



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

Lutuima Ambrósio Capangue Neto

Capacidade fotoliberadora de CO de novos complexos mononucleares de Mn^I
com ligantes derivados da 1H-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina modificada

Florianópolis

2023

Lutuima Ambrósio Capangue Neto

Capacidade fotoliberadora de CO de novos complexos mononucleares de Mn^I com ligantes derivados da 1H-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina modificada

Dissertação submetida ao programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Mestre em Química
Orientadora: Prof^a. Dra. Rosely A. Peralta

Florianópolis

2023

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

Neto, Lutuima Ambrósio Capangue

Capacidade fotoliberadora de CO de novos complexos mononucleares de Mn(I) com ligantes derivados da 1H-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina modificada / Lutuima Ambrósio Capangue Neto ; orientadora, Rosely Aparecida Peralta, 2024.

150 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Química. 2. química. 3. monóxido de carbono. 4. compostos carbonílicos de manganês(I). 5. FotoCORMs.. I. Peralta, Rosely Aparecida . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

Lutuima Ambrósio Capangue Neto

Título: Capacidade fotoliberadora de CO de novos complexos mononucleares de Mn^I com ligantes derivados da 1H-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina modificada.

O presente trabalho em nível de mestrado será avaliado pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Júlio Cesar da Rocha, Dr.
Universidade Federal Tecnológica do Paraná

Prof. Adolfo Horn Junior, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

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

Prof. Daniel Lázaro Galindo Borges, Dr.
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Química - UFSC

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

Dedico especialmente a Conceição Capangue e Domingos Neto, meus pais, e aos meus irmãos, Nelo, Bebecka, Felisbina, Bruno e Florivaldo, por todo apoio e suporte a mim dedicado durante toda jornada acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus consumidor de todas as obras. Gratidão especial aos meus pais Sr. Domingos e a dona Conceição por tudo. Agradeço aos meus irmãos, Manuel Neto, Bebecka, Felisbina, Bruno e Florivaldo, por todo apoio e suporte, amparo, incentivo e acolhimento. Aos meus sobrinhos, vocês são a minha força.

Estendo os meus agradecimentos ao meu *brother* Vigário de Jesus, a querida Nádia Carina por ter sido parceira, ao meu kamba Ricardo Reis e a todos os amigos que me apoiaram e acompanharam nesta jornada acadêmica. Aos amigos de Florianópolis, em especial a Elisa Dulce, Claudio, Luisa, Isoldina, Bernardo e aos amigos e companheiros da Parada Química.

Agradeço do fundo do coração aos colegas do grupo de pesquisa LABINC-Ademir Neves. Gratidão enorme pelo suporte, parceria direcionamento recebido pelos colegas Daniele, Vinícius Edinara, Bruna, Matheus, Renan, Rafaela e Thomas. Agradecimento extensivo também aos colegas do grupo de pesquisa GSIMC e LQPN.

Agradeço a professora Rosely A. Peralta, pelo incentivo e paciência que teve comigo durante toda pesquisa.

Aos professores membros da banca de arguição, Prof. Dr. Júlio Cesar da Rocha e Prof. Dr. Adolfo Horn Junior, pelo aceite em participar da banca de avaliação deste trabalho.

À Central de Análises do Departamento de Química da UFSC, em especial ao Dr. Nilton Cezar Pereira pelas análises de CHN. Ao Labime, coordenado pelo professor Dr. Hernán Terenzi, pela realização das medidas de espectrometria de massas.

Por fim, agradeço à Universidade Federal de Santa Catarina e em especial ao Programa de Pós-Graduação em Química da UFSC pela oportunidade de ser discente em uma reconhecida Universidade. Ao Governo Federal, CNPq, CAPES, FAPESC, INCT-Catálise, CAPES-PrInt por viabilizarem a execução deste projeto.

*Kamba diame balumukeno NÃO DESISTA, pois
O céu não é o limite, limitado é o nosso conhecimento
O amor é o paraíso da alma, o inferno da mente é a
mentira
A paz de espírito liberta o karma das grades da
hipocrisia.
Se com amor resistires prosperidade terás
Seguindo um caminho sem rumo uma luz no fundo verás,
Mantém-te em movimento no meio deste labirinto de
concreto,
Onde a sorte acompanha os fortes e aos fracos a
esperança é o seu alimento
E acredita que persistência é a chave para se atingir o
sucesso
A sinceridade é produto da honestidade e do bom senso,
É com humildade que encontras a luz da
prosperidade/felicidade
Mantenha à fé e confie ao Senhor de verdade
Abra o teu coração e receba a luz da divindade,
Siga o caminho do Justo e bençãos terás em abundância,
Enquanto luz existir e o sol continuar a brilhar
Ergue a cabeça, sacode a poeira e podes continuar ...*

Mawy Micha

RESUMO

Há alguns anos, descobriu-se que o gás monóxido de carbono (CO) é de grande importância para os mamíferos, pois é produzido endogenamente e participa de processos biológicos importantes, além de apresentar atividade terapêutica, como algumas propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas, quando administrado em quantidades controladas. No entanto, a aplicação clínica de CO na sua forma gasosa apresenta várias limitações. Uma alternativa viável para a aplicação clínica de CO exógeno tem sido o desenvolvimento de sistemas moleculares usando carbonilas imobilizadas em metal, para atuarem como carreadores e na liberação controlada de CO gasoso, quando estimuladas por radiação eletromagnética (fotoCORMs). Neste sentido, este trabalho tem como objetivo avaliar a capacidade de fotoliberação de CO, de quatro novos compostos mononucleares de Mn^I com ligantes derivados da 1H-imidazol[4,5-f][1,10]fenantrolina modificada, e analisar a influência da variação dos grupos doadores ou retiradores de densidade eletrônica na extensão dos ligantes quanto a capacidade de fotoliberação de CO dos compostos em condições controladas. Para tal, os quatro ligantes sintetizados foram caracterizados pelas técnicas de espectroscopia na região do IV, espectroscopia na região do UV-Vis, espectrometria de massas, ressonância magnética nuclear de ¹H, ¹³C e eletroquímica (voltametria cíclica e voltametria de onda quadrada), enquanto os compostos organometálicos foram caracterizados por espectroscopia na região do IV, na região do UV-Vis, e eletroquímica (voltametria cíclica e voltametria de onda quadrada). Os estudos de fotoliberação foram acompanhados através das transições eletrônicas por espectroscopia na região do UV-Vis, e das vibrações moleculares por espectroscopia na região do IV. Os quatro compostos carbonílicos de manganês (**C1**, **C2**, **C3** e **C4**) foram capazes de liberar monóxido de carbono sob irradiação de luz LEDs azul 450 ± 10 nm, sendo que o complexo **C3** apresentou o maior valor ($17,3 \pm 0,02 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$), e o menor tempo de meia vida ($58,17 \pm 0,03 \text{ s}$). Os valores dos rendimentos quânticos obtidos são menores que de outros compostos reportados na literatura. A liberação de CO foi também confirmada por meio de ensaios de mioglobina, com quantidades superiores a 1 mol de CO por mol de complexo.

Palavras-chave: monóxido de carbono, compostos carbonílicos de manganês(I), FotoCORMs.

ABSTRACT

A few years ago, it was discovered that carbon monoxide (CO) gas is of great importance to mammals, as it is produced endogenously and participates in important biological processes, in addition to presenting therapeutic activity, such as some anti-inflammatory and antimicrobial properties, when administered in controlled quantities. However, the clinical application of CO in its gaseous form presents several limitations. A viable alternative for the clinical application of exogenous CO has been the development of molecular systems using metal-carbonyl compounds to act as carriers and in the controlled release of gaseous CO when stimulated by electromagnetic radiation (photoCORMs). In this sense, this work aims to evaluate the CO photorelease capacity of four new mononuclear Mn^I compounds with ligands derived from modified 1H-imidazol[4,5-f][1,10]phenanthroline, and to analyze the influence of variation in electron density donor or withdrawing groups on the extent of ligands regarding the CO photorelease capacity of the compounds under controlled conditions. To this end, the four synthesized ligands were characterized by IR spectroscopy, UV-Vis spectroscopy, mass spectrometry, ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance, and electrochemistry (cyclic voltammetry and square wave voltammetry), while the organometallic compounds were characterized by IR spectroscopy, UV-Vis spectroscopy, and electrochemistry (cyclic voltammetry and square wave voltammetry). The photorelease studies were monitored through electronic transitions by UV-Vis spectroscopy and molecular vibrations by IR spectroscopy. The four manganese carbonyl compounds (**C1**, **C2**, **C3**, and **C4**) were able to release carbon monoxide under blue LED light irradiation at 450 ± 10 nm, with complex **C3** presenting the highest value ($17.3 \pm 0.02 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$) and the shortest half-life time (58.17 ± 0.03 s). The quantum yields obtained are lower than those of other compounds reported in the literature. CO release was also confirmed by myoglobin assays, with amounts greater than 1 mol of CO per complex.

Keywords: carbon monoxide, manganese(I) carbonyl compounds, photoCORMs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Fórmula estrutural geral dos complexos sintetizados.....	21
Figura 2 Tolerância da quantidade total de COHb acumulada no organismo de mamíferos.....	25
Figura 3 Obtenção do CO endógeno pela degradação do grupo heme.	27
Figura 4 Primeiras moléculas testadas como CORMs.....	30
Figura 5 Diagrama de energia simplificado dos orbitais moleculares do CO.....	33
Figura 6 Representação do efeito de retroligação de metais e o CO.....	34
Figura 7 Representação do diagrama de orbitais moleculares do [Cr(CO) ₆] durante processo de foto-excitação.....	36
Figura 8 Diferentes ligantes utilizados no desenvolvimento de fotoCORMs.	40
Figura 9 Fórmulas estruturais dos compostos phen , tpy e bpy	42
Figura 10 Estrutura do ligante 1H-imidazol[4,5-f][1,10]fenantrolina.....	44
Figura 11 Diferentes compostos a base de ligantes fenantrolínicos.....	45
Figura 12 Síntese do precursor phen-diona.....	55
Figura 13 Espectro no infravermelho do precursor phen-diona, em módulo ATR.....	56
Figura 14 Espectro de RMN de ¹ H, 200 MHz do precursor phen-diona em CDCl ₃	56
Figura 15 Rota sintética dos ligantes L1 – L4 utilizados neste trabalho.	57
Figura 16 Espectro no infravermelho do ligante L1 , em pastilha KBr.....	58
Figura 17 Espectro no UV-Vis do ligante L1 em DMF ($\epsilon \times 10^3$ L mol ⁻¹ cm ⁻¹).....	58
Figura 18 Espectro de RMN de ¹ H, 200 MHz do ligante L1 , em DMSO-d ₆	59
Figura 19 Espectro de RMN de ¹³ C, 50 MHz do ligante L1 , em DMSO-d ₆	59
Figura 20 Espectro no infravermelho do ligante L2 , em pastilha KBr.....	61
Figura 21 Espectro no UV-Vis do ligante L2 em DMF ($\epsilon \times 10^3$ L mol ⁻¹ cm ⁻¹).....	61
Figura 22 Espectro de RMN de ¹ H, 200 MHz do ligante L2 , em DMSO-d ₆	61
Figura 23 Espectro de RMN de ¹³ C, 50 MHz do ligante L2 , em DMSO-d ₆	62
Figura 24 Espectro no infravermelho do ligante L3 , em pastilha de KBr.	64
Figura 25 Espectro no UV-Vis do ligante L3 em DMF ($\epsilon \times 10^3$ L mol ⁻¹ cm ⁻¹).....	64
Figura 26 Espectro de RMN de ¹ H, 200 MHz do ligante L3 , em DMSO-d ₆	65
Figura 27 Espectro de RMN de ¹³ C, 50 MHz do ligante L3 , em DMSO-d ₆	65
Figura 28 Espectro no infravermelho do ligante L4 , em pastilha de KBr.	66
Figura 29 Espectro no UV-Vis do ligante L4 em DMF ($\epsilon \times 10^3$ L mol ⁻¹ cm ⁻¹).....	66
Figura 30 Espectro de RMN de ¹ H, 200 MHz do ligante L4 , em DMSO-d ₆	67
Figura 31 Espectro de RMN de ¹³ C, 50 MHz do ligante L4 , em DMSO-d ₆	67
Figura 32 Esquema de síntese dos FotoCORMs.....	68
Figura 33 Estruturas da 4,5-diazofluoren-9-ona (esquerda) e da phen-diona (direita)...	70
Figura 34 Estrutura dos ligantes L1 a L4	71
Figura 35 Comparação entre os espectros no IV dos ligantes obtidos em pastilhas de KBr.	72
Figura 36 Espectros vibracionais na região do IV para os ligantes fenantrimidazólicos fenólicos (L1 e L2), em pastilha de KBr.	73
Figura 37 Espectros vibracionais na região do IV para os ligantes fenantrimidazólicos para-substituídos (L3 e L4), em pastilha de KBr.....	74
Figura 38 Espectros de RMN de ¹ H dos ligantes em DMSO-d ₆ (200 MHz).	76

Figura 39 Ampliação da região com os sinais de hidrogênios aromáticos dos espectros de RMN de ^1H dos ligantes.....	77
Figura 40 Ampliação do espectro da região de hidrogênios alifáticos para o ligante L4	77
Figura 41 Espectro na região do UV-Vis dos ligantes L1 , L2 , L3 e L4 ; em DMF.....	80
Figura 42 Voltamogramas cíclicos para os ligantes em DMF; [ligantes] = $1,0 \times 10^{-3}$ mol L^{-1} , [TBAPF ₆] = $1,0 \times 10^{-1}$ mol L^{-1} ; velocidade de varredura: 100 mV/s; eletrodo de trabalho: carbono vítreo, eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/Ag ⁺	82
Figura 43 Voltamogramas de onda quadrada para os ligantes L1 – L4 em DMF; [ligante] $\approx 1,0 \times 10^{-3}$ mol L^{-1} , [TBAPF ₆] = 0,1 mol L^{-1} ; eletrodo de trabalho: carbono vítreo, eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/Ag ⁺	84
Figura 44 Espectro de ESI-MS no modo positivo e o perfil de distribuição isotópica para o ligante L1 , em solvente CH ₃ CN. Inserido: Ampliação do pico base em m/z 313,17, experimental (vermelho) teórico (preto).....	86
Figura 45 Espectro de ESI-MS no modo positivo e o perfil de distribuição isotópica para o ligante L2 , em solvente CH ₃ CN. Inserido: Ampliação do pico base em m/z 313,17, experimental (vermelho) teórico (preto).....	86
Figura 46 Espectro de ESI-MS no modo positivo e o perfil de distribuição isotópica para o ligante L3 , em solvente CH ₃ CN. Inserido: Ampliação do pico base em m/z 313,17, experimental (vermelho) teórico (preto).....	87
Figura 47 Espectro de ESI-MS no modo positivo e o perfil de distribuição isotópica para o ligante L4 , em solvente CH ₃ CN. Inserido: Ampliação do pico base em m/z 313,17, experimental (vermelho) teórico (preto).....	87
Figura 48 Fórmula estrutural geral dos MCCs sintetizados.	89
Figura 49 Comparação entre os espectros na região do infravermelho dos complexos vs ligantes em pastilha de KBr.	90
Figura 50 Ampliação dos espectros na região do IV dos compostos C1–C4 , com realce na região entre 2500 à 1500 cm^{-1} , em pastilha de KBr.	91
Figura 51 Representação dos Modos vibracionais dos estiramentos A ₁ e E.	92
Figura 52 Diferentes compostos organometálicos de Mn ^I relatados na literatura.	94
Figura 53 Espectro eletrônico na região do UV-Vis dos compostos carbonílicos sintetizados C1–C4 em solvente DMF.....	96
Figura 54 Voltamogramas cíclicos para os fotoCORMs em DMF; [complexo] $\approx 1,0 \times 10^{-3}$ mol $\times \text{L}^{-1}$, [TBAPF ₆] = $1,0 \times 10^{-1}$ mol L^{-1} ; velocidade de varredura: 100 mV/s; eletrodo de trabalho: carbono vítreo, eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/Ag ⁺	98
Figura 55 Voltamogramas de onda quadrada dos complexos C1–C4 , em DMF (pulso = 25 mV, frequência = 15 Hz); [complexos] = $1,0 \times 10^{-3}$ mol $\times \text{L}^{-1}$, [TBAPF ₆] = 0,1 mol L^{-1} ; eletrodo de trabalho: carbono vítreo, eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/Ag ⁺	100
Figura 56 Espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis do complexo C1 , em DMF, por 12 horas na ausência de luz. [C1] = $2,25 \times 10^{-6}$ mol L^{-1} , e variação do espectro no infravermelho (solução).	103
Figura 57 Espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis do complexo C2 , em DMF, por 12h na ausência de luz. [C2] = $1,75 \times 10^{-6}$ mol L^{-1} , e variação do espectro no infravermelho (solução).	103

Figura 58 Espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis do complexo C3 , em DMF, por 12h na ausência de luz. [C3] = $2,00 \times 10^{-6}$ mol L ⁻¹ , e variação do espectro no infravermelho (solução).....	104
Figura 59 Espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis do complexo C4 , em DMF, por 12h na ausência de luz. [C4] = $2,00 \times 10^{-6}$ mol×L ⁻¹ , e variação do espectro no infravermelho (líquido).....	105
Figura 60 Espectro na região do UV-Vis do composto C1 , em DMF, durante irradiação com luz LEDs azul 450 ± 10 nm. [C1] = $8,68 \times 10^{-6}$ mol L ⁻¹	107
Figura 61 Espectro na região do UV-Vis do composto C3 , em DMF, durante irradiação com luz LEDs azul 450 ± 10 nm. [C3] = $9,00 \times 10^{-6}$ mol L ⁻¹	107
Figura 62 Espectro na região do UV-Vis do composto C4 , em DMF, durante irradiação com luz LEDs azul 450 ± 10 nm. [C4] = $7,58 \times 10^{-6}$ mol L ⁻¹	108
Figura 63 Espectro na região do UV-Vis do composto C2 e do ligante L2 , em DMF, durante irradiação com luz LEDs azul 450 ± 10 nm. [C2] = $4,05 \times 10^{-6}$ mol L ⁻¹ , [L2] = $4,00 \times 10^{-6}$ mol L ⁻¹	109
Figura 64 Variação espectral na região de IV (2100 e 1800 cm ⁻¹) do composto C1 em DMF, durante a fotoliberação induzida de CO.	110
Figura 65 Variação espectral na região de IV (2100 e 1800 cm ⁻¹) do composto C2 em DMF, durante a fotoliberação induzida de CO.	110
Figura 66 Variação espectral na região de IV (2100 e 1800 cm ⁻¹) do composto C3 em DMF, durante a fotoliberação induzida de CO.	110
Figura 67 Variação espectral na região de IV (2100 e 1800 cm ⁻¹) do composto C4 em DMF, durante a fotoliberação induzida de CO.	111
Figura 68 Esquema da proposta de mecanismo fotodissociativo dos complexos C1–C4	112
Figura 69 Espectro na região do UV-Vis referente a conversão de deoxi-Mb em COMb, para o complexo C1	115
Figura 70 Espectro na região do UV-Vis referente a conversão de deoxi-Mb em COMb, para o complexo C2	115
Figura 71 Espectro na região do UV-Vis referente a conversão de deoxi-Mb em COMb, para o complexo C3	116
Figura 72 Espectro na região do UV-Vis referente a conversão de deoxi-Mb em COMb, para o complexo C4	116
Figura 73. Espectro eletrônico do ligante L1 , e as referidas curvas de calibração.	133
Figura 74 Espectro eletrônico para o ligante L2 , e as referidas curvas de calibração	134
Figura 75 Espectro eletrônico para o ligante L3 , e as referidas curvas de calibração.	135
Figura 76 Espectro eletrônico para o ligante L4 , e as referidas curvas de calibração	136
Figura 77 Espectros de RMN de ¹ H para o ligante L1	137
Figura 78 Espectros de RMN de ¹³ C para o ligante L1	137
Figura 79 Espectros de RMN de ¹ H para o ligante L2	138
Figura 80 Espectros de RMN de ¹³ C para o ligante L2	138
Figura 81 Espectros de RMN de ¹ H para o ligante L3	139
Figura 82 Espectros de RMN de ¹³ C para o ligante L3	139
Figura 83 Espectros de RMN de ¹ H para o ligante L4	140
Figura 84 Espectros de RMN de ¹³ C para o ligante L4	140

