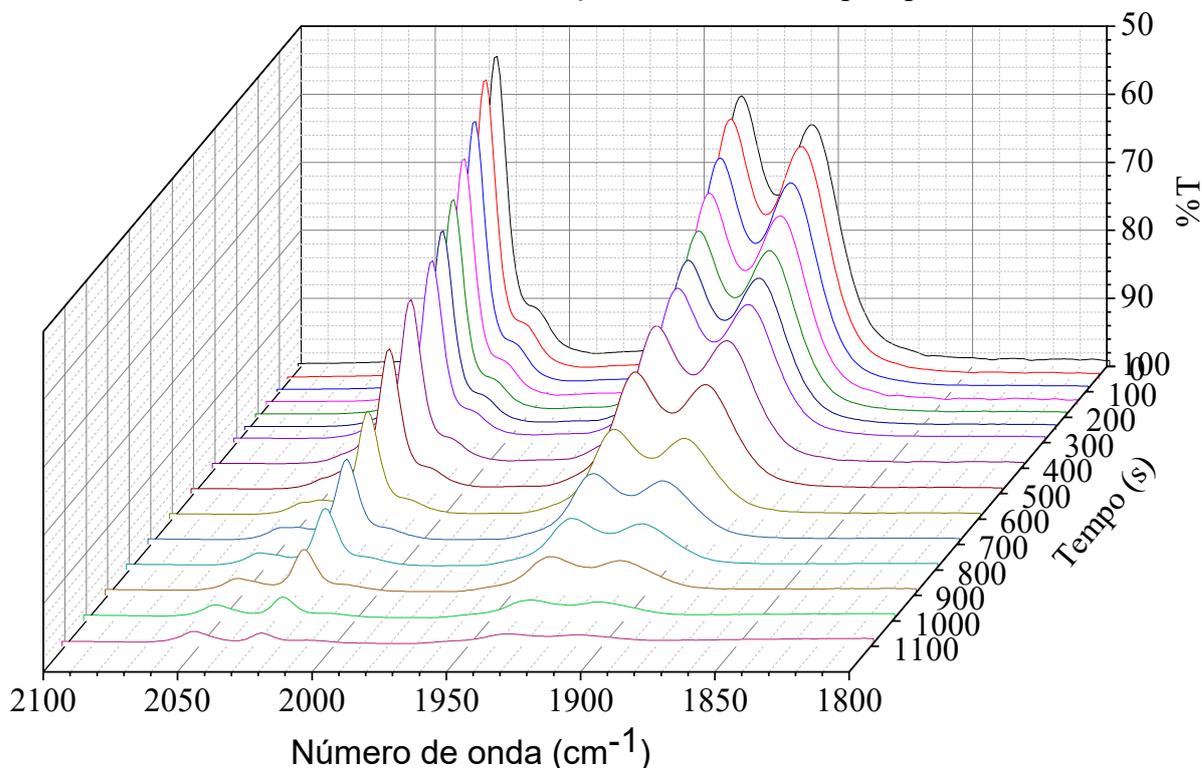
Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Figura 43. Variação do espectro de IR do Mn-HBPAMe em CH_2Cl_2 , com foco na região entre 2100 e 1800 cm^{-1} durante irradiação com luz violeta, pelo período de 1000s .



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Figura 44. Variação do espectro de IR do Mn-HBPAOMe em CH₂Cl₂, com foco na região entre 2100 e 1800 cm⁻¹ durante irradiação com luz violeta, pelo período de 1100s.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Como previamente discutido, a espécie biscarbonil não foi detectada para nenhuma das fotoCORMs, pois caracteristicamente apresenta bandas de absorção das carbonilas em torno de 1850 cm⁻¹ devido a variação da simetria local das carbonilas, que decai de C_{3v} para C_{2v}, após a liberação da primeira carbonila, onde apresenta dois estiramentos de simetria A₁ e B₁. Como também discutido, as bandas associadas ao νCO assimétrico não apresentam alargamento durante o processo de fotoliberação, indicando que o ligante bromo se mantém coordenado ao centro metálico, não resultando em variações significativas nas energias das carbonilas.

Os experimentos de fotoliberação em IR apresentaram períodos de irradiação necessários para o desaparecimento completo das carbonilas semelhantes aos períodos necessários para a supressão da MLCT via espectroscopia de UV-Vis. Para IR, a supressão completa das carbonilas foi atingida mais rapidamente de acordo com a ordem crescente: Mn-HBPAOMe < Mn-HBPAMe < Mn-HBPABr < Mn-HBPA.

Estes resultados estão de acordo com as taxas de fotodissociação encontradas para os compostos, com exceção de Mn-HBPA, que apesar de apresentar dados de baixa confiabilidade para os tratamentos matemáticos utilizados, possui um perfil de decaimento de maior convergência à absorvância mínima quando comparado com os outros espectros.

Estudos de fotoliberação necessitam ser monitorados por diferentes técnicas, para a completa elucidação dos mecanismos de fotodissociação, bem como maior corroboração das etapas do mecanismo e das espécies intermediárias envolvidas.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, quatro ligantes derivados de HBPA foram explorados para o desenvolvimento de fotoCORMs de manganês(I). Os deslocamentos batocrômicos promovidos pelos ligantes nas fotoCORMs foram de menor eficácia quando comparado a outros compostos recentes reportados em literatura, onde os quatro compostos foram capazes de liberar monóxido de carbono somente na presença de luz violeta

Todavia, para grupos coordenantes pendentes, como o anel fenólico presente no HBPA, sua capacidade de se coordenar ao centro metálico e sua influência na estabilidade dos intermediários formados nos mecanismos de fotoliberação careciam de maiores estudos através do acompanhamento de seu comportamento durante os processos de fotodissociação.

O anel fenólico influencia no comportamento das fotoCORMs, indicando que grupos substituintes eletrodadores, como é o caso de Mn-HBPAOMe e Mn-HBPAMe, tendem a possuir menores taxas de conversão ($2,07$ e $2,03 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, respectivamente), como era esperado de acordo com os valores de potenciais de oxidação $\text{Mn(I)} \rightarrow \text{Mn(II)}$ encontrados por voltametria cíclica. Em acordo com o esperado, o composto contendo o grupo substituinte de maior caráter eletrodador, sendo este Mn-HBPABr, resultou nas maiores taxas de conversão ($2,37 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$).

Com isto, a velocidade com a qual os compostos foram capazes de liberar monóxido de carbono foi de acordo com a ordem crescente: $\text{Mn-HBPA} < \text{Mn-HBPAOMe} < \text{Mn-HBPAMe} < \text{Mn-HBPABr}$. Mn-HBPA apresentou um desvio da tendência das taxas de fotoliberação, que pode estar associado a ausência da influência eletrônica do grupo substituinte no anel fenólico. O desenvolvimento de um composto contendo um grupo substituinte de maior caráter eletrorretirador, como por exemplo um substituinte do tipo $-\text{NO}_2$, contribuirá para corroborar a influência do grupo substituinte na formação dos intermediários.

Em vista dos argumentos apresentados, entende-se que o grupo pendente presente nos ligantes se coordena ao centro metálico após a liberação da primeira carbonila, influenciando diretamente na velocidade com a qual as outras duas carbonilas são liberadas, uma vez que o anel fenólico doa densidade eletrônica ao centro metálico que tende a ser oxidado à manganês(II), resultando na liberação das outras duas carbonilas restantes.

7 PERSPECTIVAS

Algumas técnicas de caracterização ainda são necessárias para o melhor entendimento do comportamento eletrônico, estrutural e grau de pureza dos compostos, sendo estas:

- ❖ Estudos computacionais de Teoria do Funcional da Densidade (DFT): Permitirão uma melhor elucidação das transições eletrônicas observadas nos espectros de UV-Vis, permitindo a associação dos orbitais e contribuintes associados com as transições;
- ❖ Espectrometrias de NMR bidimensionais: Os espectros bidimensionais de NMR permitirão uma melhor atribuição de sinais, podendo mostrar inclusive acoplamentos de longa distância (HMBC) e/ou interações espaciais (NOESY);
- ❖ Estudos espectroeletróquímicos: Estes permitirão a melhor elucidação das espécies formadas nos processos redox dos ligantes e complexos, bem como o número de elétrons envolvidos nos processos;
- ❖ Ensaios de fotoliberação em solventes coordenantes: O estudo da fotoliberação em solventes coordenantes permite a comparação direta da influência do solvente no mecanismo de fotoliberação, podendo promover maiores *insights* sobre as etapas do mecanismo como um todo;
- ❖ Ensaios de fotoliberação em ^{13}C NMR e CV: o uso de diferentes técnicas permitirá a obtenção de maiores informações sobre os fotoprodutos gerados durante a liberação das carbonilas;
- ❖ Ensaios de citotoxicidade e viabilidade celular com o propósito de avaliar a atividade biológica dos compostos frente a agentes cancerígenos e infecciosos.

REFERÊNCIAS

ALI, A.; WANG, Y.; WU, L.; YANG, G. **Gasotransmitter signaling in energy homeostasis and metabolic disorders**. *Free Radical Research*, v. 55, n. 1, p. 83-105, 2020;

AHLSTROM, K., BIBER, B.; ÅBERG, A.; WALDENSTROM, A.; RONQUIST, G.; ABRAHAMSSON, P.; STRANDÉN, P.; JOHANSSON, G.; HANEY, M.F. **Metabolic responses in ischemic myocardium after inhalation of carbon monoxide**. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, v.53, p.1036–1042, (2009);

AHMAD, A. et al. **Effect of gasotransmitters treatment on expression of hypertension, vascular and cardiac remodeling and hypertensive nephropathy genes in left ventricular hypertrophy**. *Gene*, v. 737, 2020;

ALTOMARE, A.; BURLA, M. C.; CAMALLI, M.; CASCARANO, G. L.; GIACOVAZZO, C.; GUAGLIARDI, A.; MOLITERNI, A.G. G.; POLIDORI, G.; SPAGNA, R. **SIR97: a new tool for crystal structure determination and refinement**. *Journal of Applied Crystallography*, v. 32, p.115-119, 1999;

AMORIM, A. L. **Liberação Fotoinduzida de Monóxido de Carbono: Novas Perspectivas no Design de Compostos Carbonílicos Metálicos**. Tese (Doutorado em Química) - Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Universidade Federal de Santa Catarina, 2020;

ATKINS, P. W.; OVERTON, T.; ROURKE, J.; WELLER, M.; ARMSTRONG, F. **Inorganic Chemistry**. 5ª. ed. Oxford: Oxford University Press, 2011;

BERENDS, H. M.; KURZ, P. **Investigation of Light Triggered Carbon Monoxide Release from Two Manganese photo-CORMs by IR, UV-Vis and EPR Spectroscopy**. *Inorganica Chimica Acta*, v. 380, p. 141-147, 2012;

BERRIDGE, M. J. **Unlocking the Secrets of Cell Signaling**. *Annual Reviews Physiology*, v. 67, p.1–21, 2005;

BISCHOF, C.; JOSHI, T.; DIMRI, A.; SPICCIA, L.; SCHATZSCHNEIDER, U. **Synthesis, Spectroscopic Properties, and Photoinduced CO-Release Studies of Functionalized Ruthenium(II) Polypyridyl Complexes: Versatile Building Blocks for Development of CORM–Peptide Nucleic Acid Bioconjugates**. *Inorganic Chemistry*. v. 52, p. 9297–9308, 2013;

BOND, A. M.; COLTON, R.; MCDONALD, M.E. **Chemical and Electrochemical Studies of Tricarbonyl Derivatives of Manganese and Rhenium**. *Inorganic Chemistry*, v. 17, p. 2842-2847, 1978;

van den BORN, J.C.; HAMMES, H.P.; GREFFATH, W.; van GOOR, H.; HILLEBRANDS, J.L. **Gasotransmitters in Vascular Complications of Diabetes**. *Diabetes*, v. 65, 2016;

CARRINGTON, S. J.; CHAKRABORTY, I.; MASCHARAK, P. K. **Exceptionally Rapid CO Release from a Manganese(I) Tricarbonyl Complex Derived from bis(4-chloro-196 phenylimino)acenaphthene upon Exposure to Visible Light.** Dalton Transactions, v. 44, p. 13828-13834, 2015;

CHAKRABORTY, I.; CARRINGTON, S.J.; ROSEMAN, J.; MASCHARAK, P.K. **Synthesis, Structures, and CO Release Capacity of a Family of WaterSoluble PhotoCORMs: Assessment of the Biocompatibility and Their Phototoxicity toward Human Breast Cancer Cells.** Inorganic Chemistry, v.56, p. 1534-1545, 2017;

CHAKRABORTY, I.; CARRINGTON, S. J.; MASCHARAK, P. K. **Design Strategies to Improve the Sensibility of Photoactive Metal Carbonyl Complexes (photoCORMs) to Visible Light and Their Potential as CO-Donors to Biological Targets.** Accounts of Chemical Research, v. 47, p. 2603-2611, 2014;

CHAKRABORTY, I.; CARRINGTON, S. J.; MASCHARAK, P. K. **Photodelivery of CO by Designed PhotoCORMs: Correlation between Absorption in the Visible Region and Metal-CO Bond Labilization in Carbonyl Complexes.** Chemical Medicine Chemistry, v.9, p.1266 – 1274, 2014;

COBURN, R.F.; BLAKEMORE, W. S.; FORSTER, R. E. **Endogenous Carbon Monoxide Production in Man.** Journal of Clinical Investigation, v. 42, n. 7, 1963;

DALLAS, M. L.; BOYLE, J. P.; MILLIGAN, C. J.; SAYER, R.; KERRIGAN, T. L.; MCKINSTRY, C. LU, P.; MANJOURI, J.; HARRIS, M. SCRAGG, J.; PEARSO, H.A.; PEERS, C. **Carbon monoxide protects against oxidant-induced apoptosis via inhibition of Kv2.1.** The FASEB Journal, v. 25, 2011;

DORDELMANN, G.; PFEIFFER, H.; BIRKNER, A.; SCHATZSCHNEIDER, U. **Silicium Dioxide Nanoparticles as Carriers for Photoactivatable CO-Releasing Molecules (PhotoCORMs).** Inorganic Chemistry, v. 50, p. 4362-4367, 2011;

DUBUIS, E., POTIER, M., WANG, R., VANDIER, C. **Continuous inhalation of carbon monoxide attenuates hypoxic pulmonary hypertension development presumably through activation of BKCa channels.** Cardiovascular Research, v.65, p.751– 61, 2005;

EICKHOFF, H.; JUNG, G.; RIEKER, A. **Oxidative phenol coupling - tyrosine dimers and libraries containing tyrosyl peptide dimers.** Tetrahedron, p. 353-364, 2001;

GONZALEZ, M.A.; YIM, M. A.; CHENG, S.; MOYES, A.; HOBBS, A. J.; MASCHARAK, P. K. **Manganese Carbonyls Bearing Tripodal Polypyridine Ligands as Photoactive Carbon Monoxide-Releasing Molecules.** Inorganic Chemistry, v. 51, p. 601-608, 2011;

FIGUREIREDO-PEREIRA, C. et al. **CO-mediated cytoprotection is dependent on cell metabolism modulation,** Redox Biology, v. 32, 2020;

FOREST, R.; BRAUD, L.; MOTTERLINI, R. In: Ruy Wang, Metallobiology Series: Gasotransmitters, n.12, p. 161-191, 2018;

GAGNÉ, R. R.; KOVAL, C. A. and LISENSKY, G. C. **Ferrocene as an internal standard for electrochemical measurements.** *Inorganic Chemistry*, v. 19, p. 2854- 2855, 1980.