Figura 85 Espectros na região do Infravermelho do ligante L1 e o complexo C1	141
Figura 86 Espectros na região do Infravermelho do ligante L2 e o complexo C2	141
Figura 87 Espectros na região do Infravermelho do ligante L3 e o complexo C3	142
Figura 88 Espectros na região do Infravermelho do ligante L4 e o complexo C4	142
Figura 89 Espectro eletrônico do composto C1 , e a referida curva de calibração	143
Figura 90 Espectro eletrônico do composto C2 , e a referida curva de calibração	144
Figura 91 Espectro eletrônico do composto C3 , e a referida curva de calibração	145
Figura 92 Espectro eletrônico do composto C4 , e a referida curva de calibração.	145
Figura 93 Voltamogramas cíclicos para os ligantes em DMF; [ligantes] = $1,0 \times 10^{-3}$ mol L ⁻¹ , [TBAPF ₆] = $1,0 \times 10^{-1}$ mol L ⁻¹ ; eletrodo de trabalho: carbono vítreo, eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/Ag ⁺	146
Figura 94 Voltamogramas cíclicos da região correspondente aos processos do ferroceno em DMF; [ligantes] = $1,0 \times 10^{-3}$ mol L ⁻¹ , [TBAPF ₆] = $1,0 \times 10^{-1}$ mol L ⁻¹ ; eletrodo de trabalho: carbono vítreo, eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/Ag ⁺	147
Figura 95 Voltamogramas de onda quadrada da região correspondente aos processos do ferroceno em DMF; [ligantes] = $1,0 \times 10^{-3}$ mol L ⁻¹ , [TBAPF ₆] = $1,0 \times 10^{-1}$ mol L ⁻¹ ; eletrodo de trabalho: carbono vítreo, eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/Ag ⁺	147
Figura 96 Voltamogramas cíclicos para os fotoCORMs em DMF; [complexo] $\approx 1,0 \times 10^{-3}$ mol \times L ⁻¹ , [TBAPF ₆] = $1,0 \times 10^{-1}$ mol L ⁻¹ ; eletrodo de trabalho: carbono vítreo, eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/Ag ⁺	148
Figura 97 Voltamogramas cíclicos da região correspondente aos processos do ferroceno em DMF; [complexo] $\approx 1,0 \times 10^{-3}$ mol \times L ⁻¹ , [TBAPF ₆] = $1,0 \times 10^{-1}$ mol L ⁻¹ ; eletrodo de trabalho: carbono vítreo, eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/Ag ⁺	149
Figura 98 Voltamogramas de onda quadrada da região correspondente aos processos do ferroceno em DMF; [complexo] $\approx 1,0 \times 10^{-3}$ mol \times L ⁻¹ , [TBAPF ₆] = $1,0 \times 10^{-1}$ mol L ⁻¹ ; eletrodo de trabalho: carbono vítreo, eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/Ag ⁺	149

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Informações gerais da síntese dos compostos organometálicos.	69
Tabela 2 Principais atribuições das bandas presentes nos ligantes fenantrimidazólicos.	74
Tabela 3 Atribuição dos principais sinais de RMN de ^1H (200 MHz), (δ) em ppm e (J) em Hertz, e de ^{13}C (50 MHz), para os ligantes em DMSO- d_6	79
Tabela 4 Atribuição das transições eletrônicas e os respectivos coeficientes de absorção.	81
Tabela 5 Atribuição dos potenciais (V) dos processos redox na voltametria cíclica dos ligantes L1 – L2 , em DMF, vs. Fc/Fc $^+$	83
Tabela 6 Atribuição dos potenciais (V) dos processos redox na voltametria de onda quadrada dos ligantes L1 – L4 , em DMF, vs. Fc/Fc $^+$	85
Tabela 7 Valores dos picos base referentes aos íons moleculares dos ligantes L1 – L4 determinados via ESI-MS em solvente CH $_3$ CN e a respectiva espécie proposta.	88
Tabela 8 Principais atribuições das bandas presentes nos MCCs e nos ligantes livres.	93
Tabela 9 Estiramentos referentes as carbonilas para diferentes compostos encontrados na literatura.....	94
Tabela 10 Comparativo entre os valores experimentais (exp) e calculados (calc) referente a análise elementar das fotoCORMs sintetizadas.	95
Tabela 11 Principais atribuições dos valores de comprimento de onda máximo (λ_{max}); coeficiente de absorção molar (ϵ); e transições eletrônicas atribuídas as fotoCORMs em DMF.	97
Tabela 12 Atribuição dos potenciais (em Volt) dos processos de oxidação obtidos na voltametria cíclica para os fotoCORMs C1–C4 , em DMF, vs Fc/Fc $^+$. Velocidade = 100 mVs $^{-1}$	100
Tabela 13 Atribuição dos potenciais (em Volts) dos processos de oxidação obtidos na voltametria de onda quadrada para os fotoCORMs C1–C4 , em DMF, vs Fc/Fc $^+$	101
Tabela 14 Variação da condutividade molar ($\mu\text{S cm}^2\text{mol}^{-1}$) dos compostos carbonílicos incubados em DMF por 12 horas, [C] $\approx 1,0 \times 10^{-3}$ mol L $^{-1}$	106
Tabela 15 Constantes de fotodissociação, tempos de meia-vida e rendimentos quânticos para as fotoCORMs em DMF. $\lambda_{\text{exc}} = 450 \pm 10$ nm.	113
Tabela 16 Número de equivalentes de CO liberados por mol de fotoCORM durante irradiação a 450 ± 10 nm. [Complexos] $\approx 1,0 \times 10^{-3}$ mol L $^{-1}$	117

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ATR	reflectância total atenuada, do inglês, <i>attenuated total reflectance</i>
CORM	molécula liberadora de CO, do inglês, <i>CO-releasing molecule</i>
CPCM	do inglês, <i>conductor-like polarizable continuum model</i>
cGMP	monofosfato cíclico de guanosina, do inglês, <i>cyclic guanosine monophosphate</i>
COHb	carboxihemoglobina
CORM	molécula liberadora de monóxido de carbono, do inglês, <i>carbon monoxide releasing molecule</i>
CTE	cadeia de transporte de elétrons
DFT	teoria do funcional da densidade, do inglês, <i>density functional theory</i>
DMSO	dimetilsulfóxido
ESI-MS	espectrometria de massas com ionização por <i>electrospray</i> , do inglês, <i>electrospray ionization mass spectrometry</i>
fotoCORM	molécula liberadora de monóxido de carbono fotoinduzida, do inglês, <i>photoinduced carbon monoxide releasing molecule</i>
Hb	hemoglobina
HO	hemeoxigenase
HOMO	orbital de maior nível de energia ocupado, do inglês, <i>highest occupied molecular orbital</i>
IR	espectroscopia na região do infravermelho, do inglês, <i>infrared spectroscopy</i>
IRI	lesão de isquemia/reperfusão, do inglês, <i>Ischemia Reperfusion Injury</i>
LABIME	Laboratório de Biologia Molecular Estrutural
LABINC	Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia
LEDs	diodos emissores de luz, do inglês, <i>light emitting diodes</i>
LUMO	orbital de menor nível de energia não ocupado, do inglês, <i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
MAPK	proteínas quinases ativadas por mitógenos, do inglês, <i>mitogen-activated protein kinase</i>
MCC	compostos carbonílicos metálicos, do inglês, <i>metal carbonyl compounds</i>

MLCT	transferência de carga metal ligante, do inglês, <i>metal-to-ligand charge transfer</i>
NADPH	fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina
RMN	espectroscopia de ressonância magnética nuclear, do inglês, <i>nuclear magnetic resonance spectroscopy</i>
photoCORM	molécula liberadora de CO ativada por luz, do inglês, <i>photoinduced CO-releasing molecule</i>
RMSD	desvio da raiz quadrática média, do inglês, <i>root-mean-square deviation</i>
ROS	espécies reativas de oxigênio, do inglês, <i>reactive oxygen species</i>
sGC	enzima guanilil ciclase solúvel
TD-DFT	teoria do funcional da densidade dependente do tempo, do inglês, <i>time dependent density functional theory</i>
UV-Vis	espectroscopia na região do ultravioleta e visível, do inglês, <i>ultraviolet and visible spectroscopy</i>
λ_{max}	comprimento de onda máximo (UV-Vis)
ϵ	coeficiente de absorção molar (UV-Vis)
δ	deslocamento químico (NMR)
δ	modo vibracional de deformação angular (IR)
ν	modo vibracional de deformação axial
J	constante de acoplamento magnético

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
2	OBJETIVOS.....	22
2.1	OBJETIVO GERAL	22
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
3.1	MONÓXIDO DE CARBONO	24
3.1.1	Produção endógena de CO e seu papel bioquímico no organismo 26	
3.2	Ligante CO e o desenvolvimento de CORMs.....	32
3.2.1	Métodos usados para detectar o CO liberado por CORMs.	40
3.3	Compostos organometálicos contendo o ligante 1,10-fenantrolina e seus derivados	42
4	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	46
4.1	MATERIAIS	46
4.2	MÉTODOS E INSTRUMENTAÇÃO	47
4.2.1	Análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio – CHN	47
4.2.2	Teste de precipitação	47
4.2.3	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho – IV	48
4.2.4	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear – RMN.....	48
4.2.5	Espectroscopia na Região do Ultravioleta e visível – UV-vis.....	48
4.2.6	Espectrometria de Massas com ionização via electrospray – ESI-MS 49	
4.2.7	Eletroquímica.....	49
4.2.8	Condutometria	49
4.2.9	Estudo de Estabilidade dos Compostos carbonílicos metálicos ...	50
4.2.10	Ensaio de fotoliberação induzida de CO acompanhado por UV-Vis e IR	51
4.2.11	Actinometria com Ferrioxalato e Cálculo de Rendimento Quântico 52	
4.2.12	Interação com substrato da mioglobina	53
4.3	SÍNTESES	54
4.3.1	Síntese do precursor 1,10-fenantrolina-5,6-diona – phen-diona... 55	

4.3.2	Síntese dos ligantes L1 –L4	57
4.3.3	Ligante 2-(1H-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolin-2-il)fenol – L1	57
4.3.4	Síntese do ligante 2-(1H-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolin-2-il)-4-nitrofenol – L2	60
4.3.5	Síntese dos ligantes 2-(4-bromofenil)-1H-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina – L3 e 2-(<i>p</i> -toluil)-1H-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina – L4 . 63	63
4.4	SÍNTESE DOS COMPOSTOS ORGANOMETÁLICOS	68
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	70
5.1.1	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho – IV	72
5.1.2	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear – RMN	74
5.1.3	Espectroscopia na Região do Ultravioleta e visível – UV-Vis	79
5.1.4	Estudos de Eletroquímica	81
5.1.5	Espectrometria de massas com ionização por <i>electrospray</i> ESI-MS	85
5.2	CARATERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS CARBONÍLICOS METÁLICOS	88
5.2.1	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho – IV	89
5.2.2	Análise elementar de C, H e N	94
5.2.3	Espectroscopia na Região do Ultravioleta e visível – UV-vis	95
5.2.4	Voltametria Cíclica e voltametria de onda quadrada	98
5.3	ESTABILIDADE DOS COMPOSTOS CARBONÍLICOS METÁLICOS	102
5.4	FOTOLIBERAÇÃO DE CO DOS COMPOSTOS CARBONÍLICOS METÁLICOS	106
5.4.1	Interação dos fotoCORMs com o substrato mioglobina	114
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	119
7	PERSPECTIVAS	120
8	REFERÊNCIAS	121
9	APÊNDICES	133

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a descoberta de inovações terapêuticas para auxiliar no tratamento das diversas enfermidades com as quais a sociedade contemporânea tem se confrontado reflete o resultado dos esforços integrados das várias áreas estratégicas da ciência e tecnologia que sustentam a química medicinal. Neste âmbito, a química bioinorgânica atua nos estudos para melhor compreender a rota biológica e a homeostase dos íons metálicos em organismos saudáveis e/ou atacados por doenças, bem como contribui para elucidação da estrutura e função de metaloproteínas (PENA; PAMPLONA, 2022).

Apesar dos metais de transição da primeira série, tais como Cu, Co, Ni, Mn, V e Fe, serem oligoelementos essenciais importantes para as funções celulares, tanto em nível químico quanto em nível biológico, atualmente, a maior parte dos remédios aprovados a nível mundial, para uso clínico, são puramente orgânicos. A utilização de fármacos que contenham qualquer um dos metais de transição na sua fórmula ativa ainda é muito reduzida, isto porque os fármacos a base de compostos contendo metais são frequentemente associados à toxicidade. No entanto diversos estudos revelam que as potencialidades dos metais são utilizadas na medicina de diversas formas, tais como agentes anticancerígenos, antimaláricos, antimicrobianos ou de diagnósticos e imagem (GASSER; METZLER-NOLTE, 2012; HERNÁNDEZ-ROMERO et al., 2021; KELLER et al., 2020).

A busca intensiva no desenvolvimento de novos compostos de coordenação com capacidade terapêutica, teve como marco a descoberta da atividade antitumoral da cisplatina em 1969, que estimulou um interesse significativo no desenvolvimento de fármacos à base de metais de transição, devido a ampla gama de propriedades termodinâmicas e cinéticas que os complexos metálicos podem apresentar, e as propriedades farmacêuticas intrínsecas dos próprios íons metálicos e ligantes orgânicos empregados. Para além das terapias centradas em complexos metálicos, os compostos organometálicos podem ser usados ainda para aumentar a eficácia de remédios orgânicos e atuarem no armazenamento ou transporte de moléculas gasosas simples que têm papel essencial na sinalização celular, tais como monóxido de

carbono (CO) e óxido nítrico (NO) (AGARWAL et al., 2022; ALESSIO, 2011, p. 6 - 8).

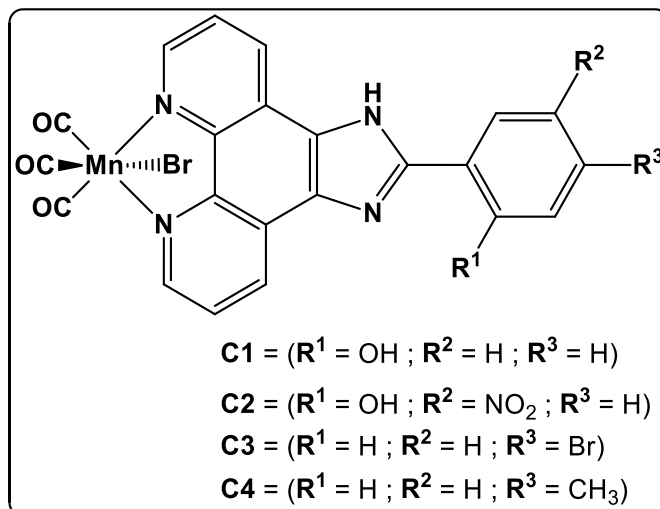
Há alguns anos, descobriu-se que o gás monóxido de carbono, quando administrado em pequenas doses exibe algumas propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas, tornando-o útil como um potencial agente terapêutico para o controle destas doenças, o que instigou o interesse na aplicação farmacológica do CO (MOTTERLINI; OTTERBEIN, 2010).

A partir de 2002, com os trabalhos pioneiros de Motterlini e colaboradores, se deu início ao desenvolvimento de sistemas moleculares usando carbonilas coordenadas ao metal, para atuarem como carreadores e na liberação controlada de CO gasoso para aplicação farmacológica, sem grandes efeitos colaterais ao organismo. Estas moléculas conhecidas como CORM (do inglês, *Carbon Monoxide Releasing Molecules*), liberam CO de forma espontânea ou através de estímulos exógenos/endógenos específicos, tais como, temperatura, pH, troca de ligante, ativação por enzima, radiação luminosa entre outros (LING et al., 2018; MOTTERLINI et al., 2002; SCHATZSCHNEIDER, 2015), sendo o estímulo principal e mais estudado a radiação luminosa, por se tratar de um estímulo não invasivo e de fácil controle e modulação.

No entanto, para que um composto carbonílico possa atuar terapêuticamente como moléculas que libera CO quando fotoativada (fotoCORMs), é desejável que o composto obedeça a alguns requisitos como: (i) ser facilmente acessível por síntese simples; (ii) ser altamente biocompatível, e não tóxico (inclusive os fotoprodutos) e, (iii) ser estável na ausência de luz e capaz de liberar CO de uma maneira definida e com precisão após estímulo de luz externa absorvida dentro da região do visível (HU et al., 2019; PORDEL et al., 2020; SLANINA; ŠEBEJ, 2018; WEINSTAIN et al., 2020).

Diante do exposto, este trabalho tem como objetivo avaliar a capacidade de fotoliberação de CO, de quatro novos compostos mononucleares de Mn^I com ligantes derivados da 1H-imidazol[4,5-f][1,10]fenantrolina modificada (Figura 1). Para tanto, pretende-se avaliar a estabilidade dos complexos em solução e a influência da variação dos grupos doadores ou retiradores de densidade eletrônica na extensão dos ligantes quanto a capacidade de fotoliberação de CO dos compostos em condições controladas.

Figura 1 Fórmula estrutural geral dos complexos sintetizados.



2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a capacidade de fotoliberação de monóxido de carbono a partir de novos compostos carbonílicos mononucleares de Mn^I com os ligantes *N,N*-bidentados, derivados da 1*H*-imidazol[4,5-*f*][1,10]fenantrolina modificada.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Sintetizar, purificar e caracterizar uma série de quatro ligantes derivados da 1*H*-imidazo[4,5-*f*][1,10]fenantrolina modificada, a partir das técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN de 1H e de ^{13}C), espectroscopia na região do IV, espectroscopia na região do UV-Vis, espectrometria de massas e ponto de fusão;
- II. Sintetizar os complexos mononucleares de Mn^I a partir dos ligantes propostos;
- III. Caracterizar os complexos utilizando as técnicas de análise Elemental de C, H e N, espectroscopia na região do IV, espectroscopia na região do UV-Vis, condutividade molar, voltametria cíclica e voltametria de onda quadrada;
- IV. Analisar a estabilidade dos compostos carbonílicos em solução e na ausência de luz através das técnicas de espectroscopia na região do IV e espectroscopia na região do UV-Vis;
- V. Avaliar a fotoliberação induzida de CO e a interação dos compostos carbonílicos com o substrato da mioglobina.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Historicamente, a utilização de diferentes metais e compostos à base de elementos metálicos, tais como o mercúrio e arsênio para fins terapêuticos remonta a antiguidade, todavia, os mecanismos de ação dos fármacos à base de metais foram estabelecidos somente depois da descoberta das propriedades medicinais deles. Compreender seus mecanismos e conhecer adequadamente a resposta biológica relacionada à dose administrada, são procedimentos cruciais nas etapas iniciais de desenvolvimento de compostos à base de metais (BOROS; DYSON; GASSER, 2020; NDAGI; MHLONGO; SOLIMAN, 2017).

Na interface entre a química inorgânica e a química orgânica existe uma classe de compostos conhecidos por apresentarem interação entre espécies metálicas inorgânicas e moléculas orgânicas. Estes complexos são chamados compostos organometálicos, e assim são definidos porque apresentam ao menos uma ligação covalente entre um ou mais átomos metálicos (do bloco s, d ou f) com átomos de carbono (MIESSLER; FISCHER; TARR, 2014).

Os metais são componentes imprescindíveis nos organismos vivos e estão envolvidos em vários processos biológicos e fisiológicos, interagindo com uma grande proporção do proteoma em todas as formas de vida e nos organismos vivos. Metais como Mn, Fe, Co e Cu, desempenham funções essenciais e insubstituíveis, sendo importantes em quantidades vestigiais para ajudar a manter o estado fisiológico normal dos organismos vivos. Por outro lado, alguns fatores como o estado de oxidação do metal, o tipo de ligantes e a geometria de coordenação do metal condicionam as propriedades biofísicas e atividades de compostos formados no meio biológico (KARGES; STOKES; COHEN, 2021).

O manganês é o décimo segundo elemento mais abundante na crosta terrestre e o terceiro metal de transição mais abundante depois do ferro e do titânio (CARNEY; DILLON; THOMAS, 2016). A importância do manganês no meio biológico se deve à sua presença no centro ativo de algumas enzimas, tais como oxidoreduases, transferases, hidrolases, liases, isomerases e ligases, estando relacionado a propriedades redox das mesmas com diversas funcionalidades que são essenciais para o metabolismo de carboidratos, colesterol e aminoácidos no organismo (ASCHNER; ASCHNER, 2005;

TARUSHI et al., 2018). Por outro lado, vários compostos organometálicos de manganês (dentre os quais alguns compostos carbonílicos) com diferentes estados de oxidação, foram relatados na literatura apresentando potencial atividade para atuarem como possíveis fármacos anticâncer (CHAKRABORTY et al., 2017; MUSIB et al., 2019; TARUSHI et al., 2018).

Embora o manganês seja mais frequentemente encontrado no estado de oxidação +2, a maior parte da sua química organometálica diz respeito ao estado de oxidação +1, em que os compostos de Mn(I) exibem quase que exclusivamente configurações d^6 de baixo spin, normalmente são estabilizados por ligantes π -receptores de campo cristalino muito fortes, como CO, NO ou fosfinas. (CANO; MACKAY; MCGLACKEN, 2018; VANDEN BROECK; CAZIN, 2021).

3.1 MONÓXIDO DE CARBONO

Tradicionalmente, o gás monóxido de carbono (CO) é conhecido como uma molécula gasosa ambientalmente poluente, pois é liberado na atmosfera como resultado da combustão incompleta de madeira, carvão, gás, petróleo, tabaco e biomassa. O CO é um gás perigoso para os mamíferos e é conhecido como “assassino silencioso”, devido à sua natureza incolor, insípida e sem odor sensível. Por ser um gás venenoso, organolepticamente indetectável pelos humanos e gerado em grande quantidade por ação antropogênica, as chances de morte acidental por exposição a quantidades excessivas do monóxido de carbono, principalmente em ambientes confinados, são elevadas (BILSKA-WILKOSZ; GÓRNY; ICIEK, 2022; CHOI et al., 2022; YANG et al., 2020).

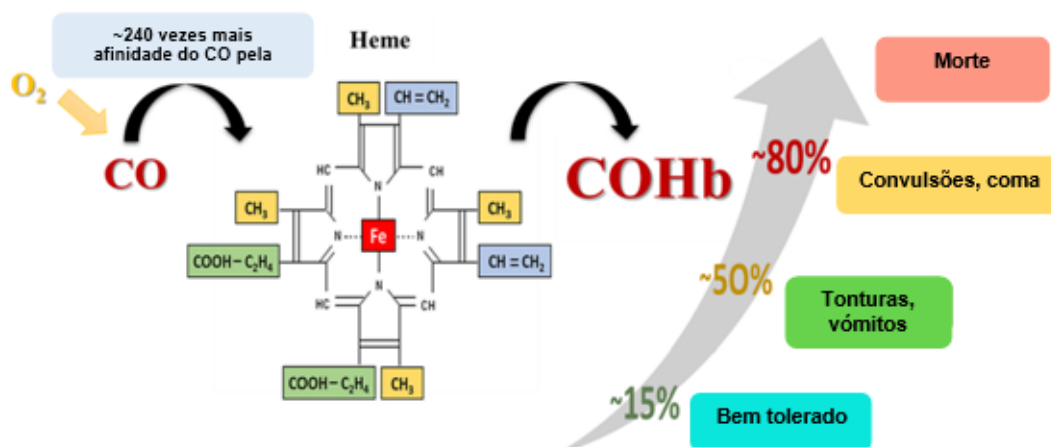
Do ponto de vista metabólico o CO é relativamente inerte e altamente difusível pelos tecidos, possuindo como única via de bioexcreção a exalação pelo sistema respiratório, sem resultar na ocorrência de metabolismos adicionais (BILSKA-WILKOSZ; GÓRNY; ICIEK, 2022).

No entanto, os efeitos tóxicos provocados pelas altas concentrações de monóxido de carbono no corpo humano são atribuídos, principalmente, à interferência que o CO provoca no metabolismo celular devido a sua alta afinidade por hemo-proteínas em seu estado ferroso (Fe^{2+}). Por exemplo, a facilidade dessa molécula de se ligar a hemoglobina (Hb) é cerca de 240 vezes

maior do que a do oxigênio. Desse modo, quando o gás CO é inalado por tempo prolongado ou está disponível em altas concentrações no organismo, ele competitivamente desloca o oxigênio ligado à hemoglobina para formar um complexo excepcionalmente estável; a carboxihemoglobina (ou carbonil-hemoglobina, COHb). Esse complexo inativa o transporte de oxigênio para os tecidos e áreas metabolicamente ativas do corpo, como o cérebro e coração que estão mais sujeitos a hipóxia (MOTTERLINI; OTTERBEIN, 2010; YANG et al., 2020).

A hipóxia induzida pelo acúmulo de CO nos tecidos pode resultar em toxicidades agudas e crônicas, uma vez que o agravamento dos efeitos tóxicos induzidos pelo CO exógeno, dependem do tempo de exposição e da quantidade total de COHb acumulada nos tecidos, tal como demonstrado na Figura 2. Geralmente, sintomas neurológicos como dores de cabeça, tontura, desorientação e confusão visual aparecem quando o nível de COHb disponível está em torno de 50%, enquanto um nível acima de 80% de COHb no organismo pode levar a convulsões, coma, e eventualmente, a morte. Por outro lado, um nível de COHb de aproximadamente 15% no organismo é tolerado (ISMAILOVA et al., 2018; ROMÃO et al., 2012).

Figura 2 Tolerância da quantidade total de COHb acumulada no organismo de mamíferos.



Fonte: adaptado de Choi et al. 2022

O CO administrado através de diferentes vias pode ter perfis distintos de toxicidade e atividade biológica. Embora a intoxicação por CO seja monitorada pelos níveis séricos de COHb, a principal causa do efeito tóxico do CO nos mamíferos não depende diretamente da relação com a alta concentração de

COHb. A correlação entre a toxicidade e os níveis séricos de COHb é aplicada somente para os casos em que a administração do CO gasoso é feita por inalação (YANG et al., 2021). Esta ideia sustenta os resultados de alguns estudos que indicaram uma natureza muito mais letal de CO administrado por inalação, do que quando foi administrado através da infusão. Nestes casos o sangue saturado com COHb foi inserido para substituição parcial do sangue normal circulante em cães, e o CO gasoso puro foi injetado diretamente no intestino de ratos (GOLDBAUM; RAMIREZ; ABSALON, 1975; MCGRATH; LEVISEUR, 1984).

Apesar dos efeitos citotóxicos provocados pela molécula de CO, ela também desempenha um papel reconhecidamente importante no bom funcionamento do corpo humano, onde é produzido endogenamente. Sua alta capacidade de difusão pelos (diferentes) tecidos do organismo lhe permite atingir múltiplos alvos proteicos e celulares, resultando em efeitos benignos, que são essenciais para sustentabilidade e manutenção da vida (ADACH; BŁASZCZYK; OLAS, 2020; MOTTERLINI; OTTERBEIN, 2010).

3.1.1 Produção endógena de CO e seu papel bioquímico no organismo

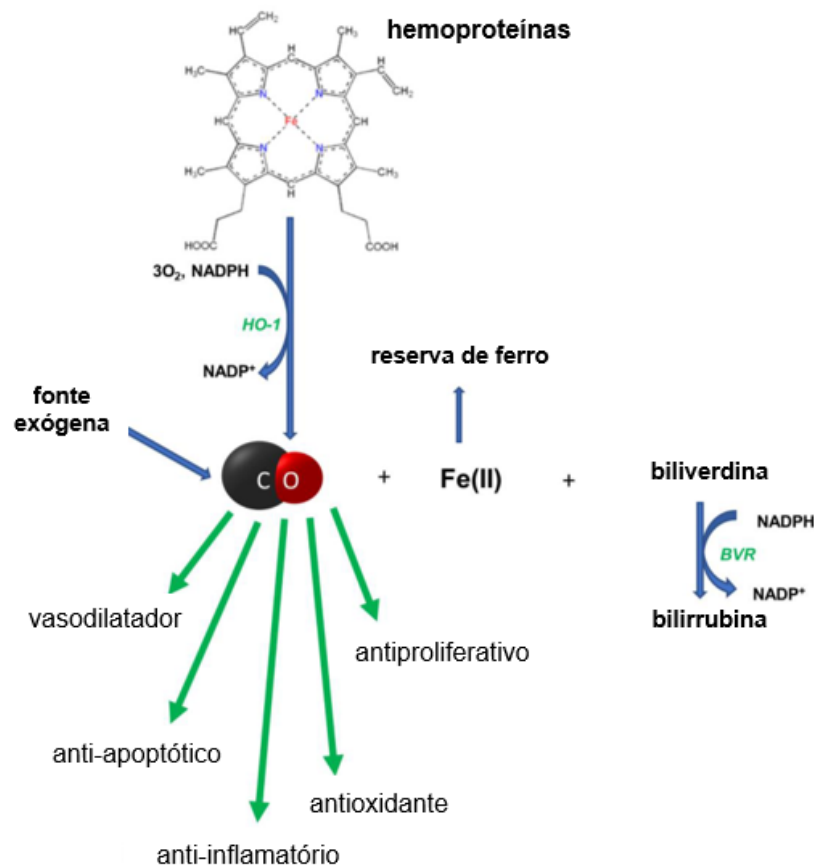
Os primeiros estudos confirmando os efeitos tóxicos do CO a partir da ligação com a Hb, resultando em asfixia nos mamíferos datam de meados do século XIX. Nessa mesma época, os primeiros indícios sobre a possível produção endógena de CO no organismo de mamíferos começaram a ganhar evidências nos meados do séc XIX. Contudo, somente depois da década de 1950, foram divulgados estudos experimentais mais conclusivos demonstrando que a decomposição do grupo heme da hemoglobina *in vivo* pela enzima heme oxigenase (HO) resultava na produção endógena do CO (TENHUNEN; MARVER; SCHMID, 1968; WU; WANG, 2005; YANG et al., 2020).

A molécula CO e o grupo prostético heme estão intimamente envolvidas na regulação de uma série de processos celulares fundamentais para a sobrevivência celular. Além disso, existem reconhecidamente duas principais fontes para a produção endógena de CO nos mamíferos, sendo a primeira através da peroxidação lipídica, e a segunda e mais importante, que ocorre através da quebra do anel porfirínico do grupo heme pelas enzimas heme

oxigenases (HO), especialmente a isoforma HO-1 induzível. As enzimas HO ativas são responsáveis pela remoção do grupo heme livre e ajudam a controlar e manter as concentrações intracelulares, e são encontradas principalmente no baço, no fígado e no cérebro (ALEXANDER et al., 2013; ARCHAKOV et al., 2002; TENHUNEN; MARVER; SCHMID, 1968)

O processo de degradação fisiológica do grupo heme catalisada por HO, na Figura 3, ocorre de maneira rigorosamente controlada na presença de NADPH e oxigênio molecular gerando quantidades equimolares de monóxido de carbono, cátions ferrosos (Fe^{2+}) na forma de ferritina e biliverdina como produtos de degradação primária (WU; WANG, 2005). A biliverdina redutase catalisa o segundo estágio de degradação produzindo metabólito de segunda ordem bilirrubina na presença de NADPH e H^+ , que é então secretada na bile e excretada na urina. (ADACH; BŁASZCZYK; OLAS, 2020; HEINEMANN et al., 2014).

Figura 3 Obtenção do CO endógeno pela degradação do grupo heme.



Fonte: Adaptado de Bilska-Wilkosz et al. 2022

As pesquisas sobre as propriedades fisiológicas do CO e das enzimas HO coevoluíram de forma intimamente integrada. Contudo, o interesse em compreender melhor a função biológica e fisiológica do CO cresceu somente após a descoberta revolucionária das propriedades reguladoras do óxido nítrico (NO) no final da década de 1980. Até então, o CO gerado endogenamente era tratado simplesmente como um subproduto da degradação do grupo heme sem qualquer significado fisiológico relevante, por ser relativamente inerte do ponto de vista metabólico. No entanto, O CO endógeno é capaz de se difundir facilmente pelas membranas celulares, atingindo diferentes regiões do organismo. Ele interage preferencialmente com alvos proteicos que contêm metais de transição em baixo estado de oxidação, como citocromo c oxidases, NADPH oxidase e outras metaloproteínas, ativando seus efeitos biológicos (FUKUTO et al., 2012; MOTTERLINI; FORESTI, 2017).

Atualmente, sabe-se que o CO endógeno possui uma série de propriedades relevantes para a manutenção da vida, que ocorrem por meio de alguns mecanismos enzimáticos. Como exemplo, se pode citar a modulação das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK, do inglês, *mitogen-activated protein kinase*), que governam as atividades anti-inflamatórias, antiproliferativas, antioxidativa e antiapoptóticas (BRUGGER et al., 2010; RYTER; CHOI, 2016; SONG et al., 2016, 2004). Um outro mecanismo está relacionado a interação do CO com a enzima guanilil ciclase solúvel (sGC), que resulta na formação de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), que é responsável pelos efeitos cardiovasculares e vasodilatação no sistema circulatório, e como neurotransmissor semelhante ao óxido nítrico (NO) e o sulfeto de hidrogênio (H₂S) no sistema nervoso (MCRAE et al., 2019; VERMA et al., 1993).

No meio celular o CO interage com a mitocôndria tendo como alvo principal a cadeia de transporte de elétrons (CTE) na enzima citocromo C oxidase. Neste caso, ele inibe a respiração mitocondrial e atua como um regulador significativo da produção intracelular de espécies reativas de oxigênio (ROS, do inglês, *reactive oxygen species*) que estão envolvidos em algumas doenças relacionadas ao estresse oxidativo. Dentro das células cancerígenas, o CO pode inibir a atividade de hemoproteínas como a NADPH-oxidase para modular a produção de superóxido ou citocromo c oxidases mitocondriais, que é a enzima terminal na cadeia de transporte de elétrons, aumentando a geração

de ROS, que por sua vez pode interromper a produção celular de ATP provocando a apoptose celular (OTTERBEIN; FORESTI; MOTTERLINI, 2016; ZHOU et al., 2020).

Diante disso, o gás CO tem sido avaliado quanto aos seus possíveis efeitos farmacológicos e terapêuticos sob condições fisiológicas e fisiopatológicas diversas, em quase todos os sistemas e tecidos orgânicos de mamíferos. Atualmente, os efeitos terapêuticos do CO em doenças cardiovasculares, inflamatórias, e infecciosas como a malária, assim como no transplante de órgãos reduzindo a lesão de isquemia/reperfusão (IRI do inglês, *Ischemia Reperfusion Injury*) durante o transplante, são bem reconhecidos (MOTTERLINI; OTTERBEIN, 2010; OTTERBEIN; FORESTI; MOTTERLINI, 2016; PENA et al., 2012; WU; WANG, 2005).

O CO exógeno administrado em pequenas doses (sem comprometer gravemente a capacidade de transporte de oxigênio na hemoglobina HbCO < 15%) também oferece efeitos benéficos semelhantes ao gerado endogenamente. Como consequência, têm sido desenvolvidas novas fórmulas farmacêuticas relevantes que possam atuar na entrega de CO ao corpo humano de maneira segura e controlada. Uma das vias mais fáceis de administração de CO no organismo é a partir da inalação de misturas de CO/ar utilizando equipamentos especializados, no entanto, a falta de especificidade tecidual bem como a necessidade de entrega prática e controlada de CO em regiões específicas dentro dos limites de segurança, ainda são preocupações pertinentes (YANG et al., 2020).

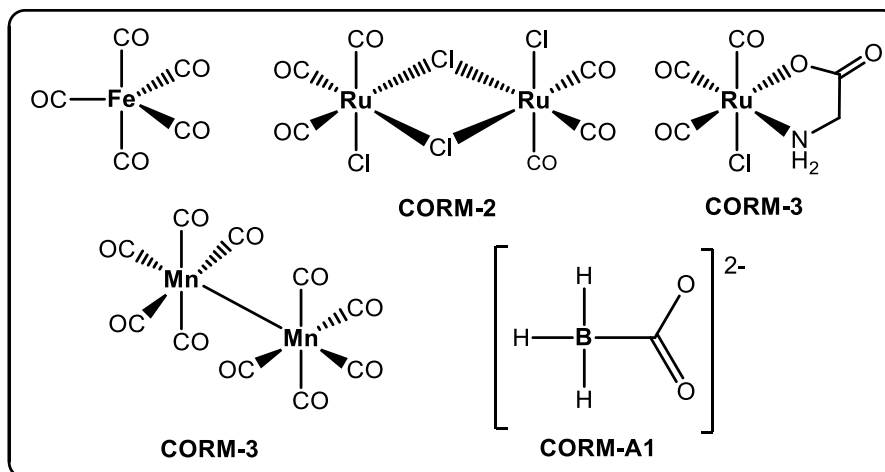
Como alternativa para evitar as adversidades relacionadas a inalação de CO (aumento no nível de COHb no sangue, hipóxia tecidual e outros efeitos colaterais tóxicos graves), sistemas sólidos alternativos para armazenamento e entrega de CO foram desenvolvidos. Inicialmente, compostos organometálicos a base de complexos com o centro metálico rodeado por múltiplos ligantes carbonílicos passaram a ser testados como pró-fármacos para atuarem no transporte e entrega de quantidades controladas de CO em condições fisiológicas.