GEARY, W. J. **The Use of Conductivity Measurements in Organic Solvents for the Characterisation of Coordination Compounds.** *Coordination Chemistry Reviews*, v.7, p. 81-122, 1971;

GONZALEZ, M. A.; CARRINGTON, S. J.; FRY, N.L.; MARTINEZ, J. L.; MASCHARAK, P. K. **Syntheses, Structures, and Properties of New Manganese Carbonyls as Photoactive CO-Releasing Molecules: Design Strategies That Lead to CO Photolability in the Visible Region.** *Inorganic Chemistry*, v. 51, p. 11930-11940, 2012;

HART, P.P.; NORVAL, M.; BRYNE, S.N.; RHODES, L. E. **Exposure to Ultraviolet Radiation in the Modulation of Human Diseases.** *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, v.14, p.55-81, 2019;

HENDRIKS, K. DW.; MAASSEN, H.; van DJIK, P.R.; HENNING, R.H.; van GOOR, H.; HILLEBRANDS, J. L. **Gasotransmitters in health and disease: a mitochondria-centered view.** *Current Opinion in Pharmacology*, v.45, p. 87–93, 2019;

IMBERT, C.; HRATCHIAN, H.P.; LANZNASTER, M.; HEEG, M. J.; HRYHORCZUK, L. M.; MCGARVEY, B. R.; SCHLEGEL, B.; VERANI, C. **Influence of Ligand Rigidity and Ring Substitution on the Structural and Electronic Behavior of Trivalent Iron and Gallium Complexes with Asymmetric Tridentate Ligands.** *Inorganic Chemistry*, v.44, p.7414-7422, 2005;

JI, X.; DE LA CRUZ, L. K. C.; PAN, Z.; CHITTAVONG, V.; WANG, B.; **pH-Sensitive metal-free carbon monoxide prodrugs with tunable and predictable release rates.** *Chemical Communications*, v.53, p. 9628, 2017;

JIMENEZ, J.; CHAKRABORTY, I.; CARRINGTON, S. J.; MASCHARAK, P.K. **Light-triggered CO delivery by a water-soluble and biocompatible manganese PhotoCORM.** *Dalton Transactions*, v.45, p. 13204, 2016;

JIMENEZ, J.; CHAKRABORTY, I.; DOMINGUEZ, A.; MARTINEZ-GONZALES, J.; SAMEERA W.M.C.; MASCHARAK, P. K. **A Luminescent Manganese PhotoCORM for CO Delivery to Cellular Targets under the Control of Visible Light.** *Inorganic Chemistry*, v. 57, p. 1766-1773, 2018;

JIMENEZ, J.; PINTO, M.N.; MARTINEZ-GONZALES, J.; MASCHARAK, P.K. **Photo-induced eradication of human colorectal adenocarcinoma HT-29 cells by carbon monoxide (CO) delivery from a Mn-based green luminescent PhotoCORM.** *Inorganica Chimica Acta*, v.485, p.112-117, 2019;

JOHNSON, T.R.; MANN, B.E.; TEASDALE, I.P.; ADAMS, H.; FOREST, R.; GREEN, C.J.; MOTTERLINI, R. **Metal carbonyls as pharmaceuticals? [Ru(CO)₃Cl(glycinate)], a CO-releasing molecule with an extensive aqueous solution chemistry.** *Dalton Transactions*, v.15, p. 1500-1508, 2007;

KIM, H.P.; RYTER, S.W.; CHOI, A. M. K. **CO as a Cellular Signaling Molecule**. Annual Reviews on Pharmacological Toxicology, v.46, p;411–49, 2006;

KIM H.P., WANG, X., NAKAO, A., KIM, S.I., MURASE, N. **Caveolin-1 expression by means of p38 β mitogen-activated protein kinase mediates the antiproliferative effect of carbon monoxide**. Proceedings of the National Academy of Sciences. v. 102, p. 11319–24, 2005.

KIM, H.H.; CHOI, S. **Therapeutic Aspects of Carbon Monoxide in Cardiovascular Disease**. International Journal of Molecular Sciences, v. 19, p. 2381, 2018;

KOTTELAT, E.; RUGGI, A.; ZOBEL, F. **Red-light activated photoCORMs of Mn(I) species bearing electron deficient 2,2'-azopyridines**. Dalton Transactions, v.45, p. 6920, 2016;

KUHN, H. J.; BRASLAVSKY, S. E.; SCHMIDT, R. **Chemical Actinometry**. Pure Application Chemistry, v. 76, p. 2105–2146, 2004;

LEVITT, D.G.; LEVITT, M.D. **Carbon monoxide: a critical quantitative analysis and review of the extent and limitations of its second messenger function**. Clinical Pharmacology: Advances and Applications, v.7, 2015;

MENCHER, S.K.; WANG, L.G. **Promiscuous drugs compared to selective drugs (promiscuity can be a virtue)**. BMC Clinical Pharmacology, v. 5, n. 3, 2005;

MISSLER, G.; FISCHER, P.; TARR, D. **Inorganic Chemistry**, Pearson 6^a ed., 2014;

MORITA, T., MITSIALIS, S.A., KOIKE, H., LIU, Y., KOUREMBANAS, S. **Carbon monoxide controls the proliferation of hypoxic vascular smooth muscle cells**. Journal of Biological Chemistry, v.272, p.32804–9, 1997.

MOTTERLINI, R.; CLARK, J. E.; FORESTI, R.; SARATHCHANDRA, P.; MANN, B. E.; GREEN, C. J. **Carbon monoxide-releasing molecules: characterization of biochemical and vascular activities**. Circulation Research, v. 90, p. e17–24, 2002.

MOTTERLINI, R.; FORESTI, R. **Heme Oxygenase-1 as a Target for Drug Discovery**. Antioxidants & Redox Signaling, v.20, n. 11, p. 1810-1826, 2014;

MOTTERLINI, R.; Mann, B. E. **CO and NO in medicine**. Chemical Communications, p. 4197–4208, 2007;

NAGEL, C.; MCLEAN, S.; POOLE, R. K.; BRAUNSCHWEIG, H.; KRAMER, T.; SCHATZSCHNEIDER, U. **Introducing [Mn(CO)3(tpa- κ 3N)]⁺ as a Novel Photoactivatable CO-Releasing Molecule with Well-Defined iCORM Intermediates – Synthesis, Spectroscopy, and Antibacterial Activity**. Dalton Transactions, v. 46, p. 9986-9997, 2014;

NEVES, A.; ERTHAL, S. M. D.; DRAGO, V.; GRIESAR, K., HAASE, W. **A new N,O-donor binucleating ligand and its first iron(III) complex as a model for the purple acid phosphatase.** *Inorganica Chimica Acta*, v. 197, p. 121-124, 1992;

NEVES, A.; VERANI, C. N.; de BRITO, M. A.; VENCATO, I.; MANGRICH, A.; OLIVA, G.; SOUZA, D.D.H.F.; BATISTA, A.A. **Copper(II) complexes with (2-hydroxybenzyl-2-pyridylmethyl)amine–Hbpa: syntheses, characterization and crystal structures of the ligand and [Cu(II)(Hbpa)₂](ClO₄)₂·2H₂O.** *Inorganica Chimica Acta*, v. 290, p. 207–212, 1999;

NIESEL, J.; PINTO, A.; N'DONGO, H. W. P.; MERS, K.; OTT, I.; GUST, R.; h SCHATZSCHNEIDER, U. **Photoinduced CO release, cellular uptake and cytotoxicity of a tris(pyrazolyl)methane (tpm) manganese tricarbonyl complex.** *Chemical Communications*, p. 1798-1800, 2008;

PERALTA, R. A., et al. **Electronic Structure and Spectro-Structural Correlations of Fe III Zn II Biomimetics for Purple Acid Phosphatases: Relevance to DNA Cleavage and Cytotoxic Activity.** *Inorganic Chemistry*, v. 49, p. 11421-11438, 2010;

PIERRE, A.E.; HUANG, P.J.; GARCIA, J.V.; STANFILL, J.G.; CHUI, M.; GUANG, W.; ZHENG, N.; FORD, P.C. **A photoCORM nanocarrier for CO release using NIR light.** *Chemical Communications*, v. 51, p. 2072- 2075, 2015;

PINTO, M. N.; CHAKRABORTY, I.; JIMENEZ, J.; MURPHY, K.; WENGER, J.; MASCHARAK, P. K. **Therapeutic Potential of Two Visible Light Responsive Luminescent photoCORMs: Enhanced Cellular Internalization Driven by Lipophilicity.** *Inorganic Chemistry*, ASAP, 2019;

PINTO, M. N.; MASCHARAK, P. K. **Light-assisted and remote delivery of carbon monoxide to malignant cells and tissues: Photochemotherapy in the spotlight.** *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, v.42, p. 100341, 2020;

PORDEL, S.; WHITE, J. K. **Impact of Mn(I) photoCORM ligand set on photochemical intermediate formation during visible light-activated CO release.** *Inorganica Chimica Acta*, v. 500, p. 119206, 2020;

RIMMER, D.; PIERRE, A.E.; FORD, P. C. **Photochemically activated carbon monoxide release for biological targets Toward developing air-stable photoCORMs labilized by visible light.** *Coordination Chemistry Reviews*, p. 1509-1519, 2020;

RIMMER, D.; RICHTER, H.; FORD, P. C. **A Photochemical Precursor for Carbon Monoxide Release in Aerated Aqueous Media.** *Inorganic Chemistry*, v. 49, p. 1180–1185, 2010;

ROMANSKI, S.; KRAUS, B.; GUTTENGAT, M.; SCHLUNDT, W.; RUCKER, H.; ADLER, A. NEUDORFL, J.M.; ALBERTO, R.; AMSLINGER, S.; SCHMALZ. **Acyloxybutadiene tricarbonyl iron complexes as enzyme-triggered CO-releasing molecules (ET-CORMs): a structure–activity relationship study.** *Dalton transactions*, v. 41, p. 13862, 2014;

ROSE, J.J.; WANG, L.; XU, Q.; MCTIERNAN, C.F.; SHIVA, S.; TEJERO, J.; GLADWIN, M.T. **Carbon Monoxide Poisoning: Pathogenesis, Management, and Future Directions of Therapy**. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 195, p. 596–606, 2017;

ROSSIER, J. et al. **Cytotoxicity of Mn-based photoCORMs of ethynyl- α diimine ligands against different cancer cell lines: The key role of CO-depleted metal fragments**. ChemRxiv, p. 1-48, 2020;

RYTER, S.W.; MA, K. C.; CHOI, A. M. K. **Carbon monoxide in lung cell physiology and disease**. American Journal of Physiology and Cell Physiology, v.314, p. C211-C227, 2018;

SACHS, U.; SCHAPER, G.; WINKLER, D.; KRATZERT, D.; KURZ, P. **Light- or Oxidationtriggered CO Release from $[\text{Mn}^{\text{I}}(\text{CO})_3(\kappa^3\text{-L})]$ Complexes: Reaction Intermediates and a New Synthetic Route to $[\text{Mn}^{\text{III/IV}}_2(\mu\text{-O})_2(\text{L})_2]$ Compounds**. Dalton Transactions, v. 45, p. 17464-17473, 2016;

SAUERS, R. R.; VAN ARNUM, S. A.; SCIMONE, A. A. **Green chemistry analytical method development: a revisit on the use of potassium ferrioxalate as a chemical actinometer**. Green Chemistry, v. 6, p. 578–582, 2004;

SCHATZSCHNEIDER, U. **Novel lead structures and activation mechanisms for CO-releasing molecules (CORMs)**. British Journal of Pharmacology, v.172, p.1638–1650, 2015;

SHELDRICK, G.M. SHELXL97. **Program for Crystal Structure Refinement**, 1997;

SHRIVER, D.; DREZDZON, M. A. **The Manipulation of Air Sensitive Compounds**. 2^a ed. Wiley, 1986;

SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 6^a ed., Rio de Janeiro (RJ): LTC, 460p. 2000;

STUCKI, D.; STAHL, W. **Carbon monoxide – beyond toxicity?** Toxicology Letters, v. 333, p. 251-260, 2020;

SZABÓ, C. **Hydrogen sulphide and its therapeutic potential**. Nature Reviews, v. 6, 2007;

TESSENSOHN, M.E.; HIRAO, H.; WEBSTER, R.D. **Electrochemical Properties of Phenols and Quinones in Organic Solvents are Strongly Influenced by Hydrogen-Bonding with Water**. Journal of Physical Chemistry C, v. 117, p. 1081-1090, 2013;

TSUI, T.Y., OBED, A.; SIU, T.Y.; YET, S.F.; PRANTL, L.; SCHLITT, H.J.;FAN, S.T. **Carbon monoxide inhalation rescues mice from fulminant hepatitis through improving hepatic energy metabolismo**. Shock, v.27, p.165–171, 2007;

WANG, R. **Gasotransmitters: growing pains and joys.** Trends in Biochemical Sciences, v. 39, n. 5, 2014,

WANG, R. **Metallobiology Series: Gasotransmitters,** n.12 , p. 161-191, 2018;