Motterlini (2002) e colaboradores, se tornaram pioneiros nos ensaios biológicos com compostos sólidos carreadores e doadores de CO, a base de complexos carbonílicos metálicos que os chamou de CORMs (do inglês, *carbon*

monoxide releasing molecules). Diversos compostos podem ser usados como CORMs, tanto que, outras classes de compostos organometálicos, aldeídos, oxalatos, borocarboxilatos e silacarboxilatos têm sido propostas. No entanto, as duas principais classes mais desenvolvidas até agora podem ser representadas por compostos orgânicos e complexos carbonílicos de metais de transição (incluindo também nanomateriais) (LING et al., 2018; MOTTERLINI et al., 2002; MOTTERLINI; OTTERBEIN, 2010).

As primeiras moléculas liberadoras de monóxido de carbono testadas para fins terapêuticos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*, foram: pentacarbonilferro(0) $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$, decacarbonildimanganês(0) $[\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}]$ (CORM-1), tricarbonildiclororutênio(II) $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_2]_2$ (CORM-2), tricarbonilcloro(glicinato)rutênio(II) $[\text{RuCl}(\text{glicinato})(\text{CO})_3]$ (CORM-3) e o boranocarbonato (CORM-A1) a primeira CORM a base de boro, sem ligação metal carbonila (Figura 4). Estas CORMs, quando estimuladas sob condições fisiológicas apropriadas liberaram eficientemente CO, e demonstraram atividades como vasodilatação em anéis aórticos pré-contraídos de ratos, atenuaram a vasoconstrição coronariana em corações *ex vivo*, e reduziram significativamente a hipertensão aguda *in vivo* (FORESTI; BANI-HANI; MOTTERLINI, 2008).

Figura 4 Primeiras moléculas testadas como CORMs



Fonte: Adaptado de (ALBERTO; MOTTERLINI, 2007; CLARK et al., 2003; GONZALES; MASCHARAK, 2014)

Os compostos lipofílicos $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ e o CORM-1, são os primeiros exemplos de moléculas que ativam a liberação de CO após irradiação de luz em comprimento de onda apropriado. Os compostos a base de rutênio CORM-2

solúvel em DMSO e CORM-3 solúvel em água, liberam monóxido de carbono espontaneamente em solução, ativada por mecanismo de troca com ligante no meio. Por outro lado, o CORM-A1 que também é solúvel em água, libera o CO sob condições fisiológicas controladas pelo pH, promovendo a conversão do grupo carboxílico em CO por hidrólise. Dentre estes CORMs apresentados, os compostos CORM-2, CORM-3 e CORM-A1 são os que têm sido explorados amplamente (MOTTERLINI et al., 2002; MOTTERLINI; OTTERBEIN, 2010).

Essas moléculas baseadas em metais de transição fornecem um método conveniente para armazenamento, transporte e liberação do monóxido de carbono de uma maneira segura e controlável para os órgãos e tecidos específicos, sem fornecer quantidades potencialmente tóxicas de CO para outras partes do corpo.

O uso de complexos organometálicos baseados em ligantes carbonilas para atuarem como doadores de CO, apresenta diversas vantagens, quanto a possibilidade de alterar as variações no número de ligantes carbonílicos, bem como, a natureza dos ligantes auxiliares na esfera de coordenação, como também permitir a facilidade no rastreamento e detecção por técnicas espectroscópicas distintas devido a presença de metais essenciais com diferentes estados de oxidação, como ferro, manganês, cobalto, assim como, metais não fisiológicos como rutênio e rênio (LING et al., 2018).

Porém, a toxicidade relacionada a alguns metais, bem como, a necessidade de compreensão da rota biológica e das propriedades bioquímicas dos produtos gerados ainda são um problema.

As CORMs podem fornecer CO de diversas maneiras, e apresentar cinéticas diferentes em resposta a uma série de estímulos endógenos, exógenos ou combinados (JI et al., 2019). Alguns dos principais estímulos ou gatilhos de liberação de CO são por exemplo, por meio da luz, troca de ligante, variação de pH e mudança de solvente, interação enzimática (Enzyme Triggered-CORMs) entre outros (MANN, 2012; MOTTERLINI et al., 2002; SCHATZSCHNEIDER, 2015). Em contraste com os estímulos endógenos, a liberação de CO via estímulos externos parece ser mais prática para garantir um controle do tempo de dosagem e da localização do alvo biológico específico (PINTO; MASCHARAK, 2020).

Neste sentido, a radiação luminosa é um dos gatilhos mais amplamente utilizados para a liberação de CO a partir de CORMs foto-ativáveis (CHOI et al., 2022; LEE et al., 2022; PINTO; MASCHARAK, 2020; WEISS et al., 2019; ZHOU et al., 2020).

3.2 Ligante CO e o desenvolvimento de CORMs

A molécula diatômica de CO possui dez elétrons de valência distribuídos entre três ligações e um par solitário em cada átomo. Na fase gasosa a molécula apresenta uma distância da ligação entre os dois átomos de 1,1282 Å, e requer uma energia de $1070 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para a efetiva dissociação da molécula. Estas características da molécula diatômica de CO, são determinantemente responsáveis pela estabilidade química acentuada do CO no meio ambiente e em meio fisiológico (PIANTADOSI, 2002; SCHATZSCHNEIDER, 2015).

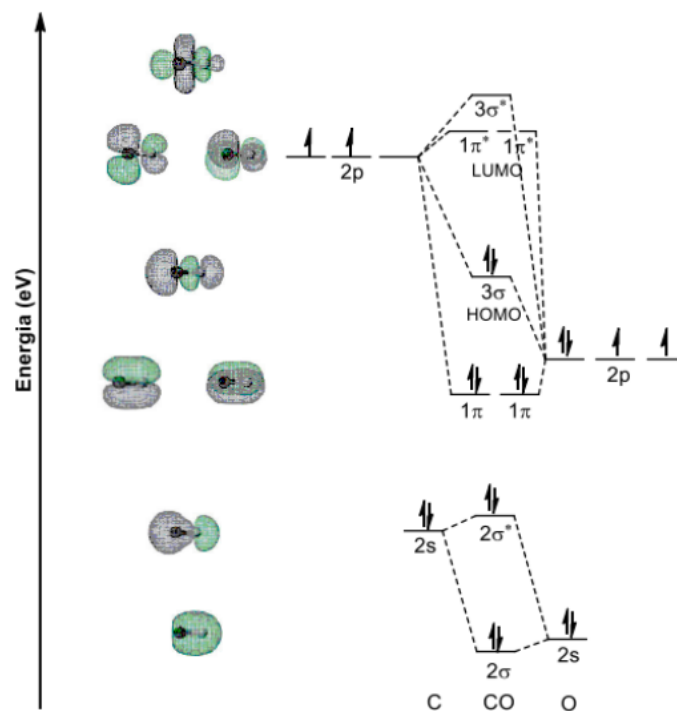
No entanto, a relevância biológica do CO está associada à sua capacidade de formar dois tipos de ligações preferencialmente com metais em baixos estados de oxidação formal (ácidos de Lewis moles), que pode ser adequadamente compreendida fazendo uso da Teoria do Orbital Molecular (TOM) representando o diagrama de energias de orbitais moleculares (Figura 5), e pelo uso do modelo tradicional Dewar-Chat-Duncanson (DCD) (Figura 6), para a representação do efeito sinérgico de retroligação entre os orbitais de um átomo metálico e do ligante carbonila.

Observando o diagrama de orbital molecular da molécula de CO, nota-se a existência de 8 orbitais moleculares que resultam da interação entre os 8 orbitais atômicos das camadas de valência ($2s2p$) dos átomos de carbono e oxigênio. A sobreposição dos orbitais atômicos 2s de carbono e oxigênio leva a formação de dois orbitais moleculares, o sigma ligante (2σ) que é semelhante em forma e energia ao orbital atômico 2s do oxigênio, e o sigma antiligante ($2\sigma^*$) que possui maior contribuição (maior densidade de elétrons) do orbital atômico 2s do carbono. Quanto a sobreposição dos orbitais atômicos 2p do carbono e do oxigênio, observa-se que resultam na formação de três orbitais moleculares ligantes (1π , 1π , 3σ) e três orbitais moleculares antiligantes ($1\pi^*$, $1\pi^*$, $3\sigma^*$).

Pode-se notar que tanto o orbital molecular ocupado de maior energia (3σ) (HOMO, do inglês, *highest occupied molecular orbital*) e os orbitais

moleculares desocupados de menor energia ($1\pi^*$, $1\pi^*$) (LUMO, do inglês, *Lowest unoccupied molecular orbital*) possuem maior contribuição (maior densidade eletrônica) do orbital atômico 2p do átomo de carbono, sendo esta a razão pela qual a reatividade e ligação do CO aos metais acontece pelo átomo de carbono (MIESSLER; FISCHER; TARR, 2014, p. 136).

Figura 5 Diagrama de energia simplificado dos orbitais moleculares do CO.



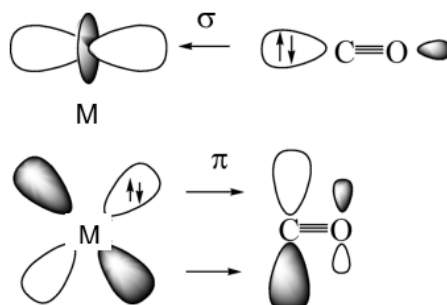
Fonte: Adaptado de MIESSLER *et al.* (2014)

Analisando os orbitais de fronteira da molécula de CO, é possível notar que os elétrons no HOMO são os mais energeticamente acessíveis para participar das reações com orbitais não ocupados de outros reagentes. Através deste orbital, o CO exerce sua função de doador sigma (doador- σ), doando densidade eletrônica diretamente no orbital d não preenchido de um íon ou átomo metálico com simetria adequada. Por outro lado, os orbitais LUMO vacantes são responsáveis pelo forte caráter π -ácido da molécula de CO, porque estão disponíveis não só para aceitar elétrons, como também interagir como receptor-pi (aceptor- π) com um orbital d degenerado de um íon ou átomo metálico que tenha elétrons e simetria adequada (MIESSLER; FISCHER; TARR, 2014).

Estas interações doador- σ e receptor- π fortemente favorecida entre os orbitais de fronteira do ligante CO com os orbitais d de metais de transição, são

a principal característica responsável por manter a estabilidade particular dos complexos carbonílicos de metais de transição com baixo estado de oxidação, e é chamado efeito de retroligação, ilustrado no modelo DCD na Figura 6.

Figura 6 Representação do efeito de retroligação de metais e o CO.



Fonte: Adaptado de (FRENKING et al., 2021)

O efeito sinérgico global da retroligação resume que o CO pode doar densidade eletrônica através de seu orbital σ (HOMO) para um dos orbitais d vazios do átomo de metal com simetria e orientação adequada formando uma ligação sigma (σ). Enquanto isso, uma interação de ligação é formada os elétrons do orbital d do metal com simetria e orientação adequada são “doados de volta” para os orbitais π^* antiligantes (LUMO) vazios do CO, formando uma interação de ligação do tipo pi (π). Quanto maior for a densidade de elétrons do centro metálico, ou seja quanto menor for a carga sobre o centro metálico mais eficaz ele pode devolver a densidade eletrônica para os orbitais π^* de CO (MIESSLER; FISCHER; TARR, 2014; SCHATZSCHNEIDER, 2015).

No entanto, a força de ligação entre o metal e as carbonilas depende de vários fatores, uma vez que o efeito de retroligação- π do metal para a carbonila ($M \rightarrow CO$), leva a uma ocupação parcial dos orbitais π^* -antiligantes do CO alterando a ordem de ligação e enfraquecendo ligação C–O, enquanto a doação- σ do CO para o metal ($M \leftarrow CO$) diminui a polaridade e encurta a ligação carbono oxigênio.

Estes efeitos constituem a força motriz por trás da mudança dos modos de estiramentos da ligação C–O, uma vez que a primeira interação geralmente resulta em sinais de frequência dos estiramentos da ligação C–O em direção a números de onda mais baixos, quando comparados ao CO livre que geralmente aparece na região de $2200 - 1800 \text{ cm}^{-1}$. Desse modo, tais efeitos podem ser convenientemente identificados pela técnica de cristalografia (ou por

difratometria de raios X em monocristal), como também ser acompanhado pela técnica de espectroscopia vibracional na região do infravermelho (ROMÃO et al., 2012; SCHATZSCHNEIDER, 2015).

Os compostos pentacarbonilferro(0) $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ e decacarbonilmanganês(0) $[\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}]$ (CORM-1), foram os primeiros exemplos de CORMs estáveis no escuro, mas, sensíveis à luz e capazes de liberar CO em até uma hora sob irradiação de luz UV, sendo denominados por Ford e colaboradores de fotoCORMs (photoCORMs, do inglês, *photoinduced CO-releasing molecules*) (RIMMER; RICHTER; FORD, 2010). Esta classe de compostos possuem a vantagem farmacológica de tornar possível um controle espacial e temporal mais preciso da entrega de monóxido de carbono para células e tecidos alvo desejados.

Os primeiros exemplos de fotoCORMs desenvolvidos exigiam irradiação de luz UV para a fotoliberação de CO. Contudo, é preferível que estes compostos apresentem sensibilidade a radiação em comprimentos de onda dentro da janela fototerapêutica do infravermelho próximo (~700-1100 nm), além da biocompatibilidade, estabilidade e solubilidade em condições fisiológicas. Isso por que, o uso de fotoCORMs que liberam CO pelo uso de luz visível permite atividade em até 10 cm de profundidade nos tecidos, enquanto o uso de luz UV não só, não consegue penetrar profundamente no tecido, como também exhibe efeitos prejudiciais aos tecidos normais. (PIERRI et al., 2012; PINTO; MASCHARAK, 2020).

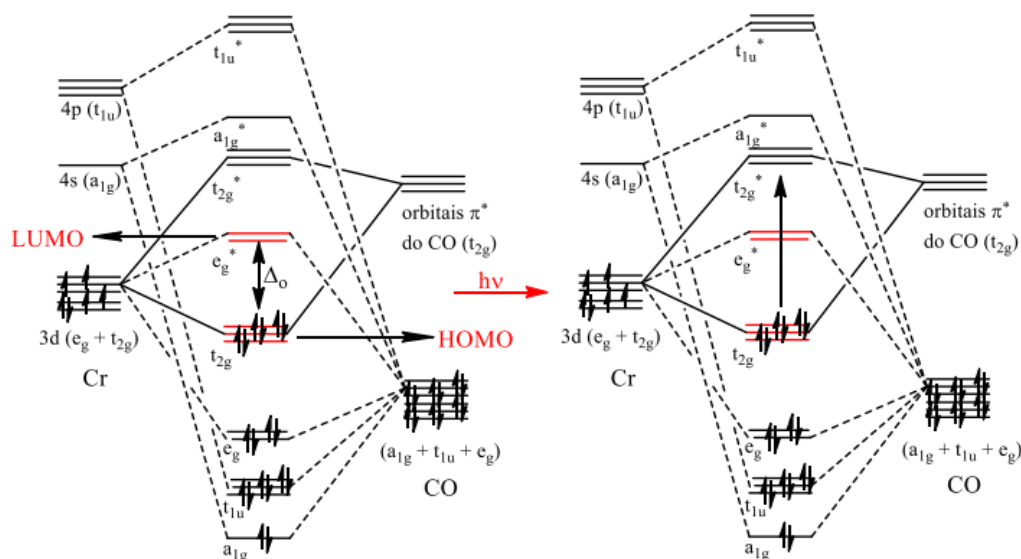
A liberação da carbonila na esfera de coordenação iniciada a partir de uma certa quantidade de energia absorvida ($h\nu$), pode ocorrer por meio de mecanismos de trocas dissociativos. Assim, uma (ou mais) moléculas de CO liberadas inicialmente geram intermediários transitórios que ligam-se ao solvente e oxidam o centro metálico, por exemplo, $\text{Mn}^{+1} \rightarrow \text{Mn}^{+2}$, favorecendo a liberação das outras moléculas de CO, para produzir uma variedade de fotoprodutos (BERENDS; KURZ, 2012). Essa energia necessária para promover a liberação do monóxido de carbono dos compostos carbonílicos metálicos, pode ser encontrada a partir da espectroscopia eletrônica, uma vez que, o espectro eletrônico nos mostra a diferença de energia existente entre os orbitais de fronteira HOMO e LUMO.

Nos últimos anos, a maioria dos fotoCORMs que têm sido desenvolvidos são baseados em metais de transição do grupo 7 (Mn^{+1} , Re^{+1}) e do grupo 8 (Ru^{+2}) em suas configurações d^6 de baixo spin. No entanto, o controle na liberação de CO de compostos carbonílicos com metais de transição, contendo os seus orbitais d preenchidos ou semipreenchidos, pode ser alcançado por meio da absorção de radiação com maior ou menor energia, para excitar os elétrons envolvidos nas transições de transferência de carga metal para o ligante (ROMÃO et al., 2012)

O primeiro sistema desenvolvido especificamente para avaliar o comportamento das fotoCORM foi relatado pelo grupo de Schatzschneider. O grupo sintetizou uma série de complexos carbonílicos de manganês contendo ligantes de amina multidentados como tpm = tris(2-pirazolil)metano, (Figura 8a), e demonstraram que esses fotoCORM eram não tóxicos, estáveis em solução aquosa no escuro, e liberavam CO após irradiação de 365 nm. (NIESEL et al., 2008; SCHATZSCHNEIDER, 2011).

Esse processo de foto-excitação dos elétrons pode ser demonstrado no diagrama de orbitais moleculares do $[Cr(CO)_6]$, Figura 7, utilizado como exemplo. Observa-se que após a absorção de uma certa quantidade de energia ($h\nu$) os elétrons que estão ocupando os orbitais t_{2g} (HOMO) do metal são excitados, e passam a ocupar os orbitais t_{2g}^* (antiligantes) (LUMO), resultando na diminuição da densidade de elétrons nos orbitais que participam da retroligação.

Figura 7 Representação do diagrama de orbitais moleculares do $[Cr(CO)_6]$ durante processo de foto-excitação.



Fonte – Adaptado de WEISS (2020)

O diagrama de orbitais moleculares apresentado na Figura 7 pode ser extrapolado para análise do processo de foto-excitação dos elétrons nos orbitais de fronteira do centro metálico do composto $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$. Neste sentido, a adição de um ligante fortemente π -doador como o Br, desestabiliza os orbitais d do metal aumentando densidade eletrônica sobre o centro do metal, facilitando a retroligação metal-ligante e causando um deslocamento da banda de transferência de carga de metal para o ligante (MLCT, do inglês, “*metal-to-ligand charge transfer*”), para regiões de menor energia (SCHATZSCHNEIDER, 2015; WRIGHT; WRIGHT, 2016).

Focando no design de fotoCORMs de compostos carbonílicos metálicos fotossensíveis a luz visível de menor energia, o caminho têm sido o uso de complexos que facilitam a transferência de densidade de elétrons de metais ricos em elétrons (centros metálicos d^6 como Mn^{+1} , Re^{+1} , Fe^{+2} , Ru^{+2} entre outros), para os orbitais antiligantes- π^* vazios do ligante, através de fortes transições de transferência de carga de metal para ligante (HEINEMANN et al., 2014; ROMÃO et al., 2012; WRIGHT; WRIGHT, 2016).

Uma contribuição significativa na exploração sistemática da influência da densidade eletrônica dos ligantes auxiliares na faixa de absorção referente a MLCT das fotoCORMs foi feita pelo grupo de Mascharak. Os trabalhos do grupo basearam-se no desenvolvimento de uma série de complexos tricarbonílicos de Mn^{+1} , contendo um ligante axial monodentado (normalmente Br^- , CH_3CN ou trifenilfosfinas) e ligantes polipiridínicos bidentados (ou potencialmente

tridentados), como por exemplo $[\text{Mn}(\text{pqa})(\text{CO})_3]\text{ClO}_4$ (pqa = 2-piridilmetil(2-quinolilmetil)amina), $[\text{Mn}(\text{qmtpm})(\text{CO})_3\text{Br}]$ (qmtpm = 2-quinolina-N-(2'-metiltiofenil)metilenoimina) e o $[\text{MnBr}(\text{CO})_3(\text{BIAN})]$ (BIAN = bis(4-clorofenilimino)acenafteno), Figura 8b – 8d. Os autores demonstraram que a adição de ligantes com vários graus de conjugação proporcionou um aumento sistemático na absorvidade dos compostos correspondentes com desvio progressivo da banda de MLCT para região de comprimento de onda de menor energia 400–535 nm, gerando fotoCORMs mais sensíveis à luz na faixa visível, assim como, a inclusão de funcionalidade rica em elétrons nos ligantes poderia aumentar a fotolabilidade do CO aumentando o rendimento quântico de liberação de carbonila (Φ_{CO}) (CARRINGTON; CHAKRABORTY; MASCHARAK, 2015; CHAKRABORTY; CARRINGTON; MASCHARAK, 2014; GONZALEZ et al., 2012).

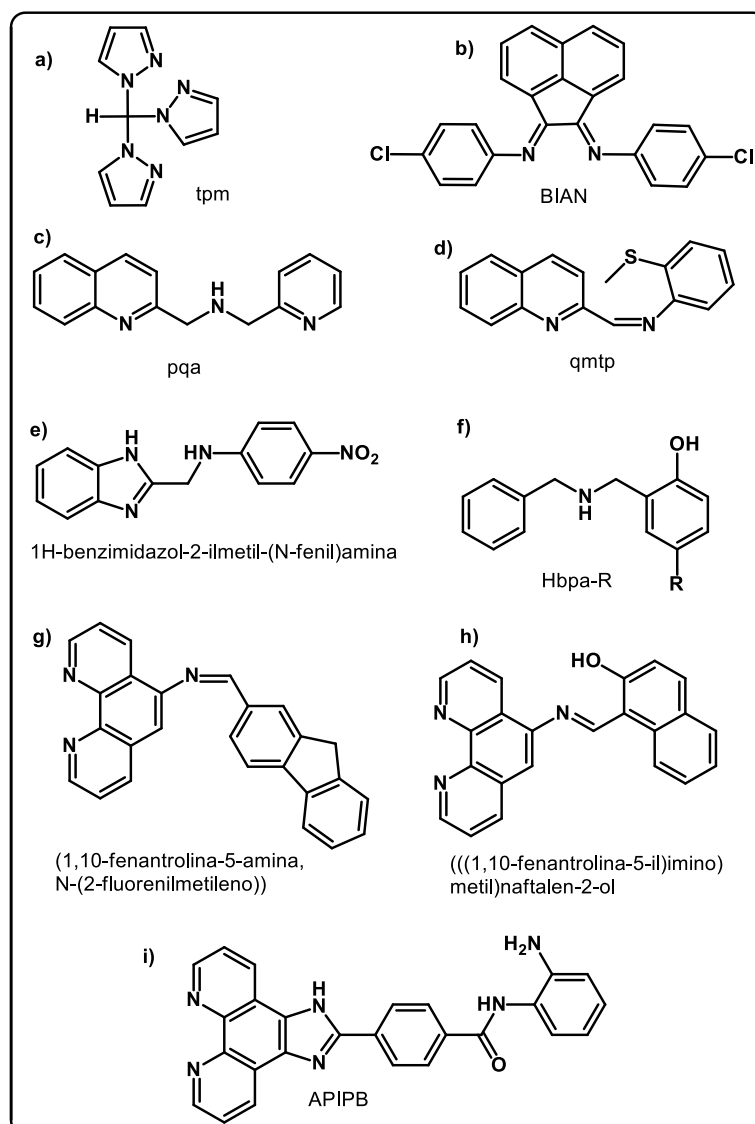
Mansour e colaboradores exploraram o efeito da introdução de grupos funcionais doadores e retiradores de elétrons diretamente no sistema π -conjugado do ligante bidentado (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(4-nitro-fenil)-amina, (Figura 8e), na cinética de liberação de CO e nas propriedades fotofísicas dos compostos tricarbonílicos de Mn(I). Os compostos obtidos apresentaram estabilidade em DMSO por até 16 horas sob incubação no escuro, apresentaram comprimento de onda da MLCT na faixa de 495 – 385nm, e mostraram um perfil espectral de fotoliberação de CO bastante semelhante após cerca de 30 min de exposição à luz de 468 nm. Dentre os compostos relatados pelo grupo, o composto carbonílico contendo o grupo nitrofenil, ativado com luz verde a 525 nm, apresentou diferenças no comportamento da fotoliberação de CO, atribuído à possível troca do ligante bromido com moléculas de solvente DMSO (MANSOUR et al., 2019).

O grupo de Peralta estudou a influência da variação de substituintes doadores ou retiradores de elétrons no anel fenólico de ligantes derivados de N-(2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA), (Figura 8f). Os fotoCORMs sintetizados liberaram monóxido de carbono somente na presença de luz violeta (395 ± 5 nm), e o máximo de equivalente de CO liberado por mol de complexo no ensaio da mioglobina foi igual a 1.827 $\mu\text{mol/L}$, durante 210 minutos de exposição luz violeta (PAQUI et al., 2023).

Lee e colaboradores sintetizaram uma série de compostos carbonílicos de cromo, molibdênio e tungstênio com os ligantes (1,10-fenantrolina-5-amina, N-(2-fluorenilmetileno)) e (((1,10-fenantrolina-5-il)imino)metil)naftalen-2-ol, (Figuras 8g – 8h). Os fotoCORMs sintetizados apresentaram capacidade de liberar CO na presença de luz UV no comprimento de onda de 365 nm, e exibiram alta citotoxicidade contra duas linhagens celulares de câncer colorretal humano (HCT 116 e HT-29) (LEE et al., 2021a, 2022).

Numa abordagem para combinar terapia gasosa com inibição enzimática usando fotoCORM bifuncional, Zhang e colaboradores prepararam um complexo tricarbonílico de manganês com o ligante N-(2-aminofen-il)-4-(1H-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina-2-il)benzamida) (APIPB) (Figura 8i). O fotoCORM foi sintetizado para atuar na entrega controlada de CO, e como biomimético inibidor de histonas desacetilases (HDACs). Os resultados mostraram que o complexo exibiu uma alta eficiência de inibição de HDAC, e os efeitos citotóxicos e anticancerígenos contra células HeLa no escuro foram maiores do que os do inibidor clássico de benzamida HDAC MS-275. O complexo apresentou liberação de CO sob irradiação de luz visível ($\lambda > 400$ nm, 400 mW/cm²). O efeito sinérgico do CO liberado e do efeito inibitório do HDAC aumentou notavelmente a mortalidade celular nas células HeLa cancerígenas, e consequentemente mostrou um efeito antitumoral aprimorado, sob irradiação de luz visível (ZHANG et al., 2021).

Figura 8 Diferentes ligantes utilizados no desenvolvimento de fotoCORMs.



Fonte – a) (NIESEL et al., 2008); b), c), d) (CARRINGTON; CHAKRABORTY; MASCHARAK, 2015; CHAKRABORTY; CARRINGTON; MASCHARAK, 2014; GONZALEZ et al., 2012); e) (MANSOUR et al., 2019); f) (PAQUI et al., 2023); g), h) (LEE et al., 2021a, 2022); i) (ZHANG et al., 2021)

3.2.1 Métodos usados para detectar o CO liberado por CORMs.

Paralelamente aos interesses de se obter novas moléculas carregadoras de CO, biocompatíveis e estáveis em condições fisiológicas com capacidade de atingir os órgãos alvos para liberação de CO em concentrações farmacologicamente benignas e de maneira regulável e controlável, há também a necessidade de compreender e avaliar a capacidade de detectar CO de forma rápida e seletiva em baixas concentrações nos sistemas biológicos, para tal, tem

sido explorado diversos métodos analíticos de análises laboratoriais *in vitro* ou *in vivo* de diferentes amostras de moléculas liberadoras de CO.

Além disso, são necessários métodos precisos e confiáveis para medir e ajustar as taxas de liberação de CO por CORMs, uma vez que a taxa de liberação de CO é diretamente influenciada por alguns parâmetros que devem ser devidamente controlados, como o tipo de solução de ensaio, a presença de O₂, a temperatura, e as condições de radiação luminosa (CHOI et al., 2022; LING et al., 2018).

Atualmente, alguns dos métodos usados para medir a emissão de CO de CORMs, para além do ensaio da mioglobina são: sondas fluorescentes; cromatografia gasosa com detector de redução de gás ou detector de ionização de chama após a redução do CO a metano; espectroscopia vibracional na região do infravermelho em fase líquida ou gasosa usando uma célula infravermelha integrada adequadamente projetada; espectroscopia de ressonância magnética nuclear; espectrometria de massa; microgravimetria; condutometria e ensaios eletroquímicos (KLEIN et al., 2014; MARHENKE; TREVINO; WORKS, 2016; SLANINA; ŠEBEJ, 2018; VALERO-NAVARRO et al., 2009).

Até o momento, o método mais comumente utilizado para quantificar a liberação de CO é o ensaio colorimétrico de mioglobina. Este ensaio é prático para a determinação qualitativa e semiquantitativa da concentração de CO e tem sido usado desde o desenvolvimento dos CORMs.

Neste ensaio a deoximioglobina reduzida (deoxi-Mb), que absorve luz na região de comprimento de onda de 557 nm, captura o CO livre para formar o complexo monóxido de carboxi-mioglobina (carboximioglobina, COMb). A formação do complexo COMb resulta no surgimento de duas novas bandas no espectro de absorção em 540 e 577 nm, que aumentam enquanto a absorção anterior em 557 nm diminui e, desaparece. Assim, as alterações espectrais em 540 nm neste processo podem ser monitoradas e quantificadas com espectrofotômetros (ATKIN et al., 2011).

Assim sendo, o ensaio de mioglobina surgiu como um método indireto para quantificação de CO e que apenas fornece informações sobre a quantidade total de CO liberado, não permitindo inferir sobre os mecanismos detalhados da reação ou dos produtos resultantes. Além disso, a turbidez dos CORMs de baixa solubilidade e a presença de impurezas na proteína podem dificultar a medição

das concentrações de COMb. Para fotoCORMs que absorvem luz visível este método pode apresentar algumas complicações devido a possível ocorrência de interferência espectral e a possível redução da fotoCORM por conta das condições redutoras usadas para manter o átomo central de ferro no estado de oxidação de Fe (II) (KLEIN et al., 2014; LING et al., 2018; MARHENKE; TREVINO; WORKS, 2016; SLANINA; ŠEBEJ, 2018).

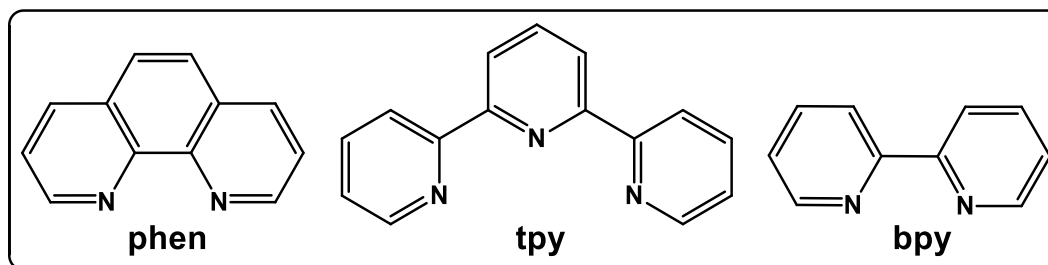
Algumas fotoCORMs projetadas estruturalmente à base de nanomateriais fluorescentes, tais como, pontos quânticos semicondutores (QDs, do inglês *quantum dots*), nanopartículas de conversão ascendente (UCNPs, do inglês *upconversion nanoparticles*), óxido de grafeno (GO, do inglês *graphene oxide*), e nanopartículas azuis da Prússia (PBNPs, do inglês *Prussian blue nanoparticles*), se tornaram uma boa alternativa para monitoramento em tempo real da liberação de CO, e com possibilidade de serem aplicadas também para orientar a administração de CO sob demanda (YAN et al., 2019).

3.3 Compostos organometálicos contendo o ligante 1,10-fenantrolina e seus derivados

Os ligantes N-heterocíclicos nitrogenados desempenham um papel estruturalmente fundamental no design e no desenvolvimento de novos compostos de coordenação com diversas atividades farmacológicas.

Esta classe de ligantes geralmente exibe certas funções terapêuticas por interagirem facilmente com biomoléculas em sistemas vivos devido a planaridade da molécula, e as interações $\pi - \pi$ que existem entre os anéis condensados e as bases nitrogenadas ou aminoácidos de algumas moléculas orgânicas naturais (PSOMAS; KESSISSOGLU, 2013; SANNA et al., 2018). As piridinas condensadas e seus derivados 2,2'-bipiridina (**bpy**), 2,2';6'2"-terpiridina (**tpy**) e a 1,10-fenantrolina (**phen**), mostradas na Figura 9, são uma das classes de moléculas N-heterocíclicas nitrogenadas amplamente investigadas, devido algumas propriedades fotofísicas e fotoquímicas relevantes que elas apresentam.

Figura 9 Fórmulas estruturais dos compostos **phen**, **tpy** e **bpy**.



Fonte: Elaborado pelo autor 2023

A 1,10-fenantrolina (phen), é um composto heterocíclico amplamente utilizada como ligante *N,N*-bidentado para preparar complexos de metais de transição, possui capacidade de estabilizar íons metálicos em baixos estados de oxidação, além de apresentar uma estrutura molecular deficiente em elétrons π , o que a torna um excelente ligante π -receptor. A **phen**, apresenta uma estrutura aromática plana, que consiste em dois anéis de piridina conectados a um anel de carbono de seis membros, na qual os dois átomos de nitrogênio doadores estão dispostos de forma pré-organizada que lhe permite fazer ligação forte e entropicamente favorecida com os centros metálicos (ALREJA; KAUR, 2016; BENCINI; LIPPOLIS, 2010).

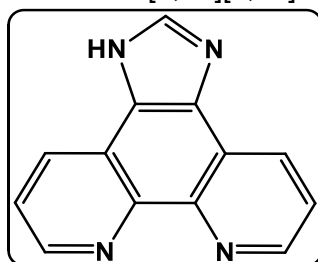
De maneira idêntica, o fragmento imidazol é um dos mais notáveis azaheterociclos de cinco membros rico em elétrons, que quando fundido em moléculas orgânicas exerce influência notável nas propriedades físicas e na reatividade química da molécula formada. A influência provocada por este fragmento está significativamente relacionada às interações intermoleculares e intramoleculares, como ligações de hidrogênio, forças de coordenação metal-orgânica e transferência intramolecular de próton-elétron no estado excitado (ESEOLA et al., 2012).

Por outro lado, o anel imidazólico apresenta características estruturais que refletem as bases purinas do DNA (do inglês, *deoxyribonucleic acid*), o que permite aos derivados do imidazol se ligarem favoravelmente a vários alvos biológicos e exibirem uma ampla gama de atividades farmacológicas. (HU et al., 2021).

Os ligantes derivados da 1,10-fenantrolina com uma unidade π -conjugada estendida de imidazol fundido (conhecidos com a nomenclatura 1H-imidazol[4,5-f][1,10]fenantrolina), apresentado na Figura 10, foram previamente relatados na literatura, e têm desempenhado um papel particularmente

importante no desenvolvimento de uma ampla variedade de compostos multifuncionais como, diodos orgânicos emissores de luz (OLED, do inglês, *organic light-emitting diode*) biossensores eletroquímicos de DNA e na fotocatalise (CAI et al., 2013; NAITHANI et al., 2023; ROZHKOVA et al., 2020; SLIKBOER et al., 2020).

Figura 10 Estrutura do ligante 1H-imidazol[4,5-f][1,10]fenantrolina.



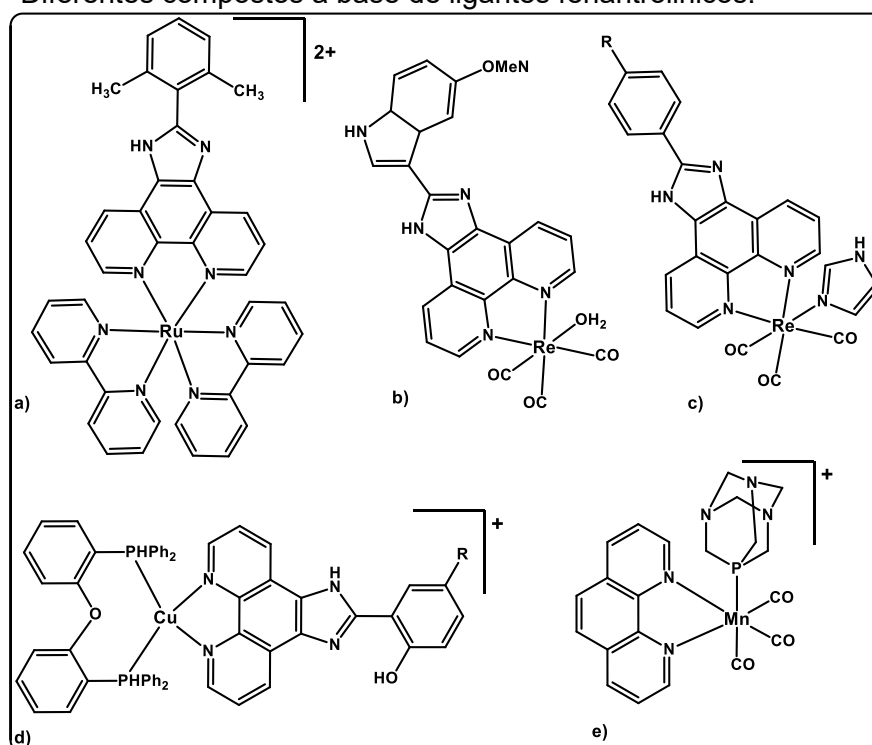
Compostos a base de ligantes 1H-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina (imidazofenantrolina) são conhecidos por se ligarem eficientemente com as estruturas G-quadruplex do DNA (CASTOR et al., 2015; LIAO et al., 2014; WEI et al., 2013). Alguns compostos análogos ao 1H-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina exibiram atividades citotóxicas e seletividade inibitória contra várias células cancerígenas humanas, e possuem grande potencial terapêutico (ENSLIN et al., 2023; LEE et al., 2021a, 2021b, 2022; TANG et al., 2022; WU et al., 2020; ZHANG et al., 2021).

Por outro lado, as características ópticas e eletrônicas dos ligantes baseados em 1H-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina podem ser facilmente moduladas adicionando um grupo com substituintes contendo grupos retirador e/ou doadores de elétrons na posição 2 do anel imidazólico. Estas substituições têm um efeito importante nas energias dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO e, conseqüentemente, impactam nas propriedades fotofísicas dos complexos metálicos correspondentes.