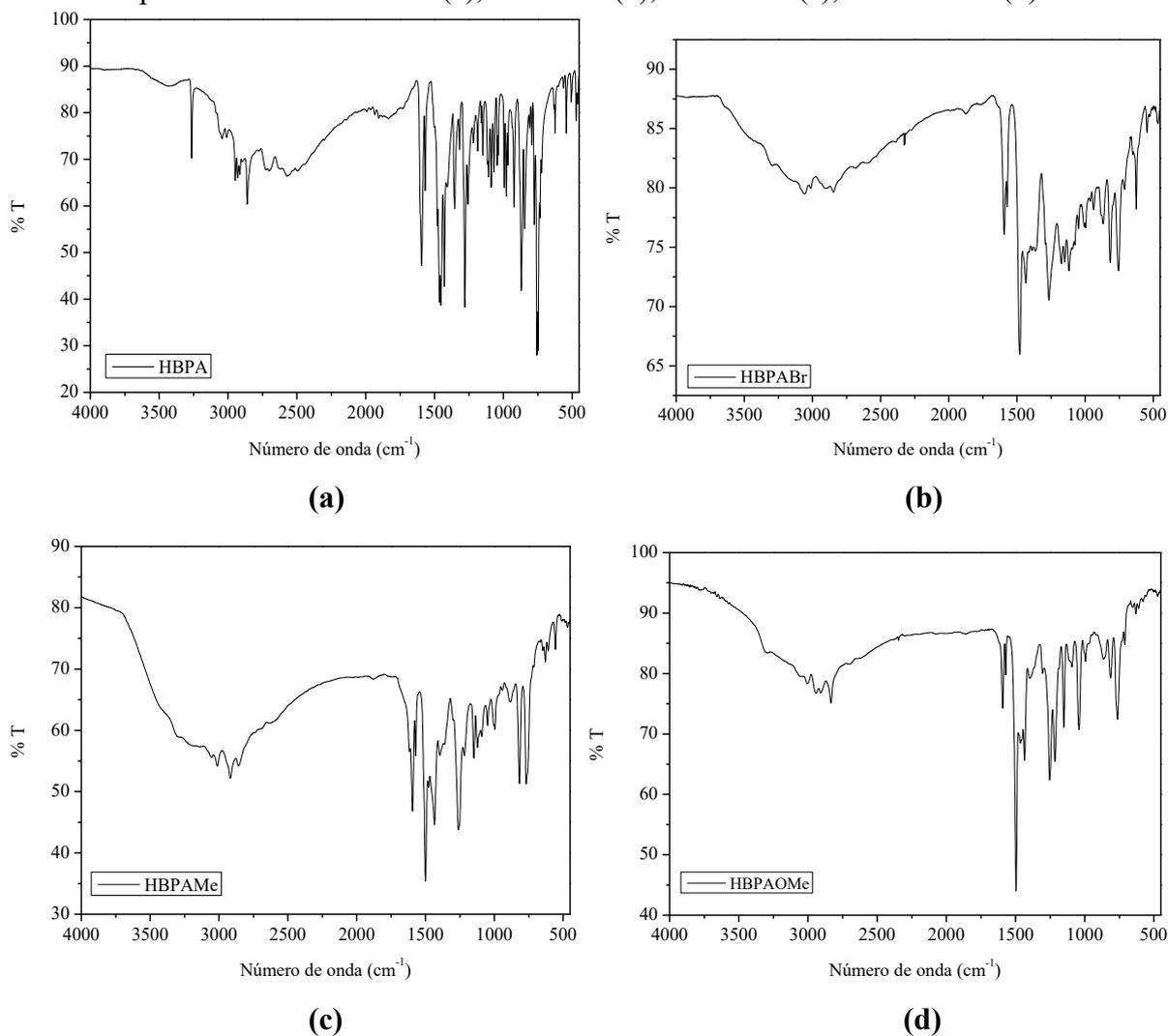
WEISS, V. C.; AMORIM, A. L.; XAVIER, F. R.; BORTOLUZZI, A. L.; NEVES, A.; PERALTA, R. A. **Light Response of Three Water-Soluble Mn^I PhotoCORMs: Spectroscopic Features and CO Release Investigation.** Journal of the Brazilian Chemical Society, v.30, p.2649-2659, 2019.

WRIGHT, M. A.; WRIGHT, J. A. **PhotoCORMs: CO release moves into the visible.** Dalton Transactions, v. 45, p. 6801, 2016;

APÊNDICES

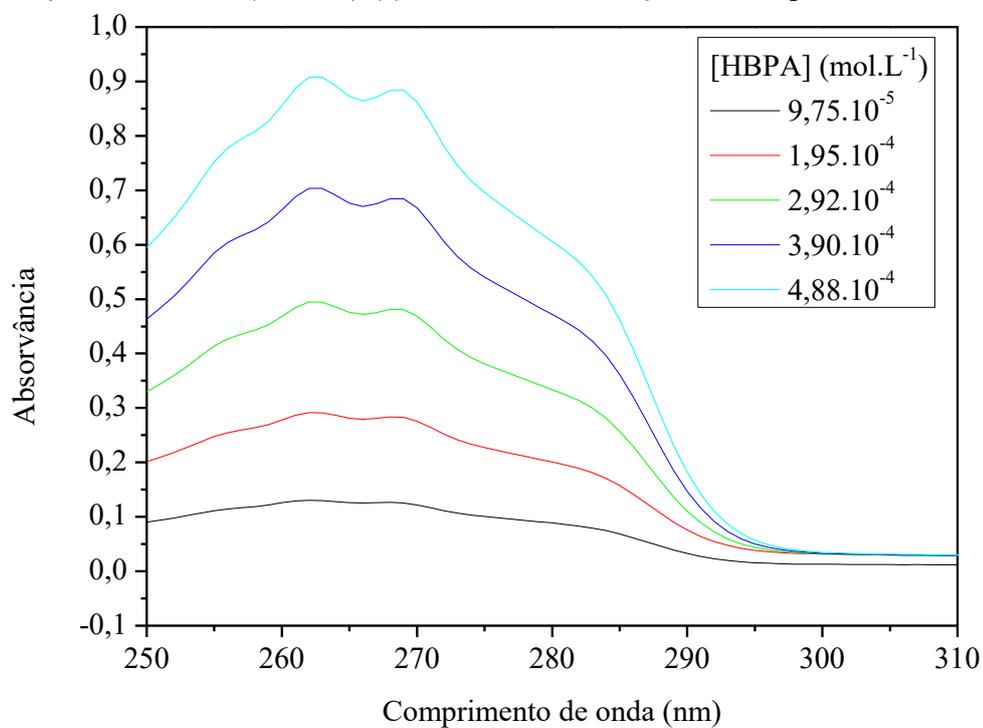
APÊNDICE A – Espectros na região do Infravermelho, para os Ligantes

Figura 45. Espectros na região do infravermelho dos compostos organometálicos, obtidos em pastilha de KBr. HBPA (a), HBPABr (b), HBPAMe (c), HBPAOMe (d).

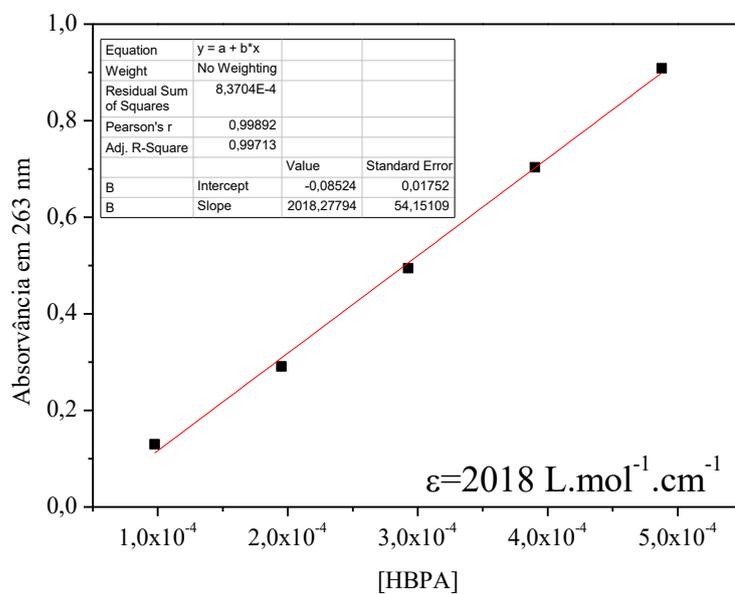


APÊNDICE B – Espectros Eletrônicos dos Ligantes

Figura 46. Espectros eletrônicos para o ligante HBPA, em CH_2Cl_2 , empregando-se cinco concentrações diferentes (mol L^{-1}) (a) e curva de calibração do composto em 263 nm (b).



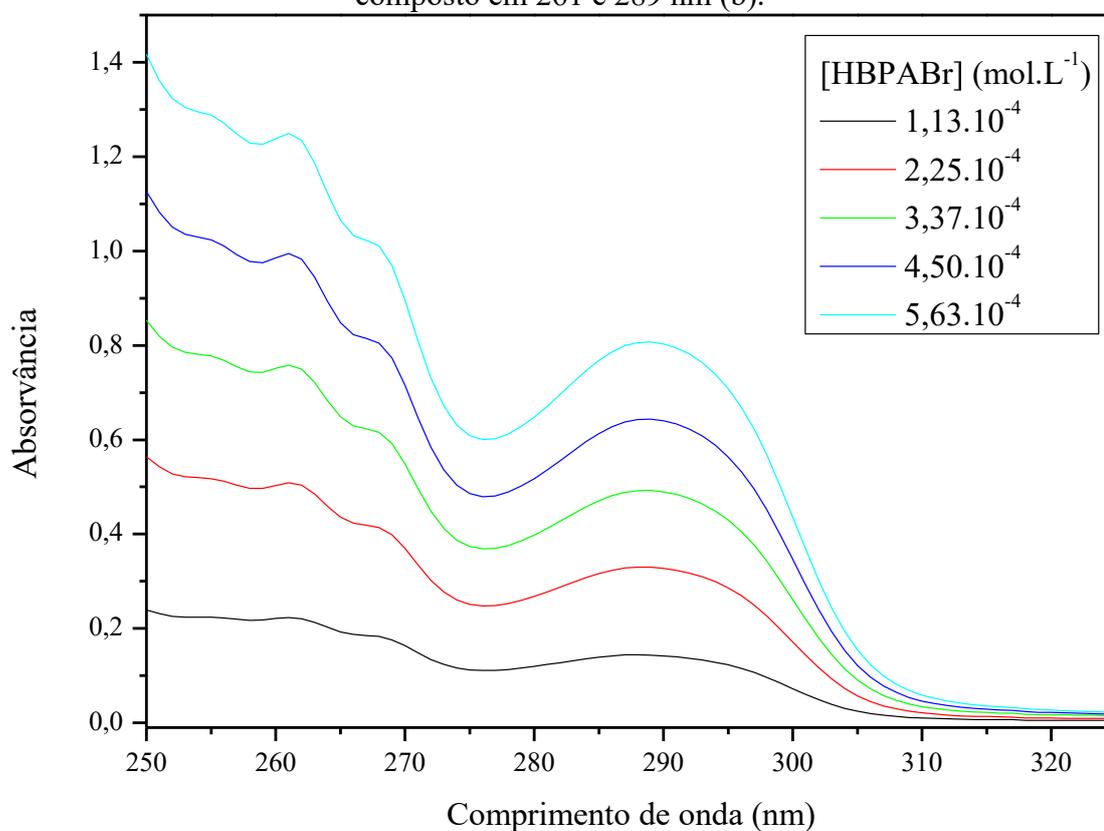
(a)



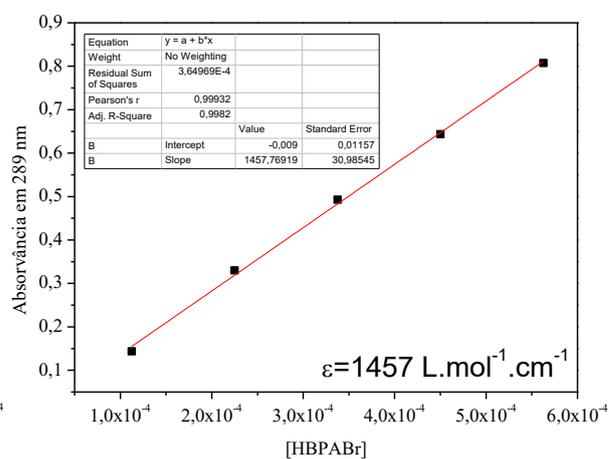
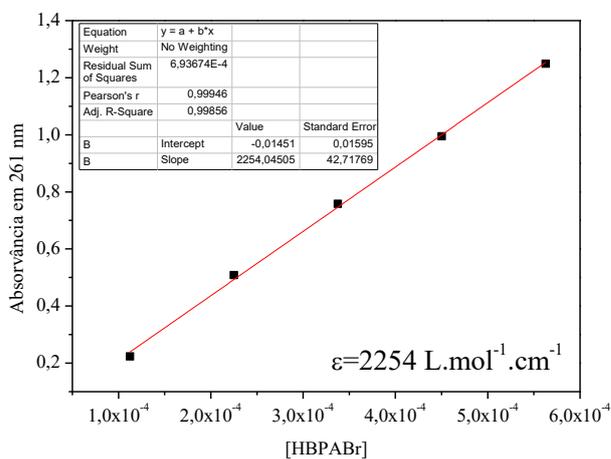
(b)

❖ O coeficiente de absorção da transição eletrônica próxima de 285 nm não pôde ser obtido devido a sobreposição de bandas.

Figura 47. Espectros eletrônicos para o ligante HBPABr, obtidos em CH_2Cl_2 , empregando-se cinco concentrações diferentes (mol L^{-1}) (a) e curvas de calibração do composto em 261 e 289 nm (b).