Na literatura é possível encontrar diferentes compostos a base de 1,10-fenantrolina modificada (Figura 11), com centros de metais como rutênio, rênio e manganês, que foram identificados com propriedades fotocatalíticas (STANBURY et al., 2017), de biossensores eletroquímicos (JIN et al., 2015) e como CORMs com potencial atividade bactericida (TOSCANI et al., 2021), e citotóxica contra células tumorais humanas, assim como outras propriedades foto-eletroquímicas relevantes (JIMENEZ et al., 2018; JIMENEZ;

CHAKRABORTY; MASCHARAK, 2015; KANNO; TAKASE; OYAMA, 2020; KAWAHARA et al., 2019; KURTZ et al., 2015; TOSCANI et al., 2021).

Figura 11 Diferentes compostos a base de ligantes fenantrolínicos.



Fonte – a) (NAITHANI et al., 2023); b) (ENSLIN et al., 2023); c) (SLIKBOER et al., 2020); d) (ROZHKOV et al., 2020); e) (KAWAHARA et al., 2019).

4 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Nesta seção são apresentadas as descrições detalhadas das rotas sintéticas, dos materiais e reagentes utilizadas, e das técnicas de análises físico-químicas realizadas durante o desenvolvimento deste trabalho.

4.1 MATERIAIS

Para a realização das sínteses dos ligantes e dos compostos carbonílicos metálicos (MCC = *metal carbonil compounds*), foram utilizados reagentes e solventes comerciais, sem prévia purificação, exceto quando destacado, sendo todos eles adquiridos pelo Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia Prof. Ademir Neves no Departamento de Química da UFSC. Os solventes e ácidos utilizados nas sínteses dos ligantes e dos compostos carbonílicos metálicos são: ácido sulfúrico P.A, ácido nítrico P.A, ácido acético glacial P.A e água destilada. Os reagentes são: 1,10-fenantrolina (phen) monohidratada (CAS 66-71-7), brometo de potássio (CAS 7758-02-3), aldeído salicílico (CAS 90-02-8), 2-hidroxi-5-nitrobenzaldeído (CAS 97-51-8), para-tolualdeído (CAS 104-87-0), para-bromobenzaldeído (CAS 1122-91-4), acetato de amônio (CAS 116-63-2), hidróxido de Amônio (CAS 1336-21-6), bromopentacarbonilmanganês(I) (CAS 14516-54-2), sílica 230 mesh.

Para a caracterização dos ligantes e dos compostos organometálicos foram utilizados os seguintes reagentes e solventes: dimetilformamida (DMF) UV/HPLC, hexafluorofosfato de tetrabutílamônio (TBAPF₆) (CAS 3109-63-5), tetrametilsilano (TMS) (CAS 75-76-3), brometo de potássio (KBr) (CAS 7758-02-03), ditionito de sódio (CAS 7775-14-6), solução salina tamponada com fosfato (PBS) (pH=7,2), mioglobina do músculo esquelético equino (CAS 100684-32-0), clorofórmio deuterado (CDCl₃), dimetilsulfóxido deuterado (C₂D₆SO), e ferroceno (CAS 102-54-5). Alguns gases como Ar(g), N₂(g) e H₂(g) foram utilizados quando necessários em determinadas etapas para desgaseificar alguns solventes. A síntese e caracterização dos compostos carbonílicos metálicos foram realizadas utilizando os solventes diclorometano PA e tolueno PA, secos em peneira molecular de 4Å por 72h e desgaseificados em bomba de vácuo (SHRIVER; DREZDZON, 1986).

4.2 MÉTODOS E INSTRUMENTAÇÃO

Todas as análises e equipamentos utilizados para este trabalho foram desenvolvidas no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia Prof. Ademir Neves, no Laboratório de Biologia Molecular Estrutural – LABIME e na Central de Análises do Departamento de Química, da Universidade Federal de Santa Catarina, no Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima – Florianópolis – SC. Todas as análises dos compostos carbonílicos metálicos (MCCs) foram realizadas em ambiente de baixa luminosidade, protegendo os frascos da luz residual utilizando papel alumínio, para evitar a decomposição dos compostos e a consequente liberação de monóxido de carbono.

4.2.1 Análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio – CHN

As medidas para determinação dos percentuais de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram realizadas em um equipamento CHNS/O modelo 2400 Series II (PerkinElmer, Massachusetts, USA) acoplado com balança PerkinElmer (modelo – Autobalance AD 6000), calibrado com padrão acetanilida, utilizando como gás de arraste hélio grau 5,0 e como gás de combustão oxigênio grau 6,0, localizado na Central de análises do Departamento de Química da UFSC.

4.2.2 Teste de precipitação

Para determinar de forma qualitativa se os compostos organometálicos sintetizados apresentam o brometo coordenado ou como contra-íon, realizou-se o teste de precipitação com perclorato de prata como reagente, acompanhando por espectroscopia eletrônica UV-vis. Preparou-se uma solução de 5,0 mL com concentração aproximada de $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ em DMF de cada composto sintetizado, fez-se as leituras dos espectros das diluições dos compostos, e então, na sequência a quantidade de solvente que foi usado para diluir as amostras na cubeta, foi usada na mesma proporção o equivalente da solução de $10,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ de AgClO₄ (0,0104 g em 5,0 mL de DMF), e após a adição, fez-se novamente as leitura dos espectros durante 3 horas num intervalo de 5 minutos cada leitura, com intuito de averiguar o comportamento do espectro

eletrônico (verificar se ocorria um aumento da linha base devido a formação de precipitado de AgBr(s)).

4.2.3 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho – IV

Os espectros na região do infravermelho foram conduzidos em um espectrofotômetro Perkin-Elmer (modelo FT-IR Spectrophotometer Spectrum 100) no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia Prof. Ademir Neves, operando na região comprimento de onda entre 4000 a 450 cm^{-1} a temperatura ambiente. As amostras sólidas foram maceradas juntamente com brometo de potássio de grau espectroscópico e prensadas mecanicamente ($\sim 10 \times 10^{-3}$ Kgf) para obtenção de pastilhas para leitura no módulo FTIR. Para as amostras líquidas dos MCCs solubilizados em solvente DMF de grau espectroscópico foi utilizado o módulo Specac® Omni Cell de CaF_2 .

4.2.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear – RMN

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (200 MHz) e carbono (75 MHz) dos ligantes foram obtidos em um espectrômetro Bruker – AC 200, à 25 °C. Para os MCCs os espectros unidimensionais de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (400 MHz) e carbono (101 MHz) foram obtidos em um espectrômetro Varian (modelo NMR AS 400). Os dois equipamentos utilizados estão localizados na Central de Análises do Departamento de Química – UFSC. Foi utilizado como referência interna tetrametilsilano (TMS, $\delta = 0,00$ ppm) para o registro dos deslocamentos químicos de hidrogênio, e nos espectros de carbono o sinal residual do solvente (TMS, $\delta = 77,16$ ppm). As amostras dos compostos carbonílicos metálicos foram mantidas em ambiente protegido da incidência de luz residual.

4.2.5 Espectroscopia na Região do Ultravioleta e visível – UV-vis

Os espectros eletrônicos na região do ultravioleta e visível foram medidos em um espectrofotômetro Varian Cary 50 BIO localizados no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia Prof. Ademir Neves. As análises foram realizadas utilizando dimetilformamida de grau espectroscópico, em

concentrações próximas de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ e diluídas em cubetas de quartzo com caminho óptico de 1,0 cm e capacidade de 1,5 mL.

4.2.6 Espectrometria de Massas com ionização via electrospray – ESI-MS

As análises por espectrometria de massas (ESI-MS), dos compostos orgânicos sintetizados foram realizadas em um espectrômetro Amazon (modelo Ions Trap MS), localizado no Laboratório de Biologia Molecular Estrutural (LABIME) Centro de Biologia Molecular Estrutural da UFSC. As análises foram realizadas em solução de acetonitrila de grau espectroscópico com concentração aproximada de 500 ppb e vazão estimada 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.

4.2.7 Eletroquímica

O comportamento redox dos compostos carbonílicos sintetizados foi investigado pela técnica de voltametria cíclica e/ou voltametria de onda quadrada em um potenciostato/galvanostato modelo Epsilon BAS, localizado no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia Prof. Ademir Neves. Nos ensaios foram utilizadas soluções dos compostos em solvente DMF de grau espectroscópicos, com concentração de $1,00 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, e sob atmosfera de argônio.

Foi utilizado como eletrólito de suporte hexafluorofosfato de tetrabutílamônio (TBAPF_6) com concentração de $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, e foram empregados na célula eletrolítica três eletrodos; um eletrodo de referência de prata recoberto com cloreto de prata (Ag/Ag^+), um eletrodo de trabalho de carbono vítreo e como eletrodo auxiliar um de fio de platina. Para a correção do eletrodo de referência foi utilizado como referência interna o par ferroceno/ferrocínio (Fc/Fc^+).

4.2.8 Condutometria

As análises de condutividade molar dos complexos foram realizadas a temperatura ambiente, em um condutivímetro MS Tecnopon modelo mCA150 no

Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia Prof. Ademir Neves. Os complexos foram solubilizados em dimetilformamida de grau espectroscópico, em concentrações próximas de $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹. O equipamento utilizado para as medições foi calibrado com uma solução padrão de KCl 0,01 mol L⁻¹ com condutividade de 146,9 $\mu\text{S cm}^{-1}$ em água a 25 °C.

4.2.9 Estudo de Estabilidade dos Compostos carbonílicos metálicos

A estabilidade dos MCCs em solução foi acompanhada por espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis, observando-se possíveis variações das bandas de transferência ao longo do tempo; e por espectroscopia na região do infravermelho, onde se observou as bandas características de estiramentos referentes às carbonilas.

Para avaliar a estabilidade dos MCCs por espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis, foram preparadas soluções estoque de cada um dos compostos organometálicos com concentração de aproximadamente $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ em DMF de grau espectroscópico. As amostras foram diluídas em cubetas de quartzo com 1,5 mL de volume e caminho ótico de 1 cm de forma que a absorbância inicial ficasse abaixo de 1, e foram analisadas em um espectrofotômetro Varian (modelo Cary 50 BIO) com uma taxa de escaneamento de 6000 nm min⁻¹ ao longo de um período de 6 horas, adotando como procedimento a medição dos espectros eletrônicos a cada 5 minutos durante as primeiras duas horas, e intervalos de 15 minutos durante as quatro horas restantes.

Para acompanhar a estabilidade dos compostos organometálicos por espectroscopia na região do infravermelho, as amostras foram solubilizadas em DMF de grau espectroscópico para se obter uma solução de concentração próxima a $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹, e foram analisadas no início e no final do período de incubação. Um pequeno volume da amostra foi adicionado a uma cela modelo Specac® Omni Cell de CaF₂ para a leitura do percentual de transmitância em um espectrofotômetro Perkin-Elmer (modelo FT-IR Spectrofotometer Spectrum 100) na faixa de 2200 cm⁻¹ a 1800 cm⁻¹ onde ocorrem as bandas referentes aos estiramentos das carbonilas.

4.2.10 Ensaio de fotoliberação induzida de CO acompanhado por UV-Vis e IR

Os ensaios de liberação de monóxido de carbono foram realizados utilizando solvente dimetilformamida de grau espectroscópico. Para a fotoliberação de CO acompanhada por espectroscopia vibracional na região do infravermelho, as amostras foram preparadas em solvente DMF de grau espectroscópico, diluídas em concentrações próximas de $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹, e um pequeno volume da amostra (aproximadamente 700 µL) foi adicionado a uma cela modelo Specac® Omni Cell de CaF₂ para a leitura do percentual de transmitância nos diferentes tempos de irradiação, acompanhando as bandas referentes aos estiramentos das carbonilas, na faixa entre 2200 – 1800 cm⁻¹.

Para a cinética de fotoliberação de CO acompanhada por espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis as análises foram realizadas a partir de soluções diluídas com concentrações de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, mantendo a absorvância das transições eletrônicas de transferência de carga metal ligante (MLCT) fixada entre 0,20 e 0,30, de forma a minimizar a interferência do monitoramento das bandas de transferência de carga intraligante (LLCT) resultantes da formação de fotoprodutos na forma de precipitados.

A fonte de luz empregada nos ensaios de fotoliberação de CO acompanhados por espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis e por espectroscopia na região do infravermelho foi um conjunto de quatro diodos emissores de luz azul (450 ± 10 nm), cujo tempo de emissão dos LEDs foi controlado por uma placa Arduino UNO (AMORIM, 2020). A escolha da luz azul (450 ± 10 nm) está relacionada a necessidade de incidir sobre as amostras uma energia igual ou próxima da banda espectral referente a MLCT. O feixe de luz foi incidido perpendicularmente à altura das cubetas de quartzo contendo as amostras, e a distância entre o analito e os LEDs foi fixado em 3,0 cm.

Para analisar a taxa de decomposição da espécie inicial foi feita a plotagem da absorvância normalizada (Equação I) pelo tempo, e considerando uma lei de decaimento exponencial simples para o processo (Equação II), sendo A_1 e A_0 parâmetros de ajuste referentes à taxa de variação e correções de desvio da curva. Para determinar a taxa de liberação de CO dos MCCs (k_{CO}), foi utilizado o termo t_1 (em segundos) da equação (II), para obter a equação (III).

$$(Eq. I) \quad A = \frac{A_e - A_i}{A_i - A_\infty}$$

$$(Eq. II) \quad A = A_1 \times \exp\left(-\frac{t}{t_1}\right) + A_0$$

$$(Eq. III) \quad -k_{CO} = -\frac{1}{t_1}$$

Sendo para a Equação (I): A_t a absorbância no tempo analisado, A_i é a absorbância antes do processo de irradiação e A_∞ a absorbância no tempo infinito (quando a taxa de decomposição é basicamente nula).

O tempo no qual a concentração inicial dos MCCs cai pela metade foi determinado a partir do rearranjo da Equação II, obtendo-se a Equação (IV).

$$(Eq. IV) \quad t_{1/2} = -t_1 \times \ln\left(\frac{A_\infty/2 - A_0}{A_1}\right)$$

Atualmente a demonstração das taxas de liberação de CO plotando os valores de absorbância normalizados em função do tempo, para obtenção da taxa pela inclinação da curva na porção linear do gráfico está caindo em desuso, isto porque os mecanismos de fotoliberação das fotoCORMs não necessariamente correspondem a cinéticas de pseudo-primeira ordem.

4.2.11 Actinometria com Ferrioxalato e Cálculo de Rendimento Quântico

O ensaio de redução fotocatalítica do ferrioxalato foi usado para determinar o fluxo de fótons da fonte de luz incidida nas amostras dos MCC, e para o cálculo do rendimento quântico de liberação de CO, monitorando a variação da absorbância das transições eletrônicas de transferência de carga metal ligante (MLCT) (BISCHOF et al., 2013). O procedimento experimental para a actinometria do ferrioxalato está descrito em (AMORIM, 2020; BISCHOF et al., 2013; MONTALTI; MUROV, 2006; WEISS et al., 2020). O experimento foi realizado em pelo menos cinco tempos diferentes de irradiação e a absorbância foi plotada em função do tempo.

A quantidade de íons Fe^{II} formados em cada um dos períodos de irradiação foi calculada de acordo com a Equação (V), na qual; V_1 é o volume da solução de ferrioxalato irradiada, V_2 é a alíquota utilizada para determinação de ferro ferroso (Fe^{II}) e V_3 é o volume final após complexação com a fenantrolina

(todos volumes em mL), ΔA_{510} é a diferença na absorção entre a solução irradiada e o controle, l o caminho ótico da cubeta em centímetro e ε_{510} é o coeficiente de absorção do complexo $[\text{Fe}(\text{phen})_3]^{2+}$.

$$(Eq. V) \quad nFe^{2+} = \frac{V_1 \times V_3 \times \Delta A_{510}}{10^3 \times l \times V_2 \times \varepsilon_{510}}$$

O fluxo de fótons Φ_p que passa pela cubeta por segundo é então calculado segundo a Equação VI, utilizando a relação entre o número de mols de Fe^{2+} ($n\text{Fe}^{2+}$) produzido durante o tempo de irradiação (t) e o rendimento quântico para produção de ferro ferroso (Fe^{2+}) (φ_λ) retirado da literatura, para o comprimento de onda de iluminação aplicado (KUHN; BRASLAVSKY; SCHMIDT, 2004).

$$(Eq. VI) \quad \Phi_p = \frac{Fe^{2+}}{t \times \varphi_\lambda}$$

4.2.12 Interação com substrato da mioglobina

O ensaio com a mioglobina acompanhada por espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis foi empregado como forma complementar para detecção e quantificação dos equivalentes de CO liberado durante a fotoclivagem do monóxido de carbono nos compostos carbonílicos metálicos. O experimento foi realizado segundo adaptação do método abordado na literatura para deoximioglobina (ATKIN et al., 2011; LEE et al., 2021b). que serve para determinar a quantidade de equivalentes de deoximioglobina (deoxi-Mb) convertidas em carboximioglobina (COMb), que é detectada a partir da banda Q de absorção em 540 nm.

Uma solução estoque de mioglobina com uma concentração de aproximadamente $1,80 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ (9,22 mg, 10 mL) foi preparada dissolvendo a proteína em uma solução tampão de PBS desgaseificada ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$, pH 7,4). Os compostos organometálicos foram dissolvidos em DMF espectroscópico, resultando em concentrações de aproximadamente $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Um excesso de ditionito de sódio foi adicionado para converter a mioglobina em deoxi-Mb, e as medidas foram realizadas através da diluição da solução de MCC em solução de deoxi-Mb. As concentrações finais na cubeta foram calculadas de forma que a concentração de composto carbonílico fosse 3 vezes menor que a

concentração de mioglobina, para fornecer um equivalente de Mb a cada CO potencialmente liberado pelo complexo. As cubetas foram seladas com uma tampa de Teflon e *parafilm* para evitar a perda de monóxido de carbono com o ambiente externo.

A quantidade de CO liberada foi medida espectrometricamente através da absorbância da banda Q referente a espécie COMb a 540 nm utilizando a Equação VII onde $[Mb]_0$ é a concentração inicial de mioglobina, l o caminho óptico, $A(t = 0)$ a absorção em $t = 0$ e ϵ_{540nm} o coeficiente de absorção da mioglobina a 540 nm retirado da literatura com $\epsilon_{540nm} = 15.400 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

(Eq. VII)

$$[MbCO] = \left(\frac{A(t)}{l} - \frac{A(t=0)}{l} \right) \frac{1}{\epsilon_{540nm}(MbCO) - (A(t=0)/[Mb]_0 \cdot l)}$$

As amostras foram irradiadas de forma idêntica ao ensaio de liberação de CO relatado anteriormente, utilizando um conjunto de quatro diodos emissores de luz azul ($450 \pm 10 \text{ nm}$).

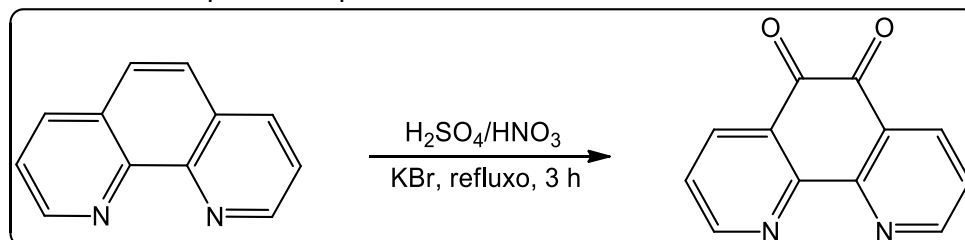
4.3 SÍNTESES

Nesta seção é apresentada a descrição das metodologias e sínteses do precursor dos ligantes finais bem como dos compostos carbonílicos metálicos (MCC). É também apresentada de forma breve algumas caracterizações iniciais para confirmação da identidade dos compostos sintetizados, tais como os pontos de fusão e as atribuições dos espectros de IR, UV-visível, RMN de ^1H e ^{13}C , e ESI-MS (quando aplicável). Os ligantes sintetizados neste trabalho, serão diferenciados no decorrer do texto, em função da similaridade no caráter eletrônico do substituinte ligado na extensão da estrutura dos ligantes. Desse modo, os compostos que possuem o grupo hidroxila serão chamados de ligantes fenantrimidazólicos fenólicos, e os compostos que possuem apenas bromo e metila serão chamados de ligantes fenantrimidazólicos *para*-substituídos.

4.3.1 Síntese do precursor 1,10-fenantrolina-5,6-diona – phen-diona

O precursor phen-diona foi sintetizado mediante procedimento previamente reportado na literatura (BRAGA, 2015; CHE et al., 2006), segundo o esquema reacional mostrado na Figura 12.

Figura 12 Síntese do precursor phen-diona.



Fonte: elaborado pelo autor (2022)

Inicialmente foram colocados 15 mL de ácido nítrico (HNO_3) concentrado em um balão volumétrico, previamente resfriado em banho de gelo, e na sequência foram adicionados 30 mL de ácido sulfúrico (H_2SO_4) concentrado (*com precaução por se tratar de uma mistura exotérmica com produção de vapor de ácido*). Em seguida foram adicionados 15 mmol (2,9733 g) de 1,10-fenantrolina (phen) monohidratada e 24 mmol (2,856 g) de brometo de potássio (KBr), resultando na liberação de um gás castanho alaranjado, (*esta etapa deve ser realizada com a capela ligada devido à produção de gás Br_2*). A mistura reacional resultante foi deixada em refluxo por 3,5 h, e em seguida foi transferida para um béquer contendo cubos de gelo. O pH da solução foi ajustado entre 6-7 pela adição de hidróxido de sódio (NaOH) sólido em pequenas porções, obtendo-se uma solução alaranjada. A seguir, o produto foi extraído com clorofórmio extensivamente e a fase orgânica resultante foi combinada, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida, para se obter um sólido amarelo. O espectro FTIR está apresentado na Figura 13 e de RMN de ^1H , na Figura 14. **Rendimento:** 92,7% em relação a **phen**.

Ponto de fusão: 257°C – 260°C

Bandas de IR selecionadas (ATR, cm^{-1}): 3066 e 2974 (v, C-H_{ar} e C-H_{alifático}); 1684-1294 (v, C=N e C=C); 806 e 731 (δ , C-H_{ar})

Sinais de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3 , δ_{H} em ppm, J em Hz): 9,11 (dd; $J = 4,7; 1,9$ Hz; 2H; $\text{CH}_{\text{ar}} \text{H}_{\text{c}}$); δ 8,49 (dd; $J = 7,9; 1,9$ Hz; 2H; $\text{CH}_{\text{ar}} \text{H}_{\text{b}}$); δ 7,59 (dd; $J = 7,9; 4,7$ Hz; 2H; $\text{CH}_{\text{ar}} \text{H}_{\text{a}}$).

Figura 13 Espectro no infravermelho do precursor phen-diona, em módulo ATR.

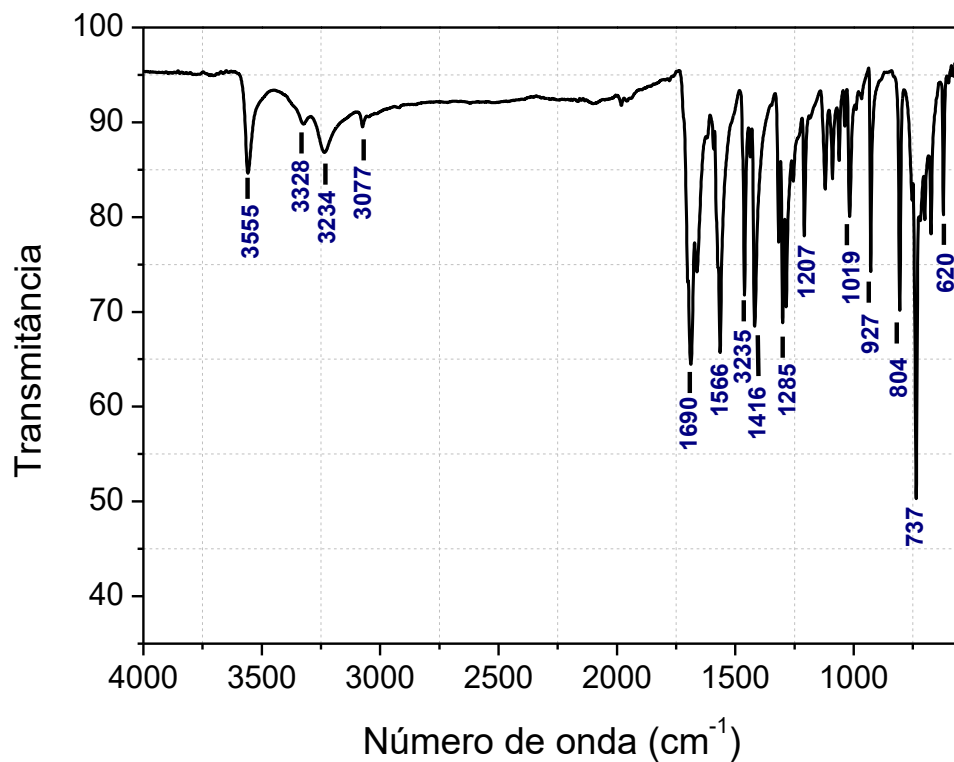
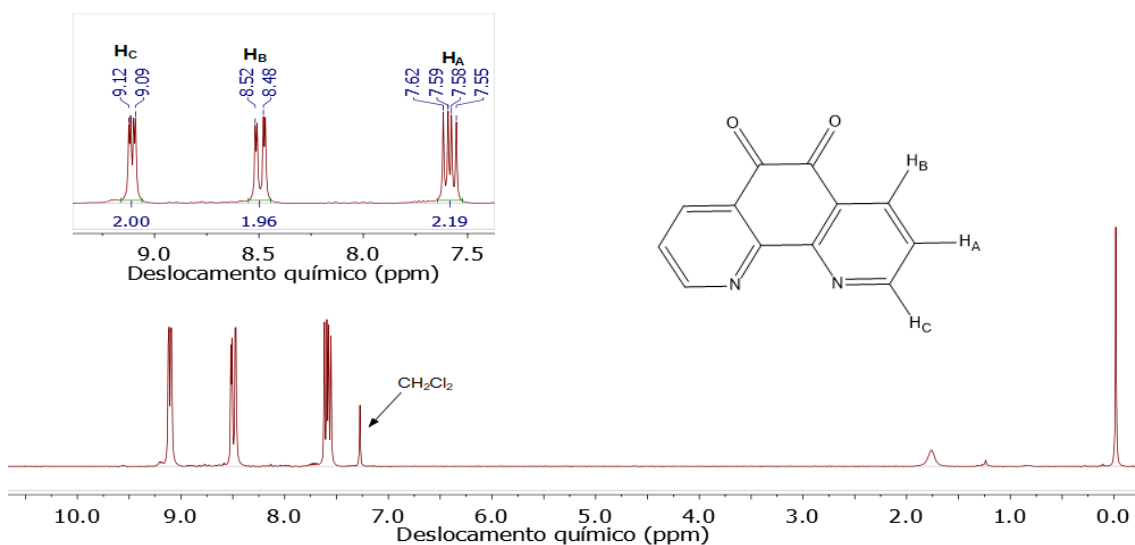


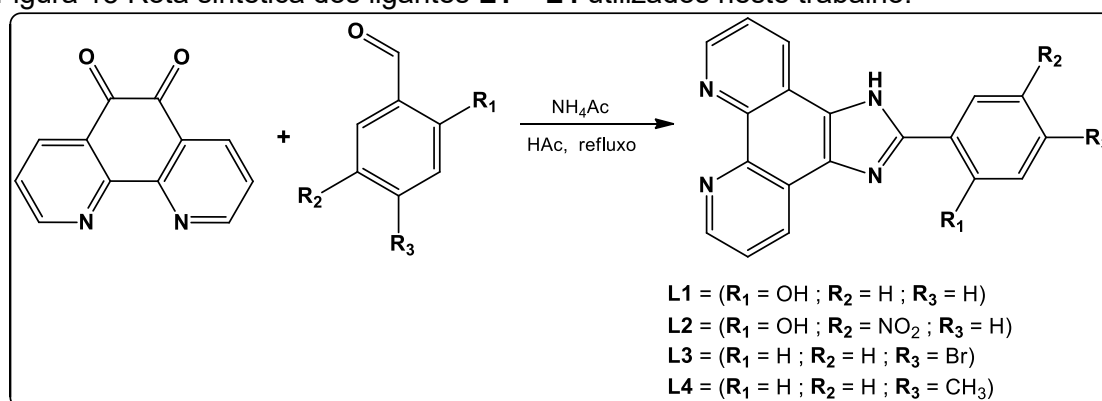
Figura 14 Espectro de RMN de ^1H , 200 MHz do precursor **phen-diona** em CDCl_3 .



4.3.2 Síntese dos ligantes L1 –L4

Os ligantes foram obtidos por adaptação das metodologias descritas na literatura (BAI et al., 2018; CAI et al., 2013; DE et al., 2021; ROZHKOVA et al., 2020; TANG et al., 2014), seguindo a rota sintética apresentada na Figura 15. Os procedimentos experimentais são descritos na sequência.

Figura 15 Rota sintética dos ligantes L1 – L4 utilizados neste trabalho.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

4.3.3 Ligante 2-(1H-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolin-2-il)fenol – L1

Em um balão de fundo redondo foi colocado uma mistura de 1,10-fenantrolina-5,6-diona (phen-diona) (0,5302 g, 2,5mmol), *o*-hidroxibenzaldeído (0,458 g, 3,75 mmol), acetato de amônio (3,854 g, 50 mmol) e ácido acético glacial (9 mL), a mistura reacional foi aquecida por 3 horas, sob agitação e refluxo. Em seguida a solução resultante foi resfriada a temperatura ambiente, diluída em água destilada e neutralizada com a adição de hidróxido de amônio concentrado. Após a neutralização da solução, o precipitado formado foi filtrado e recristalizado em DMF, obtendo-se por fim um pó granular amarelado.
Rendimento: 81 % em relação a phen-diona.

Ponto de fusão: > 300°C

Bandas de IV selecionadas (ATR, cm⁻¹): 3423 (v, -OH); 3068 (v, N-H); 2945 - 2580 (v, C-H_{ar}); 1478 - 1357 (v, C=N e C=C); 1254 (v, C-N); 740 (δ, C-H_{ar})

Sinais de RMN de ¹H (200 MHz; DMSO-d₆, δ_H em ppm, J em Hz): 9,06 (d; J = 2,9 Hz; 2H); 8,94 (d; J = 8,1 Hz; 2H); 8,20 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 7,86 (dd; J = 8,1; 4,3 Hz; 2H); 7,45 – 7,37 (m; 1H); 7,12 – 7,06 (m; 2H).

Sinais de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6 ; δ_c , em ppm): 157,6; 151,0; 148,6; 144,1; 131,8; 131,5; 130,2; 126,4; 123,8; 119,6; 117,7; 113,3.

ESI-MS em CH_3CN no modo positivo, m/z : 313,1759 [$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O} + \text{H}$] $^+$

Figura 16 Espectro no infravermelho do ligante L1, em pastilha KBr.

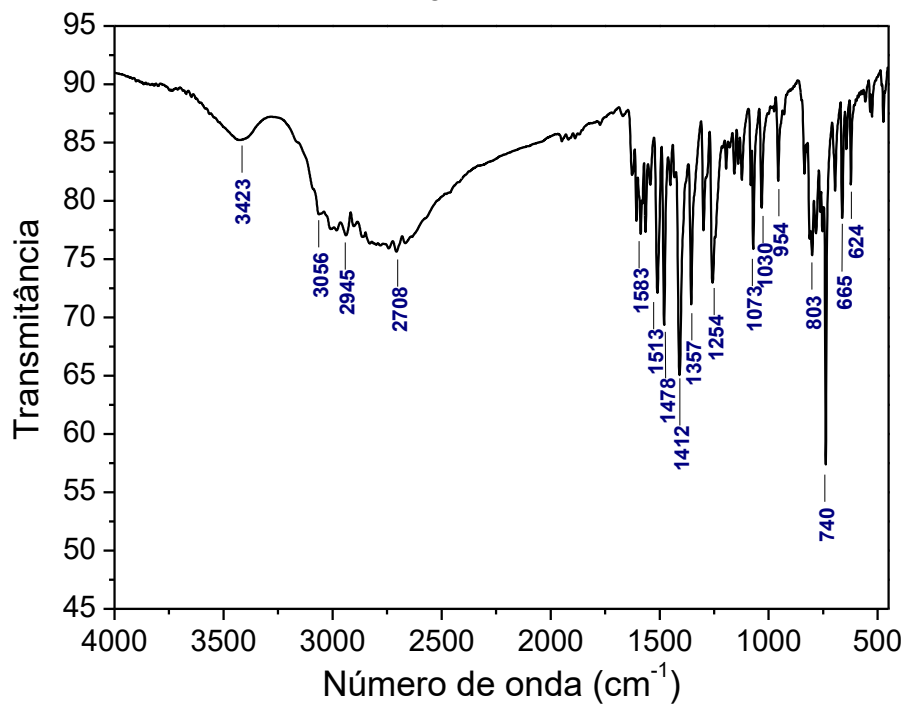


Figura 17 Espectro no UV-Vis do ligante L1 em DMF ($\epsilon \times 10^3 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

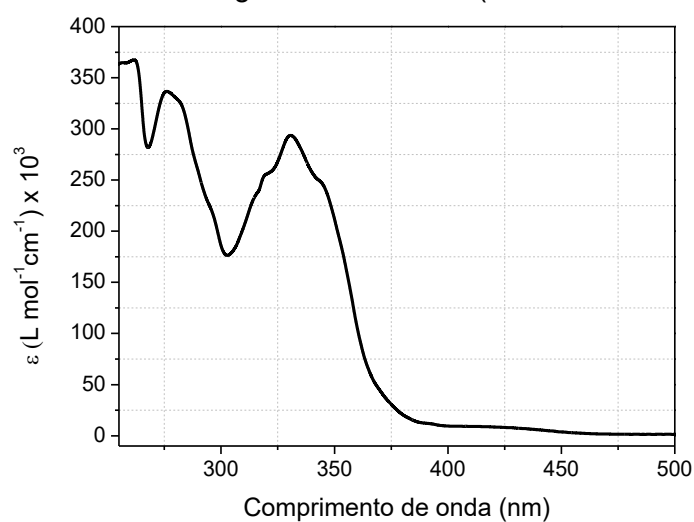


Figura 18 Espectro de RMN de ^1H , 200 MHz do ligante **L1**, em $\text{DMSO-}d_6$.

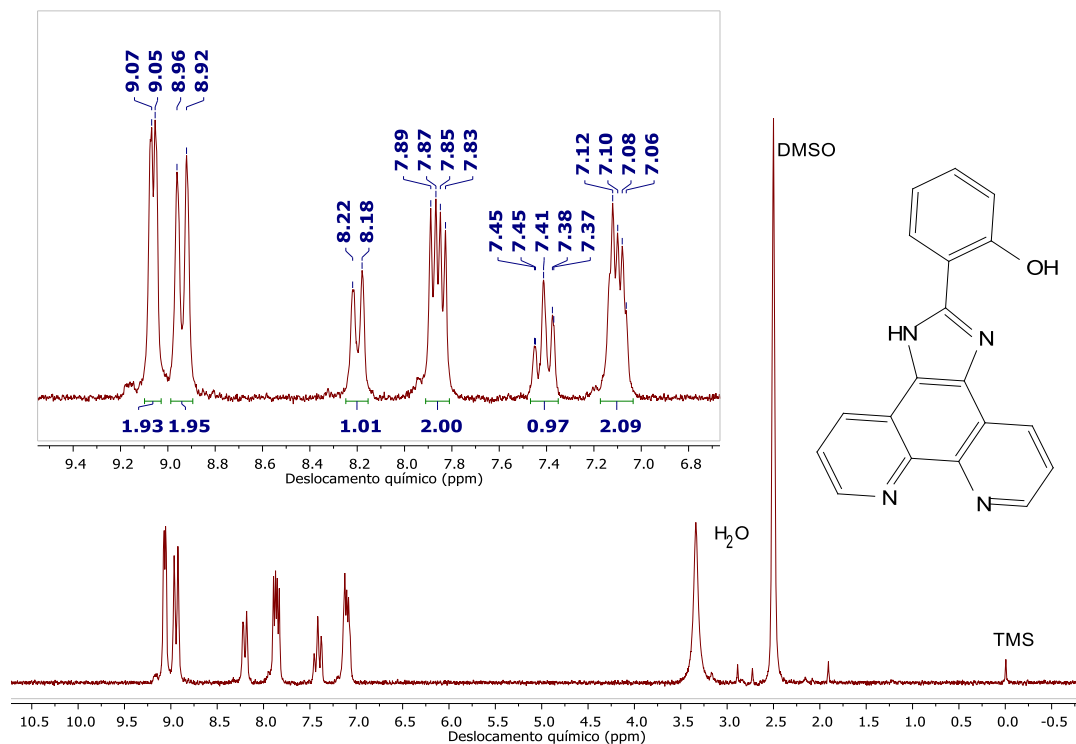
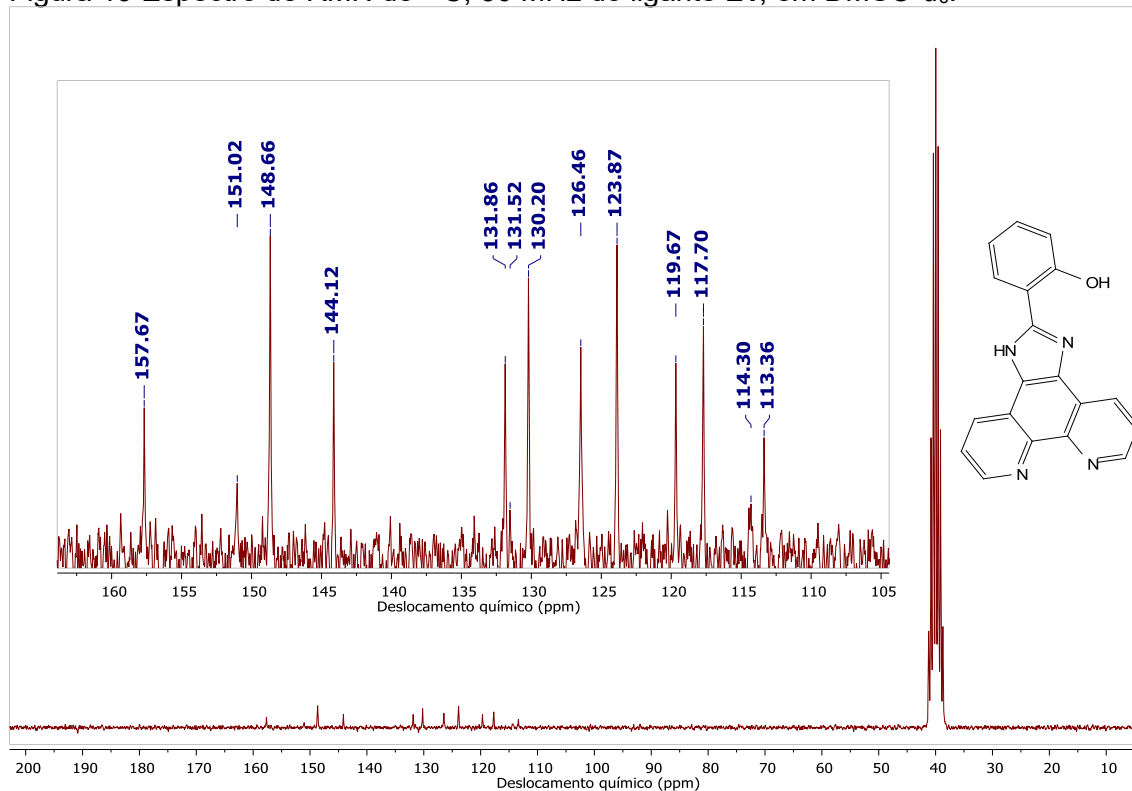


Figura 19 Espectro de RMN de ^{13}C , 50 MHz do ligante **L1**, em $\text{DMSO-}d_6$.