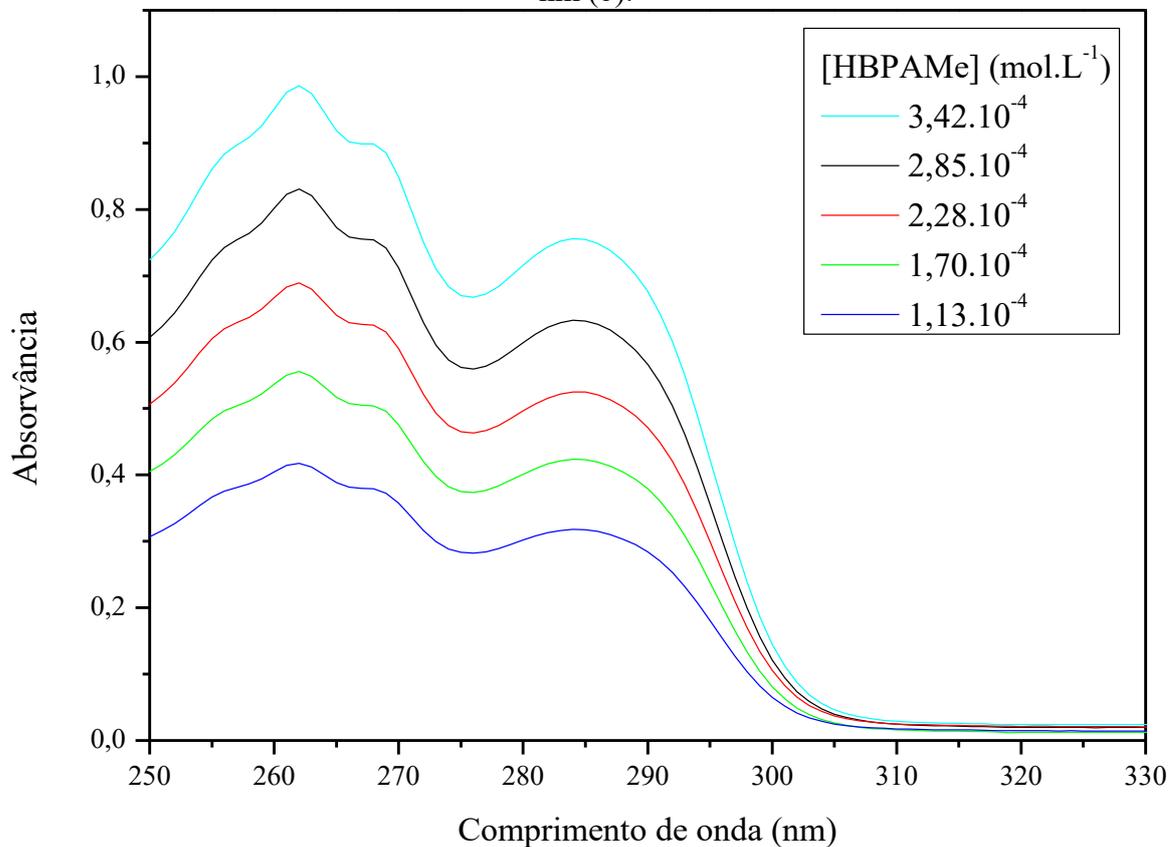


(a)

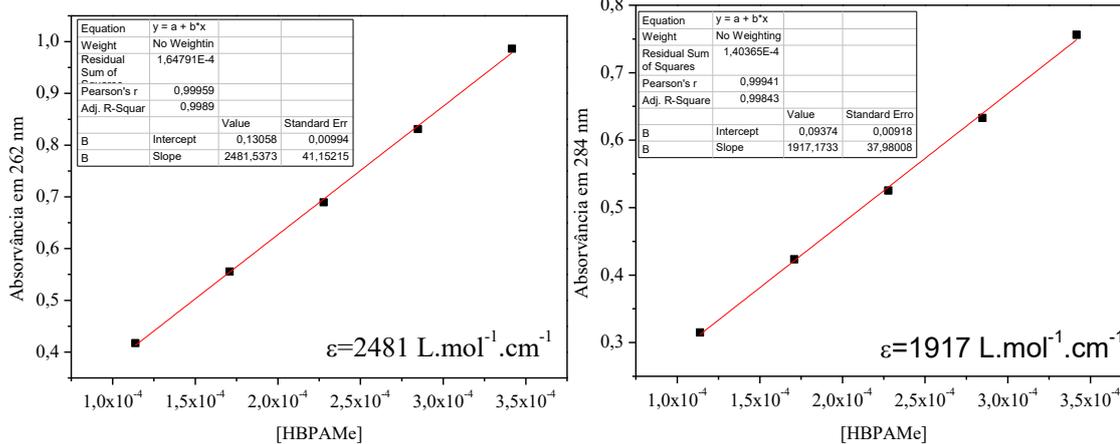


(b)

Figura 48. Espectros eletrônicos para o ligante HBPAMe, obtidos em CH_2Cl_2 , empregando-se cinco concentrações diferentes (mol L^{-1}) (a) e curvas de calibração do composto em 262 e 284 nm (b).

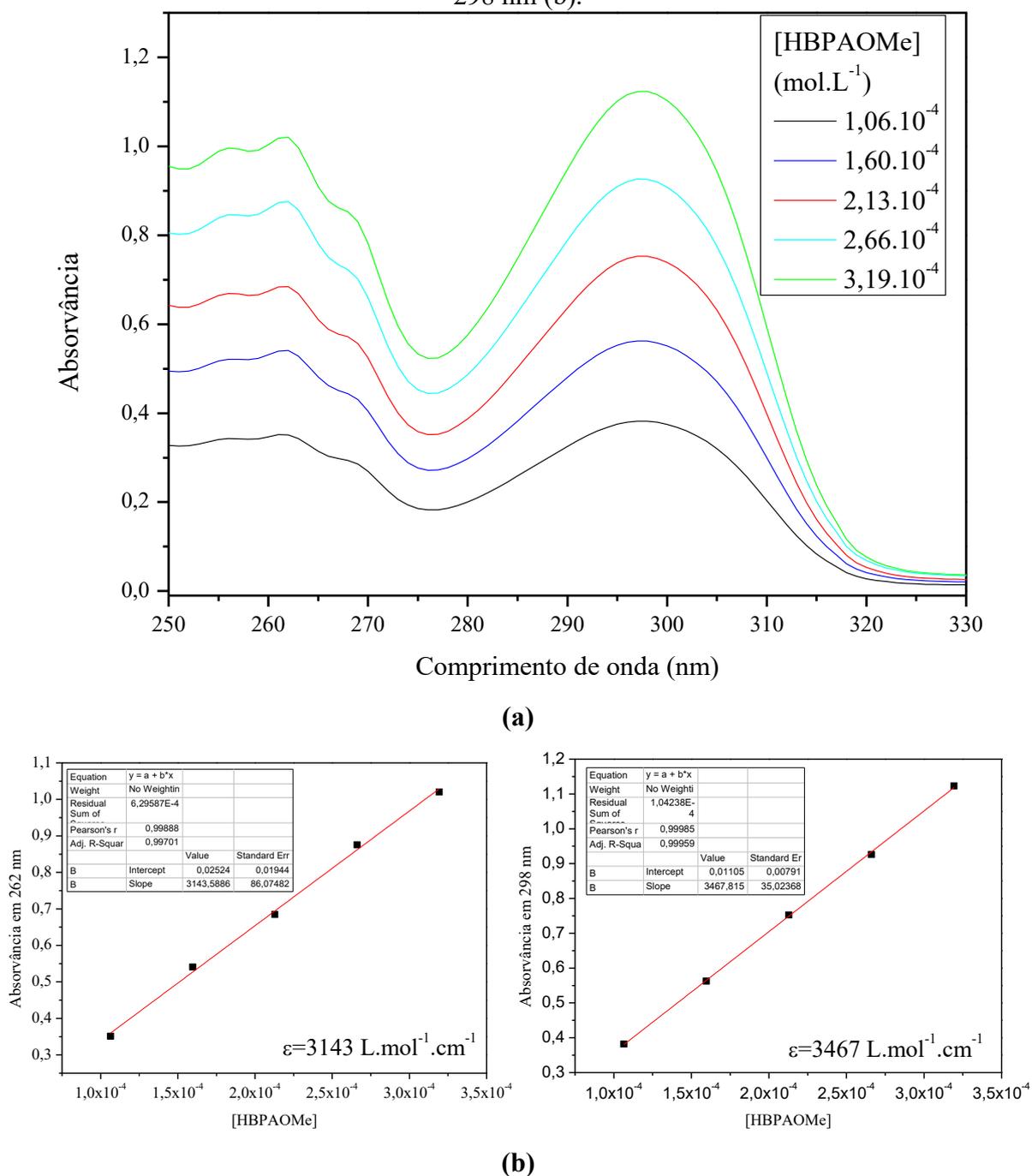


(a)



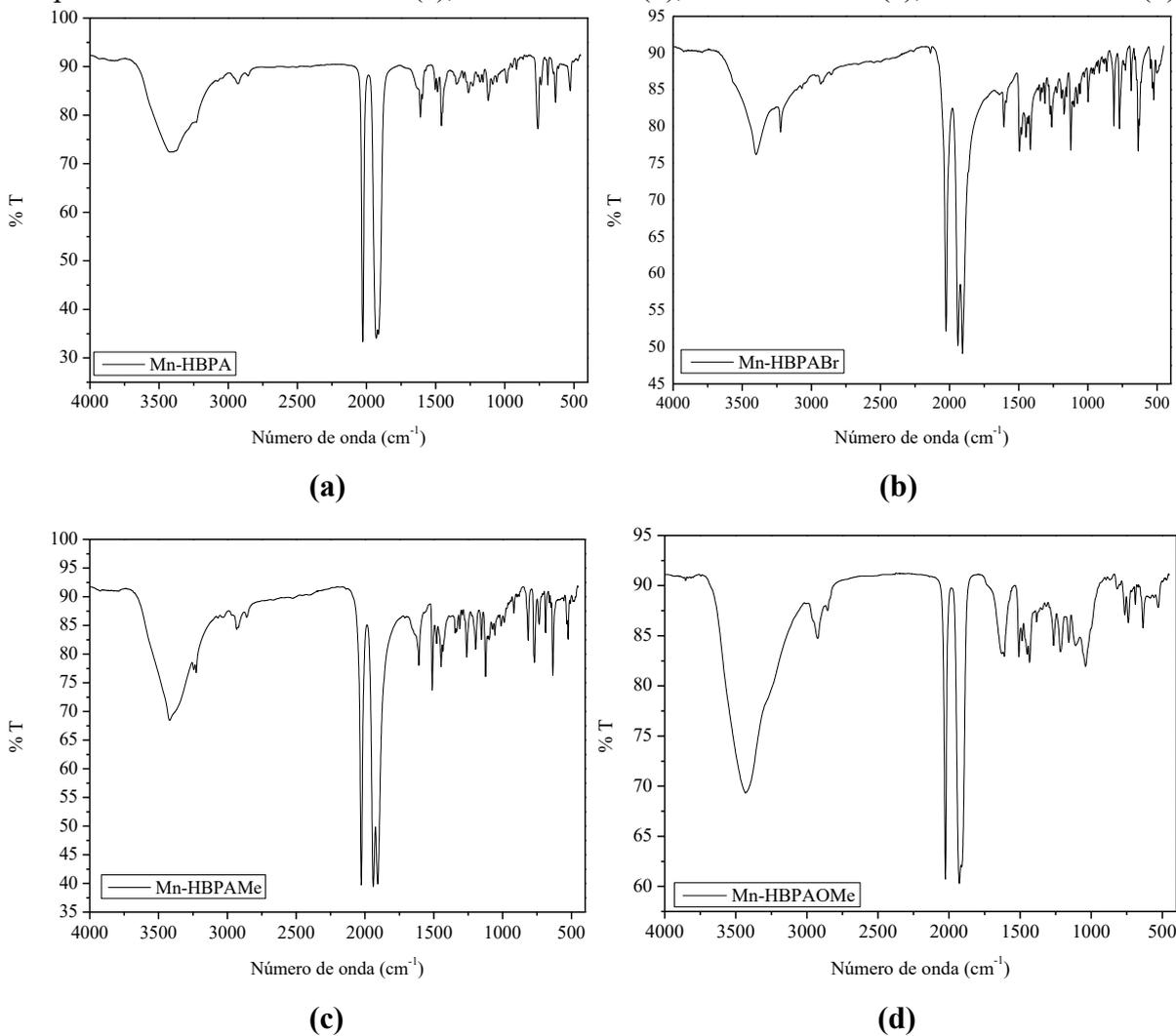
(b)

Figura 49. Espectros eletrônicos para o ligante HBPAOMe, obtidos em CH_2Cl_2 , empregando-se cinco concentrações diferentes (mol L^{-1}) (a) e curvas de calibração do composto em 261 e 298 nm (b).



APÊNDICE C – Espectros na região do infravermelho para os Compostos Organometálicos

Figura 50. Espectros na região do infravermelho para os compostos organometálicos, obtidos em pastilha de KBr. Mn-HBPA (a), Mn-HBPABr (b), Mn-HBPAMe (c), Mn-HBPAOMe (d).



APÊNDICE D – Dados Cristalográficos dos Compostos Organometálicos

Tabela 15. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o complexo Mn-HBPA.

Fórmula empírica	$C_{16}H_{14}BrMnN_2O_4$	
Massa molecular	433,14	
Temperatura	150(2) K	
Comprimento de onda	0,71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P 21/n	
Dimensões de cela unitária	$a = 13,5543(8)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 9,7453(6)$ Å	$\beta = 93,5850(10)^\circ$
	$c = 26,0146(16)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	$3429,6(4)$ Å ³	
Z	8	
Densidade (calculada)	1,678 Mg/m ³	
Coefficiente de absorção	3,122 mm ⁻¹	
F(000)	1728	
Tamanho do cristal	0,400 x 0,340 x 0,180 mm ³	
Faixa de coleta	1,569 até 30,145°,	
Faixa dos índices	-18 ≤ h ≤ 19, -13 ≤ k ≤ 13, -36 ≤ l ≤ 36	
Reflexões coletadas	38127	
Reflexões independentes	10119 [R(int) = 0,0186]	
Completude para theta = 25.242°	100,0 %	
Correção da absorção	Semi-empírica a partir equivalentes	
Transmissão máxima e mínima	0,7460 e 0,6301	
Método de refinamento	Mínimos quadrados de matriz completa em F ²	
Dados / restrições / parâmetros	10119 / 0 / 433	
Perfeição do ajuste em F ²	1,085	
Índices R finais [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0272, wR2 = 0,0595	
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0359, wR2 = 0,0624	
Coefficiente de extinção	n/a	
Maior diferença, pico e buraco	0,937 e -0,467 e, Å ⁻³	

Tabela 16. Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para o complexo Mn-HBPA.

Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos (°)			
Mn(1)-C(3)	1,7948(19)	C(3)-Mn(1)-C(2)	90,62(8)	C(6)-Mn(2)-C(5)	88,82(8)
Mn(1)-C(2)	1,8119(19)	C(3)-Mn(1)-C(1)	90,85(9)	C(6)-Mn(2)-C(4)	90,47(8)
Mn(1)-C(1)	1,816(2)	C(2)-Mn(1)-C(1)	88,68(9)	C(5)-Mn(2)-C(4)	87,99(8)
Mn(1)-N(12)	2,0525(14)	C(3)-Mn(1)-N(12)	95,08(7)	C(6)-Mn(2)-N(32)	92,72(7)
Mn(1)-N(1)	2,0886(15)	C(2)-Mn(1)-N(12)	173,10(7)	C(5)-Mn(2)-N(32)	175,39(7)
Mn(1)-Br(1)	2,5273(3)	C(1)-Mn(1)-N(12)	95,11(7)	C(4)-Mn(2)-N(32)	96,34(7)
C(1)-O(1)	1,144(2)	C(3)-Mn(1)-N(1)	91,55(7)	C(6)-Mn(2)-N(2)	96,24(7)
C(2)-O(2)	1,145(2)	C(2)-Mn(1)-N(1)	96,62(7)	C(5)-Mn(2)-N(2)	96,94(7)
C(3)-O(3)	1,148(2)	C(1)-Mn(1)-N(1)	174,15(7)	C(4)-Mn(2)-N(2)	171,73(7)
Mn(2)-C(6)	1,7966(18)	N(12)-Mn(1)-N(1)	79,37(5)	N(32)-Mn(2)-N(2)	78,57(6)
Mn(2)-C(5)	1,8054(19)	C(3)-Mn(1)-Br(1)	176,63(6)	C(6)-Mn(2)-Br(2)	177,50(6)
Mn(2)-C(4)	1,8136(18)	C(2)-Mn(1)-Br(1)	88,71(6)	C(5)-Mn(2)-Br(2)	88,97(6)
Mn(2)-N(32)	2,0556(15)	C(1)-Mn(1)-Br(1)	92,43(7)	C(4)-Mn(2)-Br(2)	88,30(6)
Mn(2)-N(2)	2,0884(14)	N(12)-Mn(1)-Br(1)	85,38(4)	N(32)-Mn(2)-Br(2)	89,57(4)
Mn(2)-Br(2)	2,5517(3)	N(1)-Mn(1)-Br(1)	85,25(4)	N(2)-Mn(2)-Br(2)	85,17(4)
C(4)-O(4)	1,144(2)	O(1)-C(1)-Mn(1)	178,2(2)	O(4)-C(4)-Mn(2)	178,23(17)
C(5)-O(5)	1,142(2)	O(2)-C(2)-Mn(1)	178,26(19)	O(5)-C(5)-Mn(2)	177,18(15)
C(6)-O(6)	1,146(2)	O(3)-C(3)-Mn(1)	178,40(17)	O(6)-C(6)-Mn(2)	176,06(18)

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes.

Tabela 17. Ligações de hidrogênio para o complexo Mn-HBPA (Å e °).

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(1)...Br(1)	0,88	2,67	3,1426(14)	115
N(1)-H(1)...O(20)	0,88	2,62	3,1629(19)	121
N(2)-H(2)...O(40)	0,90	2,39	3,0062(19)	126
O(20)-H(20)...Br(2)#1	0,86	2,51	3,3457(13)	167
O(40)-H(40)...Br(1)#2	0,86	2,69	3,4793(13)	153

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes.

#1 -x+1/2,y+1/2,-z+3/2; #2 -x+1/2,y-1/2,-z+3/2.

Tabela 18. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o complexo Mn-HBPABr.

Fórmula empírica	$C_{16}H_{13}Br_2MnN_2O_4$
Massa molecular	512,04
Temperatura	150(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P -1
Dimensões de cela unitária	a = 7,8714(7) Å $\alpha = 97,177(2)^\circ$ b = 8,5609(7) Å $\beta = 105,699(2)^\circ$ c = 14,1438(12) Å $\gamma = 97,734(2)^\circ$
Volume	896,10(13) Å ³
Z	2
Densidade (calculada)	1,898 Mg/m ³
Coefficiente de absorção	5,218 mm ⁻¹
F(000)	500
Tamanho do cristal	0,200 x 0,160 x 0,060 mm ³
Faixa de coleta	1,517 até 30,577°,
Faixa dos índices	-11 ≤ h ≤ 11, -12 ≤ k ≤ 12, -20 ≤ l ≤ 18
Reflexões coletadas	15003
Reflexões independentes	5509 [R(int) = 0,0258]
Completude para theta = 25.242°	100,0 %
Correção da absorção	Semi-empírica a partir de equivalentes
Transmissão máxima e mínima	0,7461 e 0,5574
Método de refinamento	Mínimos quadrados de matriz completa em F ²
Dados / restrições / parâmetros	5509 / 0 / 226
Perfeição do ajuste em F ²	1,021
Índices R finais [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0279, wR2 = 0,0537
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0482, wR2 = 0,0587
Coefficiente de extinção	n/a
Maior diferença, pico e buraco	0,605 e -0,577 e, Å ⁻³

Tabela 19. Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para o complexo Mn-HBPABr.

Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos (°)			
Mn(1)-C(3)	1,802(2)	C(3)-Mn(1)-C(2)	92,33(9)	N(12)-Mn(1)-N(1)	78,27(6)
Mn(1)-C(2)	1,811(2)	C(3)-Mn(1)-C(1)	90,69(9)	C(3)-Mn(1)-Br(1)	179,33(6)
Mn(1)-C(1)	1,815(2)	C(2)-Mn(1)-C(1)	87,96(9)	C(2)-Mn(1)-Br(1)	88,10(6)
Mn(1)-N(12)	2,0590(15)	C(3)-Mn(1)-N(12)	93,95(7)	C(1)-Mn(1)-Br(1)	89,84(6)
Mn(1)-N(1)	2,0856(16)	C(2)-Mn(1)-N(12)	171,78(7)	N(12)-Mn(1)-Br(1)	85,57(4)
Mn(1)-Br(1)	2,5254(4)	C(1)-Mn(1)-N(12)	97,25(8)	N(1)-Mn(1)-Br(1)	87,33(4)
C(1)-O(1)	1,142(3)	C(3)-Mn(1)-N(1)	92,11(8)	O(1)-C(1)-Mn(1)	176,58(17)
C(2)-O(2)	1,148(2)	C(2)-Mn(1)-N(1)	96,22(8)	O(2)-C(2)-Mn(1)	177,71(19)
C(3)-O(3)	1,134(2)	C(1)-Mn(1)-N(1)	174,86(7)	O(3)-C(3)-Mn(1)	179,56(18)

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes.

Tabela 20. Ligações de hidrogênio para o complexo Mn-HBPABr (Å e °).

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(1)...O(20)	0,84	2,25	2,885(2)	132
O(20)-H(20)...Br(1)#1	0,86	2,56	3,4009(14)	167

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes.

#1 -x+1,-y+1,-z+1.

Tabela 21. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o complexo Mn-HBPAMe.

Fórmula empírica	$C_{17}H_{16}BrMnN_2O_4$	
Massa molecular	447,17	
Temperatura	150(2) K	
Comprimento de onda	0,71073 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P -1	
Dimensões de cela unitária	$a = 7,7748(10)$ Å	$\alpha = 77,426(2)^\circ$
	$b = 8,4882(11)$ Å	$\beta = 75,239(2)^\circ$
	$c = 14,1772(18)$ Å	$\gamma = 84,486(2)^\circ$
Volume	882,2(2) Å ³	
Z	2	
Densidade (calculada)	1,683 Mg/m ³	
Coefficiente de absorção	3,037 mm ⁻¹	
F(000)	448	
Tamanho do cristal	0,240 x 0,180 x 0,120 mm ³	
Faixa de coleta	2,461 até 33,229°,	
Faixa dos índices	11 ≤ h ≤ 11, -13 ≤ k ≤ 13, -21 ≤ l ≤ 21	
Reflexões coletadas	20422	
Reflexões independentes	6734 [R(int) = 0,0205]	
Completude para theta = 25.242°	100,0 %	
Correção da absorção	Semi-empírica a partir de equivalentes	
Transmissão máxima e mínima	0,7465 and 0,6385	
Método de refinamento	Mínimos quadrados de matriz completa em F ²	
Dados / restrições / parâmetros	6734 / 0 / 227	
Perfeição do ajuste em F ²	1,054	
Índices R finais [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0299, wR2 = 0,0685	
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0442, wR2 = 0,0735	
Coefficiente de extinção	n/a	
Maior diferença, pico e buraco	0,621 e -0,861 e, Å ⁻³	

Tabela 22. Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para o complexo Mn-HBPAMe.

Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos (°)			
Mn(1)-C(3)	1,7973(17)	C(3)-Mn(1)-C(2)	92,06(8)	N(12)-Mn(1)-N(1)	78,22(5)
Mn(1)-C(2)	1,8154(17)	C(3)-Mn(1)-C(1)	89,92(7)	C(3)-Mn(1)-Br(1)	179,34(5)
Mn(1)-C(1)	1,8214(17)	C(2)-Mn(1)-C(1)	87,42(7)	C(2)-Mn(1)-Br(1)	88,33(5)
Mn(1)-N(12)	2,0610(14)	C(3)-Mn(1)-N(12)	94,14(7)	C(1)-Mn(1)-Br(1)	90,63(5)
Mn(1)-N(1)	2,0860(14)	C(2)-Mn(1)-N(12)	171,94(6)	N(12)-Mn(1)-Br(1)	85,43(4)
Mn(1)-Br(1)	2,5258(3)	C(1)-Mn(1)-N(12)	97,73(7)	N(1)-Mn(1)-Br(1)	86,93(4)
C(1)-O(1)	1,142(2)	C(3)-Mn(1)-N(1)	92,49(7)	O(1)-C(1)-Mn(1)	176,09(15)
C(2)-O(3)	1,145(2)	C(2)-Mn(1)-N(1)	96,38(6)	O(3)-C(2)-Mn(1)	177,25(16)
O(2)-C(3)	1,141(2)	C(1)-Mn(1)-N(1)	175,42(6)	O(2)-C(3)-Mn(1)	179,64(16)

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes.

Tabela 23. Ligações de hidrogênio para o complexo Mn-HBPAMe (Å e °).

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(1)...O(20)	0,85	2,23	2,8646(19)	132
O(20)-H(20)...Br(1)#1	0,81	2,62	3,4034(13)	166

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes.

#1 -x+2,-y+1,-z+1.

Tabela 24. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o complexo Mn-HBPAOMe.

Fórmula empírica	$C_{17}H_{16}BrMnN_2O_5$	
Massa molecular	463,17	
Temperatura	150(2) K	
Comprimento de onda	0,71073 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P -1	
Dimensões de cela unitária	$a = 7,5412(9)$ Å	$\alpha = 79,549(2)^\circ$
	$b = 13,8743(16)$ Å	$\beta = 87,930(2)^\circ$
	$c = 18,566(2)$ Å	$\gamma = 77,108(2)^\circ$
Volume	1862,1(4) Å ³	
Z	4	
Densidade (calculada)	1,652 Mg/m ³	
Coefficiente de absorção	2,884 mm ⁻¹	
F(000)	928	
Tamanho do cristal	0,340 x 0,180 x 0,120 mm ³	
Faixa de coleta	1,726 até 32,822°	
Faixa dos índices	-11 ≤ h ≤ 11, -21 ≤ k ≤ 20, -28 ≤ l ≤ 27	
Reflexões coletadas	40852	
Reflexões independentes	13728 [R(int) = 0,0470]	
Completeness para theta = 25.242°	100,0 %	
Correção da absorção	Semi-empírica a partir de equivalentes	
Transmissão máxima e mínima	0,7464 e 0,5408	
Método de refinamento	Mínimos quadrados de matriz completa em F ²	
Dados / restrições / parâmetros	13728 / 0 / 471	
Perfeição do ajuste em F ²	1,069	
Índices R finais [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0491, wR2 = 0,1038	
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0862, wR2 = 0,1187	
Coefficiente de extinção	n/a	
Maior diferença, pico e buraco	1,543 e -1,166 e, Å ⁻³	

Tabela 25. Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para o complexo Mn-HBPAOMe.

Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos (°)			
Mn(1)-C(3)	1,798(3)	C(3)-Mn(1)-C(1)	88,51(11)	C(6)-Mn(2)-C(4)	88,81(14)
Mn(1)-C(1)	1,814(3)	C(3)-Mn(1)-C(2)	93,08(12)	C(6)-Mn(2)-C(5)	86,60(14)
Mn(1)-C(2)	1,816(3)	C(1)-Mn(1)-C(2)	87,66(11)	C(4)-Mn(2)-C(5)	87,51(16)
Mn(1)-N(12)	2,052(2)	C(3)-Mn(1)-N(12)	92,39(10)	C(6)-Mn(2)-N(32)	93,25(11)
Mn(1)-N(1)	2,089(2)	C(1)-Mn(1)-N(12)	97,44(10)	C(4)-Mn(2)-N(32)	96,60(14)
Mn(1)-Br(1)	2,5320(5)	C(2)-Mn(1)-N(12)	172,61(10)	C(5)-Mn(2)-N(32)	175,88(12)
C(1)-O(1)	1,142(3)	C(3)-Mn(1)-N(1)	93,75(10)	C(6)-Mn(2)-N(2)	94,08(11)
C(2)-O(2)	1,145(3)	C(1)-Mn(1)-N(1)	175,99(10)	C(4)-Mn(2)-N(2)	174,43(13)
C(3)-O(3)	1,133(3)	C(2)-Mn(1)-N(1)	95,52(10)	C(5)-Mn(2)-N(2)	97,40(12)
Mn(2)-C(6)	1,775(3)	N(12)-Mn(1)-N(1)	79,17(8)	N(32)-Mn(2)-N(2)	78,50(9)
Mn(2)-C(4)	1,805(3)	C(3)-Mn(1)-Br(1)	177,70(8)	C(6)-Mn(2)-Br(2)	179,00(10)
Mn(2)-C(5)	1,815(4)	C(1)-Mn(1)-Br(1)	89,92(8)	C(4)-Mn(2)-Br(2)	92,13(11)
Mn(2)-N(32)	2,052(2)	C(2)-Mn(1)-Br(1)	88,53(8)	C(5)-Mn(2)-Br(2)	93,78(10)
Mn(2)-N(2)	2,086(2)	N(12)-Mn(1)-Br(1)	86,14(6)	N(32)-Mn(2)-Br(2)	86,31(6)
Mn(2)-Br(2)	2,5349(5)	N(1)-Mn(1)-Br(1)	87,72(6)	N(2)-Mn(2)-Br(2)	84,95(6)
C(4)-O(4)	1,142(4)	O(1)-C(1)-Mn(1)	176,5(2)	O(4)-C(4)-Mn(2)	176,5(3)
C(5)-O(5)	1,149(4)	O(2)-C(2)-Mn(1)	177,3(2)	O(5)-C(5)-Mn(2)	174,1(3)
C(6)-O(6)	1,150(4)	O(3)-C(3)-Mn(1)	176,9(2)	O(6)-C(6)-Mn(2)	176,9(3)

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes.

Tabela 26. Ligações de hidrogênio para o complexo Mn-HBPAOMe (Å e °).

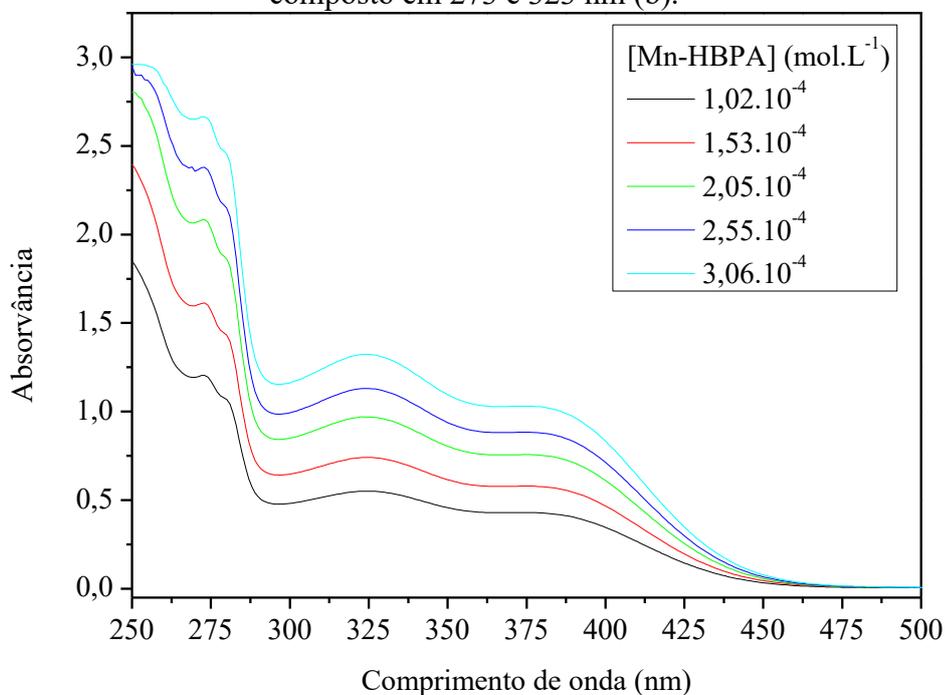
D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(1)...O(20)	0,87	2,27	2,854(3)	125
O(20)-H(20)...Br(1)#1	0,84	2,51	3,342(2)	170
N(2)-H(2)...O(40)	0,95	2,43	3,034(3)	121
O(40)-H(40)...Br(2)#2	0,80	2,61	3,362(2)	157

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes.

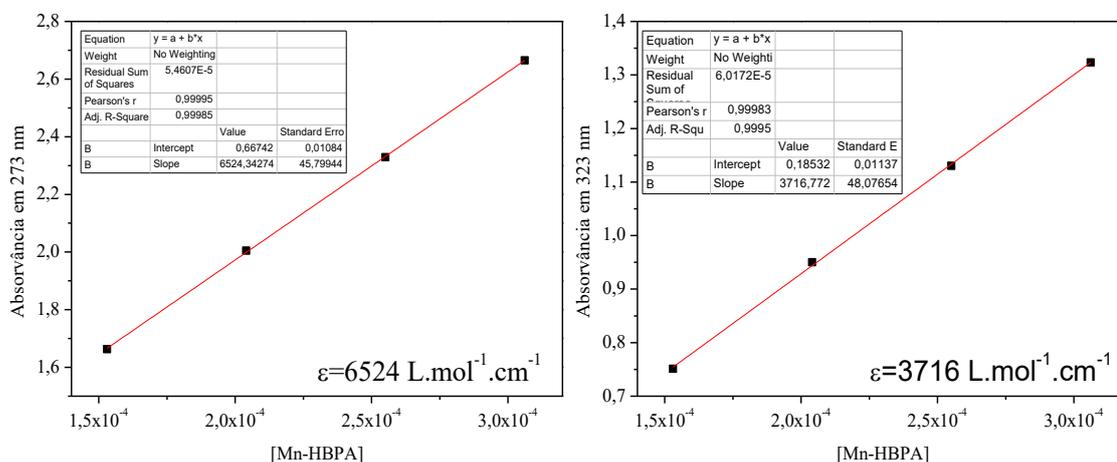
#1 -x+1,-y+2,-z; #2 -x+2,-y,-z+1.

APÊNDICE E – Espectros Eletrônicos dos Compostos Organometálicos

Figura 51. Espectros eletrônicos para o complexo Mn-HBPA, obtidos em CH_2Cl_2 , empregando-se cinco concentrações diferentes (mol L^{-1}) (a) e curvas de calibração do composto em 273 e 323 nm (b).



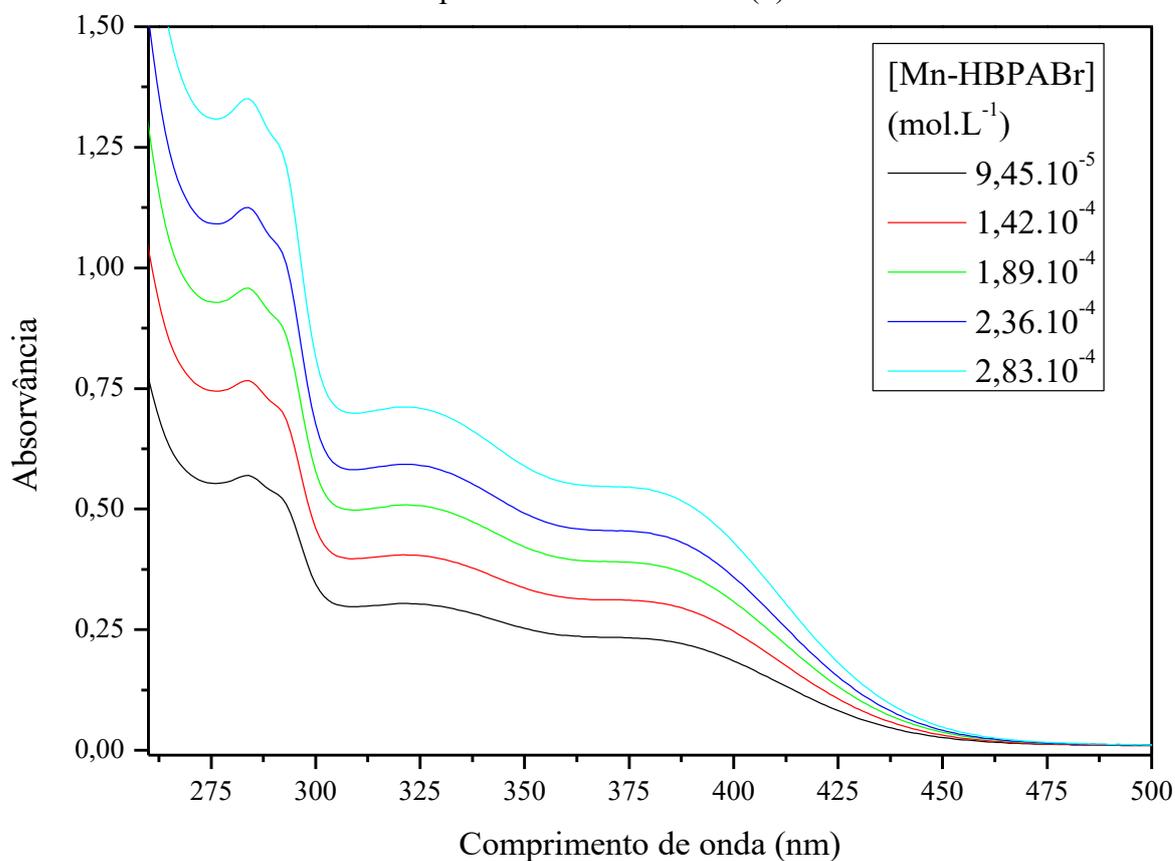
(a)



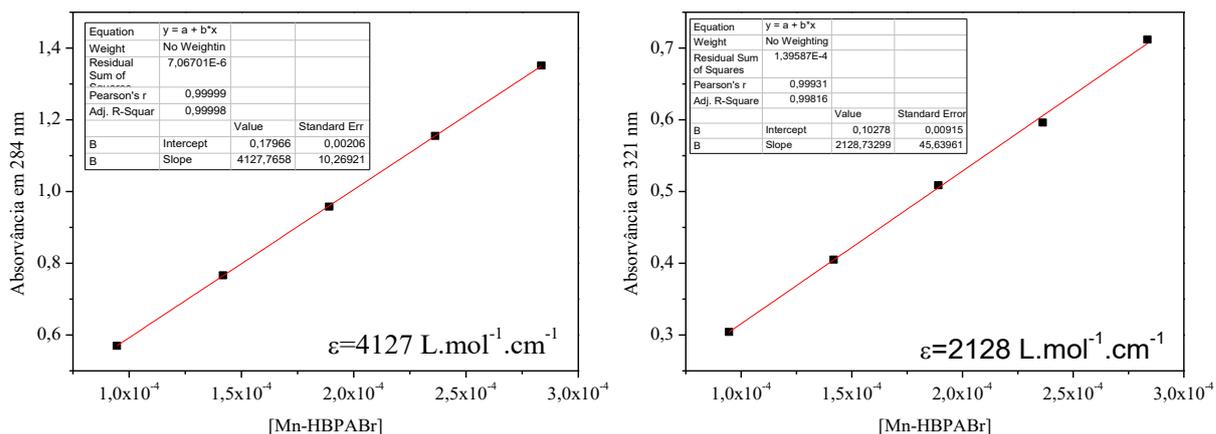
(b)

- ❖ Um dos pontos foi removido da curva de calibração em prol da obtenção de um valor de coeficiente de absorção com menor erro.
- ❖ O coeficiente de absorção da transição eletrônica próxima de 380 nm não pôde ser obtido devido a sobreposição de bandas.

Figura 52. Espectros eletrônicos para o complexo Mn-HBPABr, obtidos em CH₂Cl₂, empregando-se cinco concentrações diferentes (mol L⁻¹) (a) e curvas de calibração do composto em 284 e 321 nm (b).



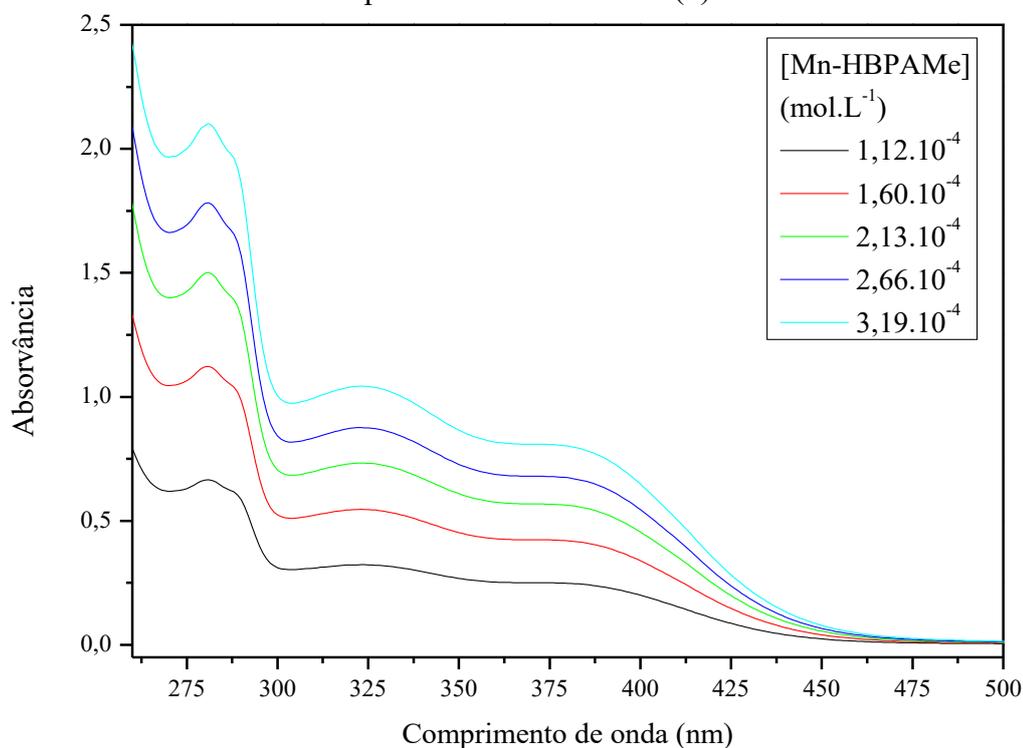
(a)



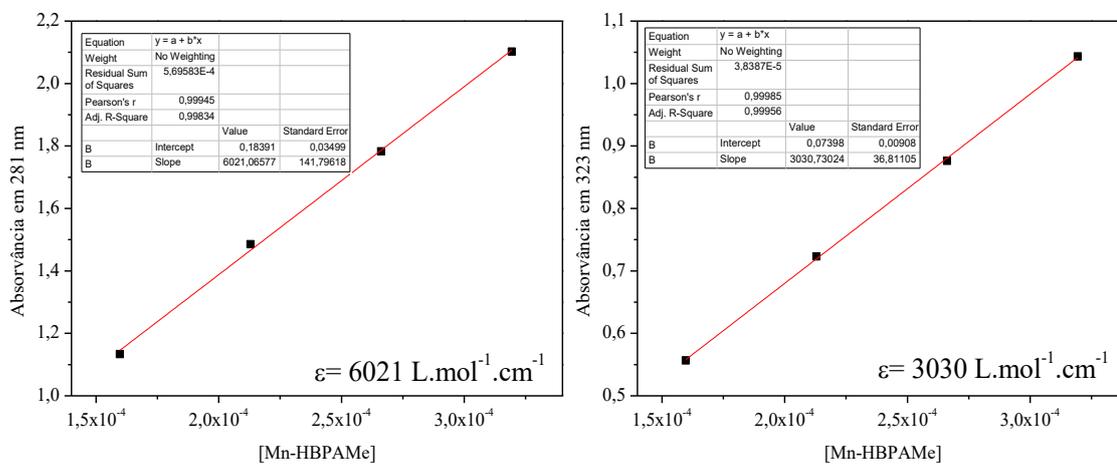
(b)

❖ O coeficiente de absorção da transição eletrônica próxima de 380 nm não pôde ser obtido devido a sobreposição de bandas.

Figura 53. Espectros eletrônicos para o complexo Mn-HBPAMe, obtidos em CH_2Cl_2 , empregando-se cinco concentrações diferentes (mol L^{-1}) (a) e curvas de calibração do composto em 281 e 323 nm (b).



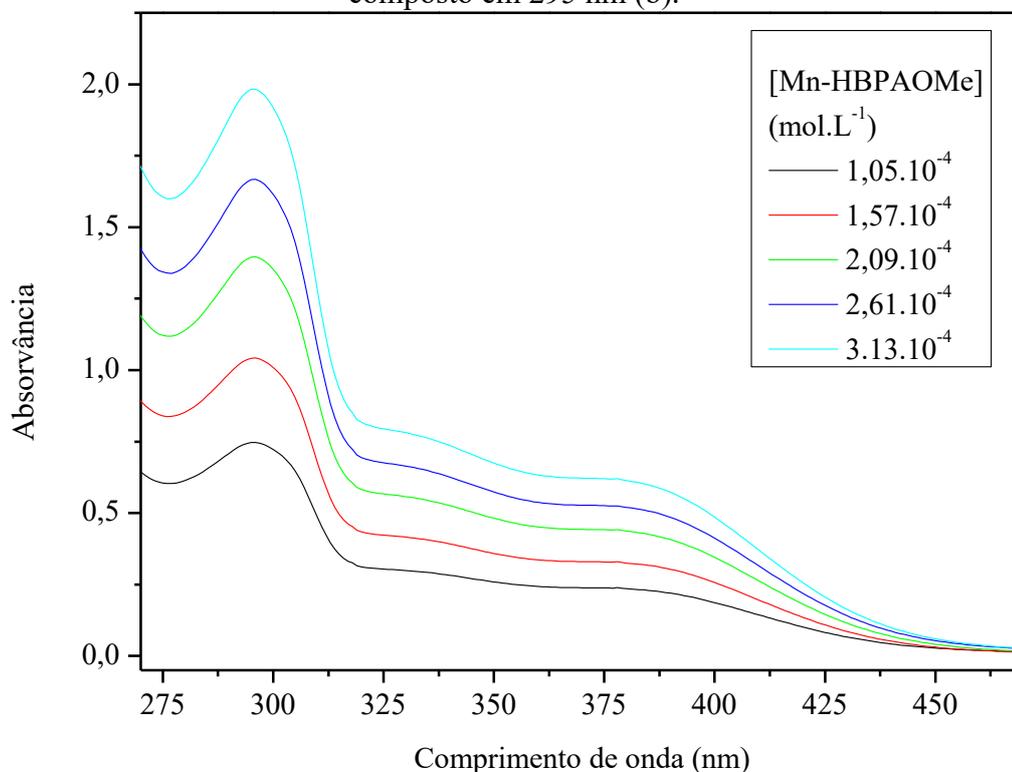
(a)



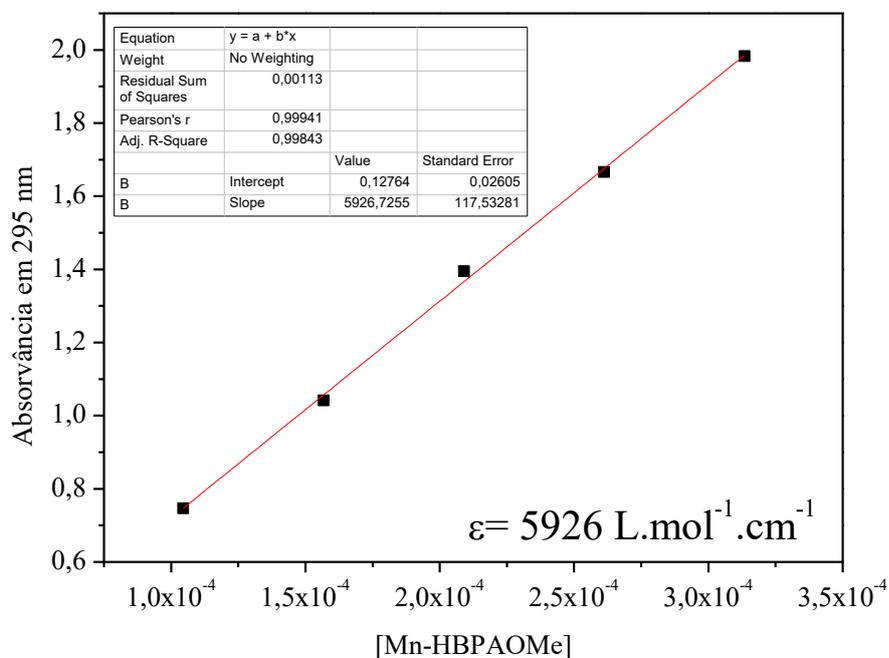
(b)

- ❖ Um dos pontos foi removido da curva de calibração em prol da obtenção de um valor de coeficiente de absorção com menor erro;
- ❖ O coeficiente de absorção da transição eletrônica próxima de 380 nm não pôde ser obtido devido a sobreposição de bandas.

Figura 54. Espectros eletrônicos para o complexo Mn-HBPAOMe, obtidos em CH₂Cl₂, empregando-se cinco concentrações diferentes (mol L⁻¹) (a) e curva de calibração do composto em 295 nm (b).



(a)



(b)

❖ Os coeficientes de absorção das transições eletrônicas próximas de 330 e 380 nm não puderam ser obtidos devido a sobreposição de bandas.

APÊNDICE F – Espectros de ^1H NMR dos Compostos Organometálicos.

Figura 55. Espectro de ^1H NMR para o complexo Mn-HBPA, obtido em acetona- d_6 .

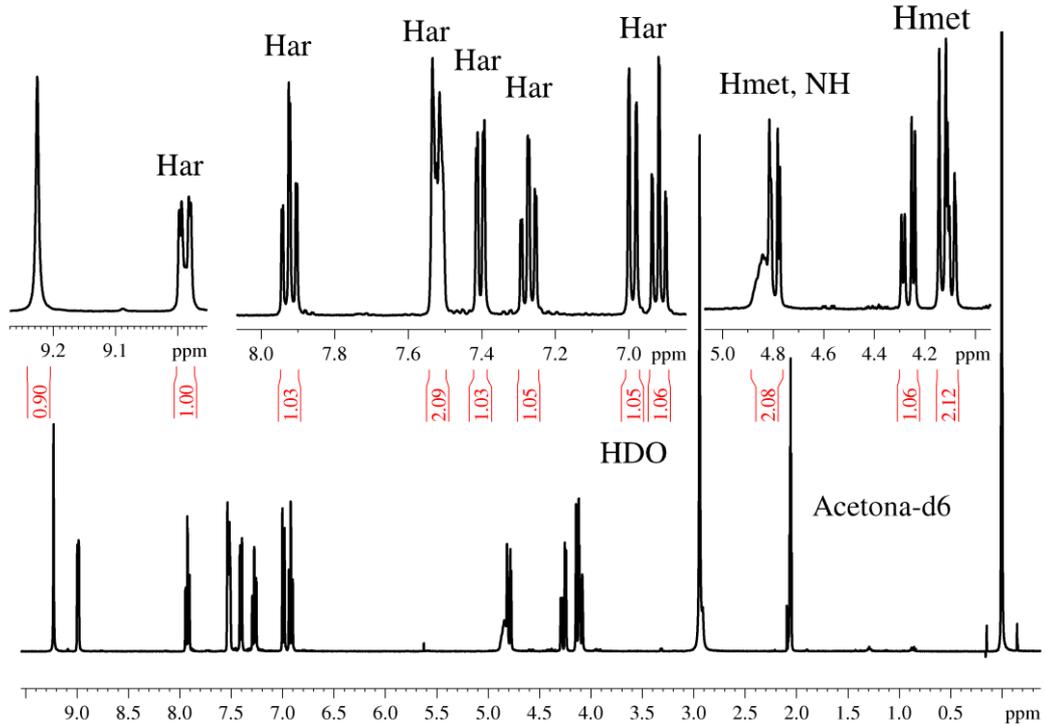


Figura 56. Espectro de ^1H NMR para o complexo Mn-HBPABr, obtido em acetona- d_6 .

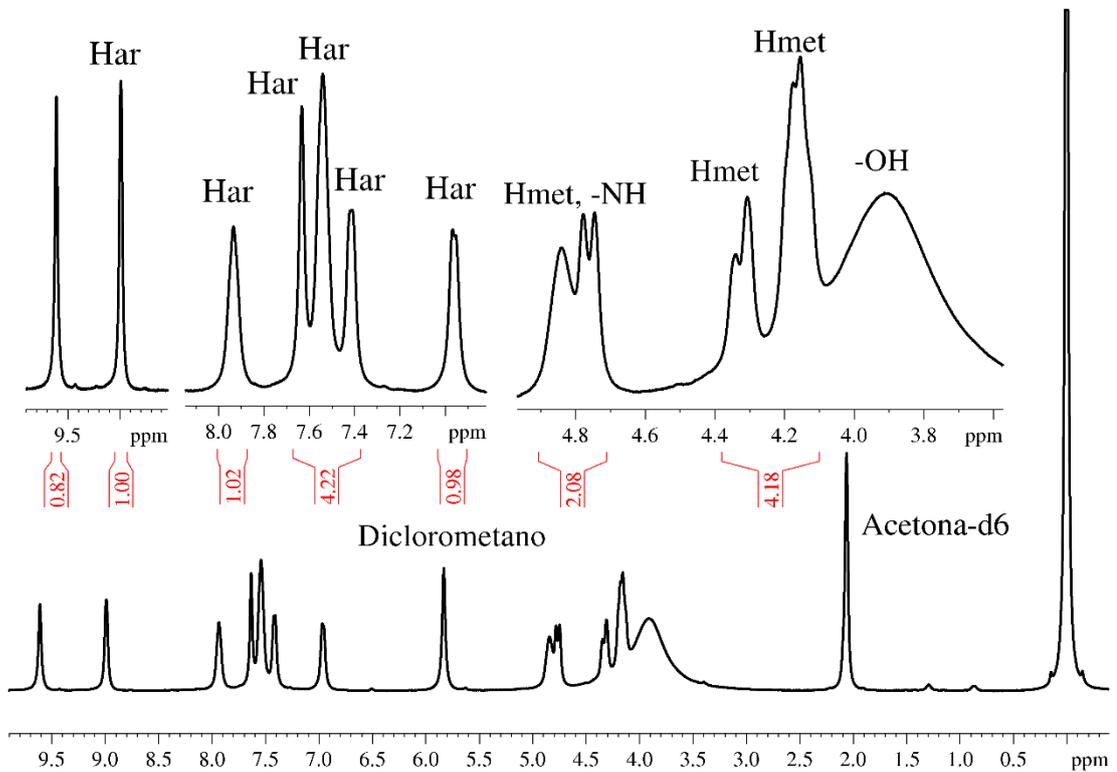


Figura 57. Espectro de ^1H NMR para o complexo Mn-HBPAMe, obtido em acetona-d₆.

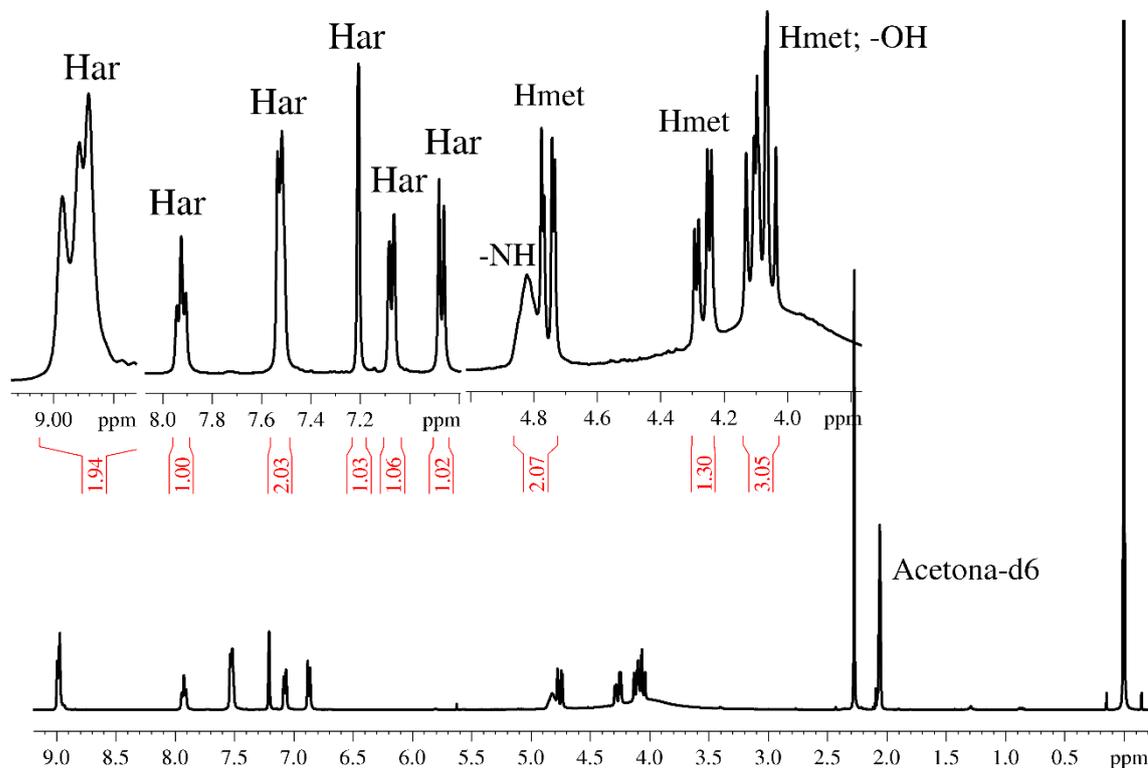
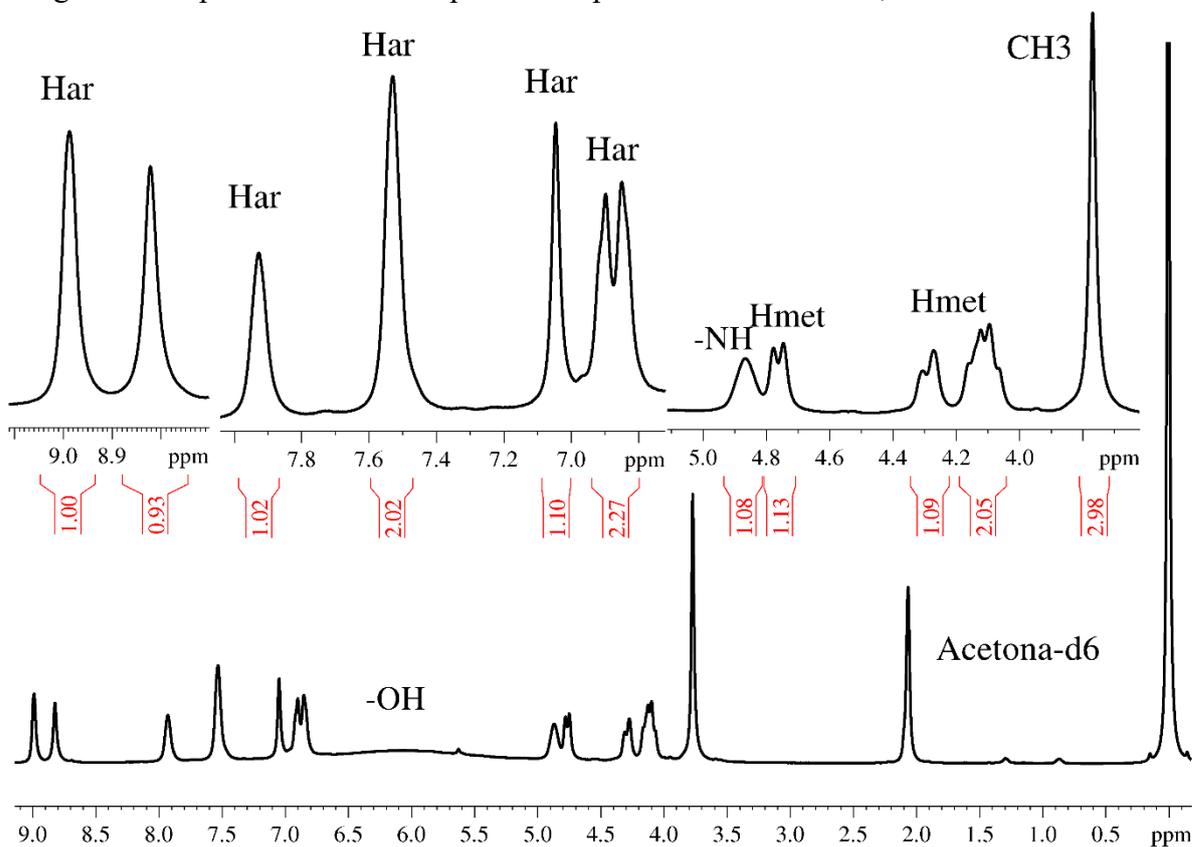
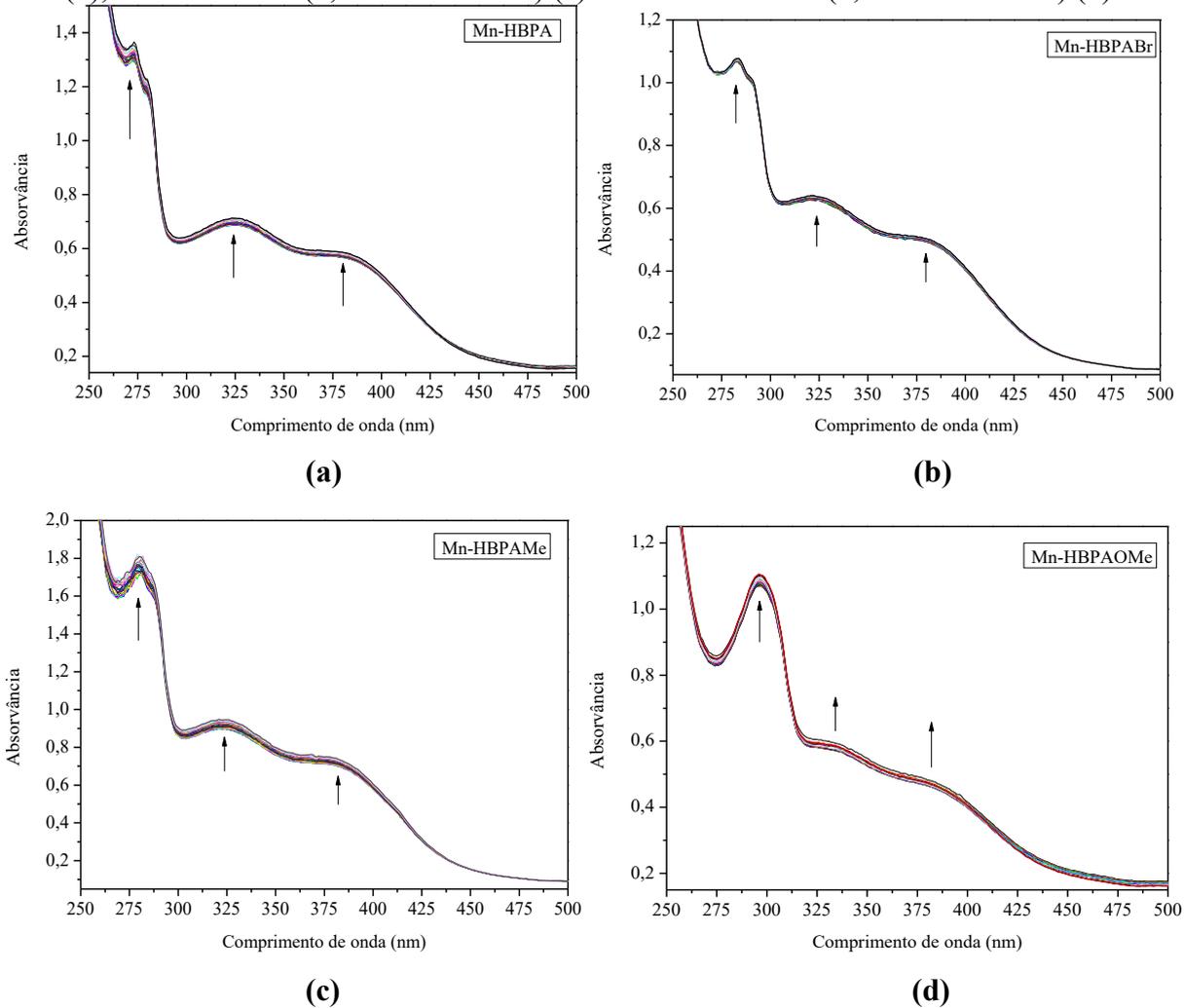


Figura 58. Espectro de ^1H NMR para o complexo Mn-HBPAOMe, obtido em acetona-d₆.



APÊNDICE G – Acompanhamento espectral dos Compostos Organometálicos via UV-Vis.

Figura 59. Espectros Eletrônicos para os compostos organometálicos, em CH_2Cl_2 , acompanhados por 24h. Mn-HBPA ($2,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) (a), Mn-HBPABr ($2,58 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) (b), Mn-HBPAMe ($3,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) (c) e Mn-HBPAOMe ($1,86 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) (d).



APÊNDICE H – Espectros de Massas dos Compostos Organometálicos

Figura 60. Espectro de ESI-MS obtido para o composto Mn-HBPA.

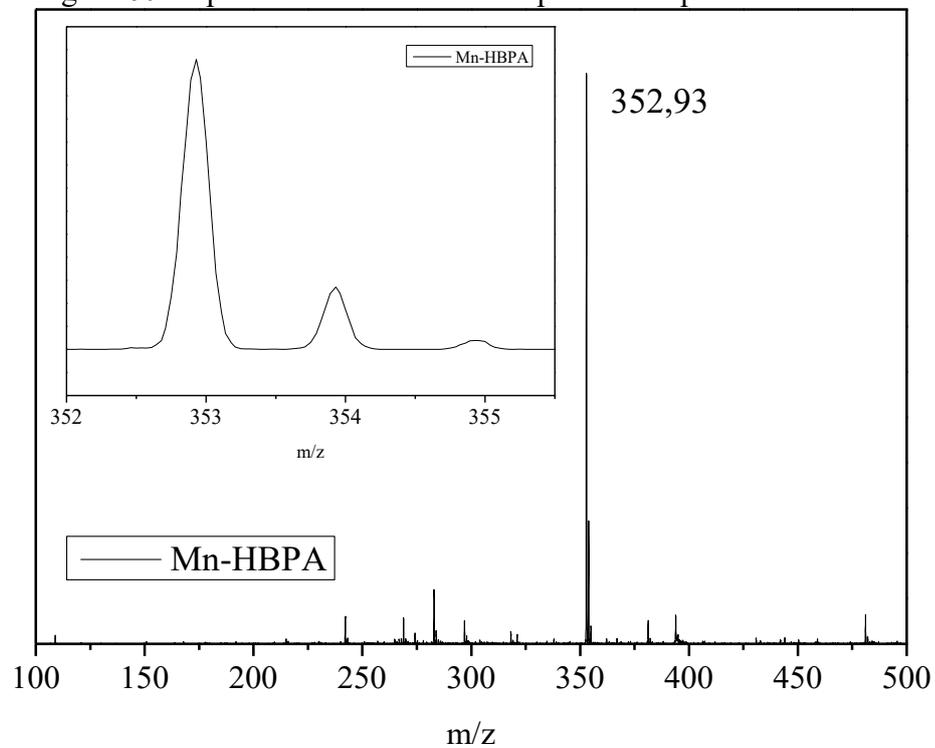


Figura 61. Espectro de ESI-MS obtido para o composto Mn-HBPABr.

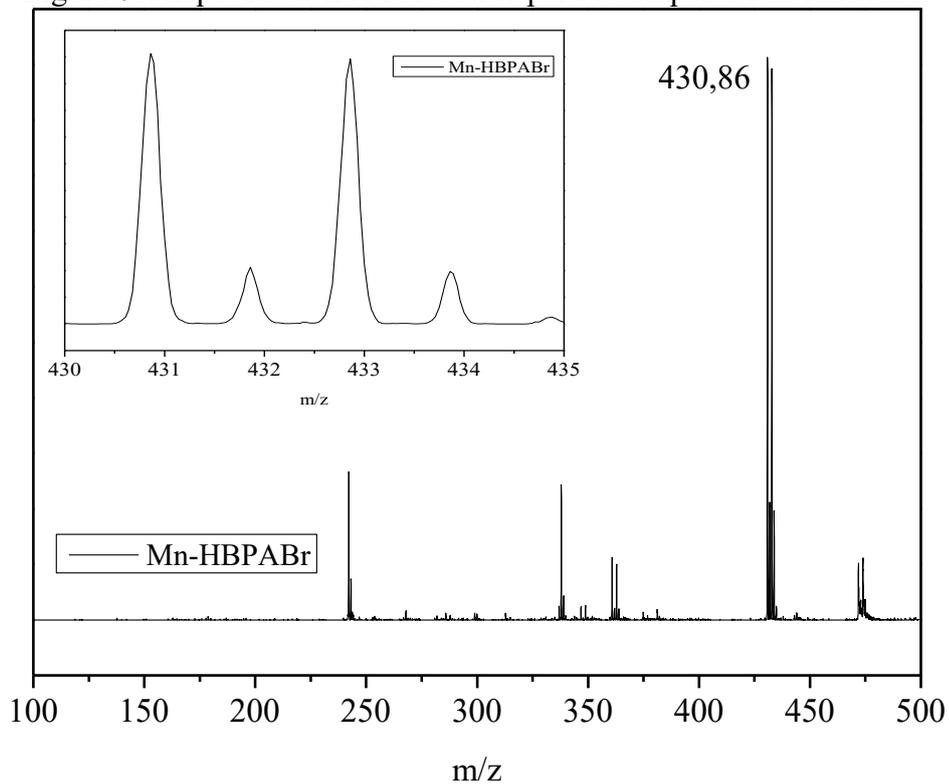


Figura 62. Espectro de ESI-MS obtido para o composto Mn-HBPAMe.

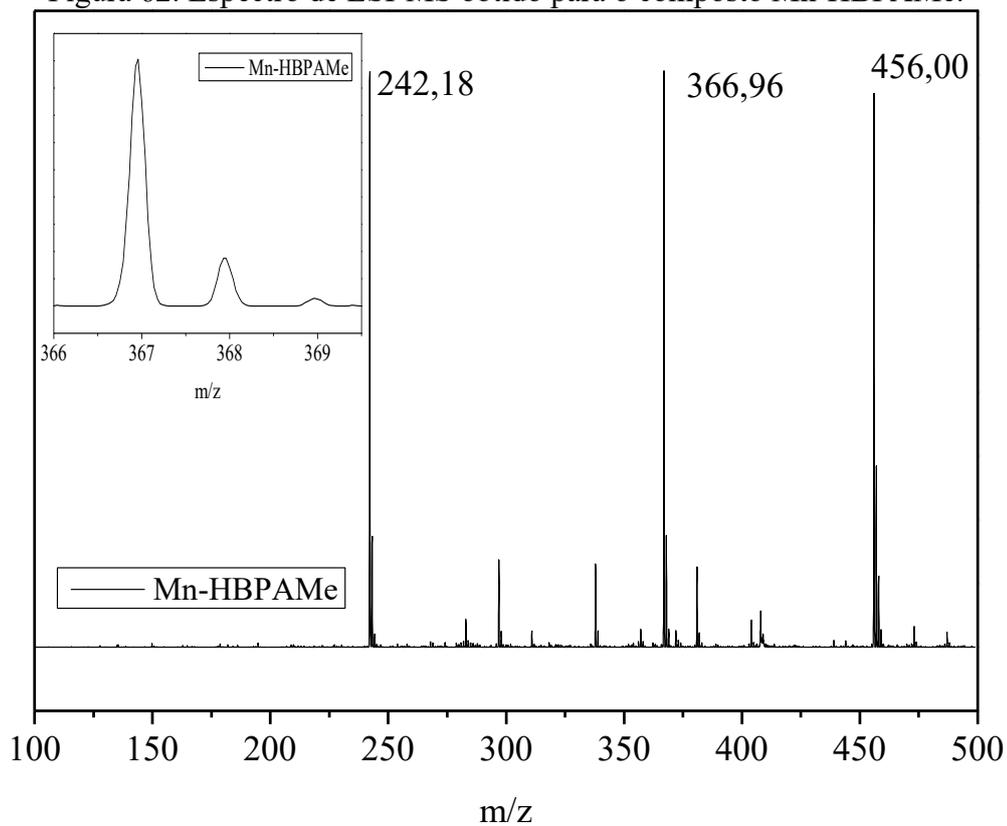


Figura 63. Espectro de ESI-MS obtido para o composto Mn-HBPAOMe.