4.3.4 Síntese do ligante 2-(1H-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolin-2-il)-4-nitrofenol – L2

Num balão de fundo redondo foi adicionado 1,10-fenantrolina-5,6-diona (0,50 g, 2,0 mmol), 2-hidroxi-5-nitrobenzaldeído (0,40 g, 2,38 mmol), e acetato de amônio (3,66 g, 47,57 mmol), e solubilizados em ácido acético glacial (25 mL). A mistura ficou em refluxo por 5 horas com agitação vigorosa usando agitador magnético. Em seguida a mistura reacional foi arrefecida a temperatura ambiente, e na sequência foram adicionados 30 mL de água gelada, e a solução foi então neutralizada com a adição cuidadosa de hidróxido de amônio (NH₄OH). O precipitado obtido foi filtrado e lavado com água gelada e acetona, e após a lavagem levado para secar em bomba de vácuo, sobre aquecimento em banho de areia a 50°C, obtendo-se um produto sólido de cor laranja.

Rendimento: 87% em relação a phen-diona.

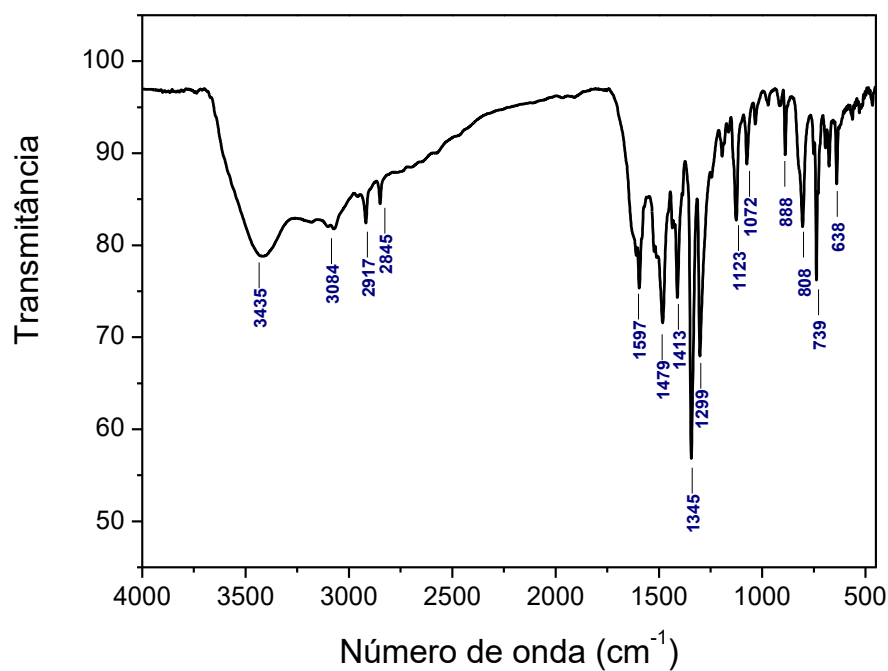
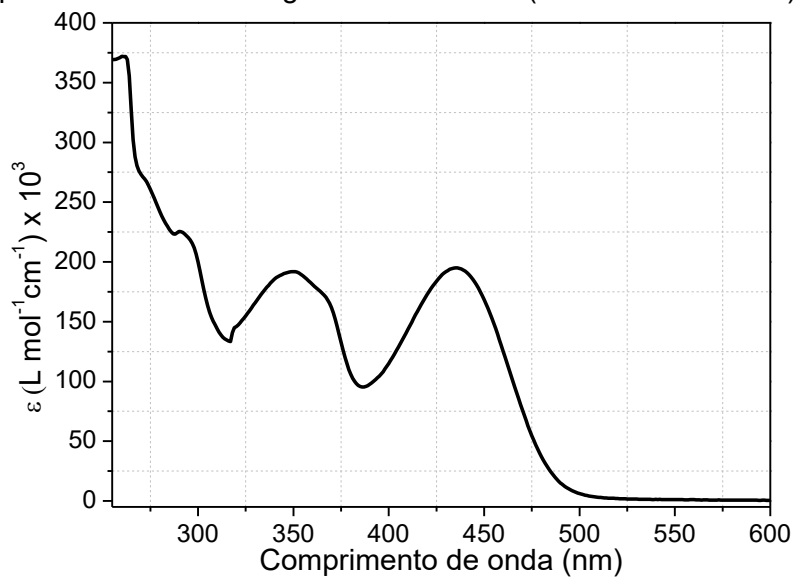
Ponto de fusão: > 300°C

Bandas de IV selecionadas (ATR, cm⁻¹): 3435 (v, -OH); 3084 - 2817 (v, C-H_{ar}); 1479-1413 (v, C=N e C=C); 1345 (v, N-O); 739 (δ, C-H_{ar})

Sinais de RMN de ¹H (200 MHz; CDCl₃, δ_H em ppm, J em Hz): 9,10 (d; J = 2,7 Hz; 1H); 9,02 (d; J = 2,9 Hz; 2H); 8,89 (d; J = 8,0 Hz; 2H); 8,08 (dd; J = 9,2; 2,8 Hz; 1H); 8,11 – 7,78 (m; 2H); 6,88 (d; J = 9,2 Hz; 1H),

Sinais de RMN de ¹³C (50 MHz; DMSO-d₆; δ_C em ppm): 172,43; 169,16; 150,91; 148,23; 143,95; 136,17; 130,14; 129,92; 126,78; 123,70; 121,56; 119,85; 114,83.

ESI-MS em CH₃CN no modo positivo, m/z: 358,3312 [C₁₉H₁₁N₅O₃]⁺

Figura 20 Espectro no infravermelho do ligante **L2**, em pastilha KBr.Figura 21 Espectro no UV-Vis do ligante **L2** em DMF ($\epsilon \times 10^3 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).Figura 22 Espectro de RMN de ^1H , 200 MHz do ligante **L2**, em $\text{DMSO-}d_6$.

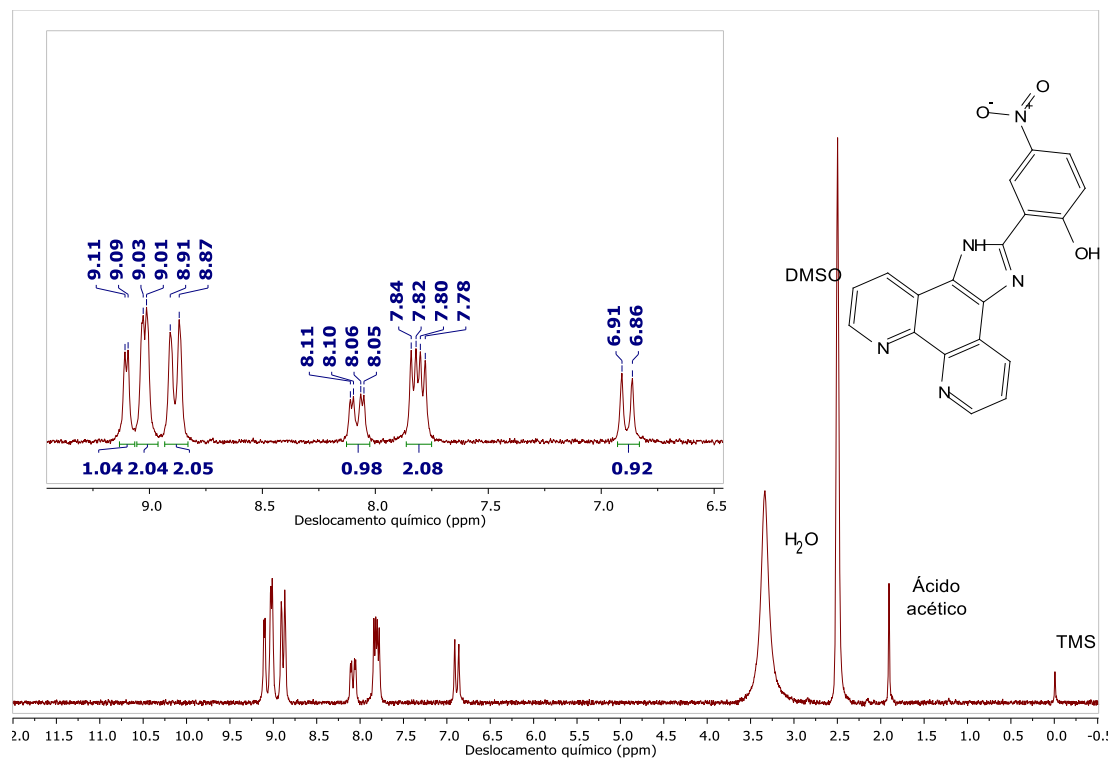
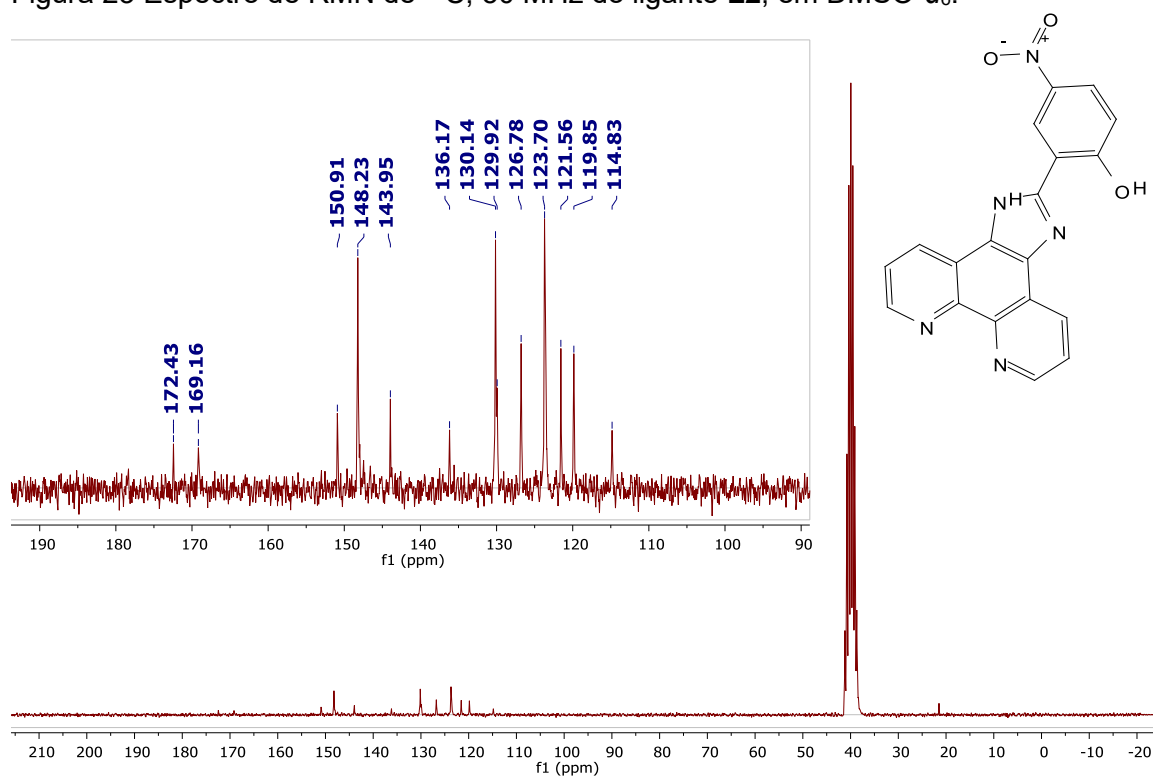


Figura 23 Espectro de RMN de ¹³C, 50 MHz do ligante L2, em DMSO-d₆.



4.3.5 Síntese dos ligantes 2-(4-bromofenil)-1H-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina – L3 e 2-(*p*-toluolil)-1H-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina – L4.

Os ligantes foram obtidos por adaptação da metodologia descritas na literatura (BAI et al., 2018; DE et al., 2021; XU et al., 2004), seguindo a rota sintética apresentada na Figura 15.

Em um balão de fundo redondo foi colocado uma mistura de 1,10-fenantrolina-5,6-diona (2,5 mmol, 0,525 g), a quantidade do aldeído benzílico específico para cada ligante pretendido (4-bromobenzaldeído e/ou 4-metilbenzaldeído) (3,5 mmol, 0,648 g), acetato de amônio (50 mmol, 3,88 g) e ácido acético glacial (10 mL) foi submetido a refluxo por cerca de 2 h. em seguida o balão contendo o produto reacional foi resfriado à temperatura ambiente e diluído com água (25 mL). Na sequência foi feita a adição gota a gota de amônia aquosa concentrada, resultando na formação de precipitados amarelos, que foram coletados e lavados com água. Os sólidos obtidos foram purificados por filtração em coluna cromatográfica (sílica gel mesh 60-100), com etanol. A faixa amarela principal foi coletada. O solvente foi removido por evaporação rotativa. **Rendimento:** 79% (L3); 84% (L4).

Ligante 2-(4-bromofenil)-1H-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina – L3

Ponto de fusão: > 300°C

Bandas de IR selecionadas (pastilha KBr, cm⁻¹): 3108 (v, -OH); 2927; 3023 - 2858 (v, C-H_{ar} e C-H_{alif}); 1563-1339 (v, C=N e C=C); 1353 (v, C-N); 738 (δ, C-H_{ar}).

Sinais de RMN de ¹H (200 MHz; CDCl₃, δ_H em ppm, J em Hz): 9,02 (d; J = 2,6 Hz; 2H); 8,90 (d; J = 7,3 Hz; 2H); 8,23 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,85 – 7,78 (m; 4H)

Sinais de RMN de ¹³C (50 MHz; DMSO-*d*₆; δ_C em ppm): 150,0; 148,2; 144,0; 132,3; 131,7; 130,0; 129,8; 128,5; 123,6; 123,2; 121,9.

ESI-MS em CH₃CN no modo positivo, m/z: 376.2292 [C₁₉H₁₁BrN₄ + H]⁺

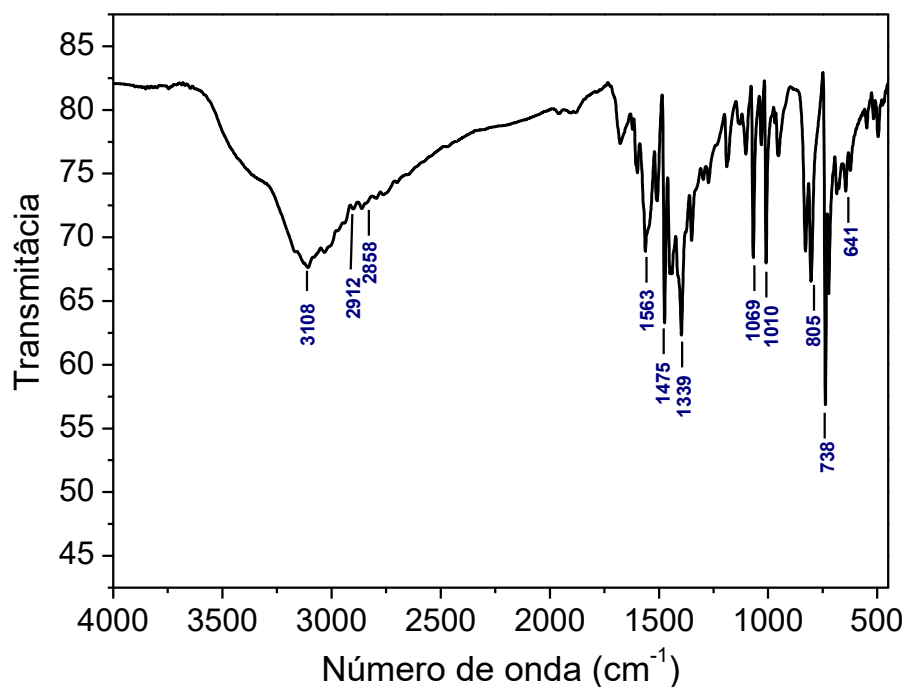
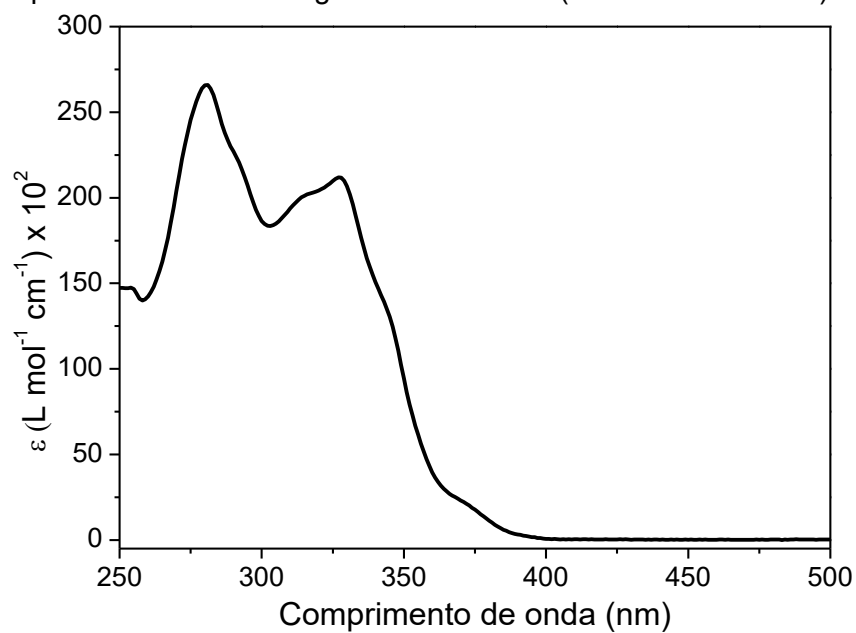
Figura 24 Espectro no infravermelho do ligante **L3**, em pastilha de KBr.Figura 25 Espectro no UV-Vis do ligante **L3** em DMF ($\epsilon \times 10^3 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

Figura 26 Espectro de RMN de ^1H , 200 MHz do ligante **L3**, em $\text{DMSO-}d_6$.

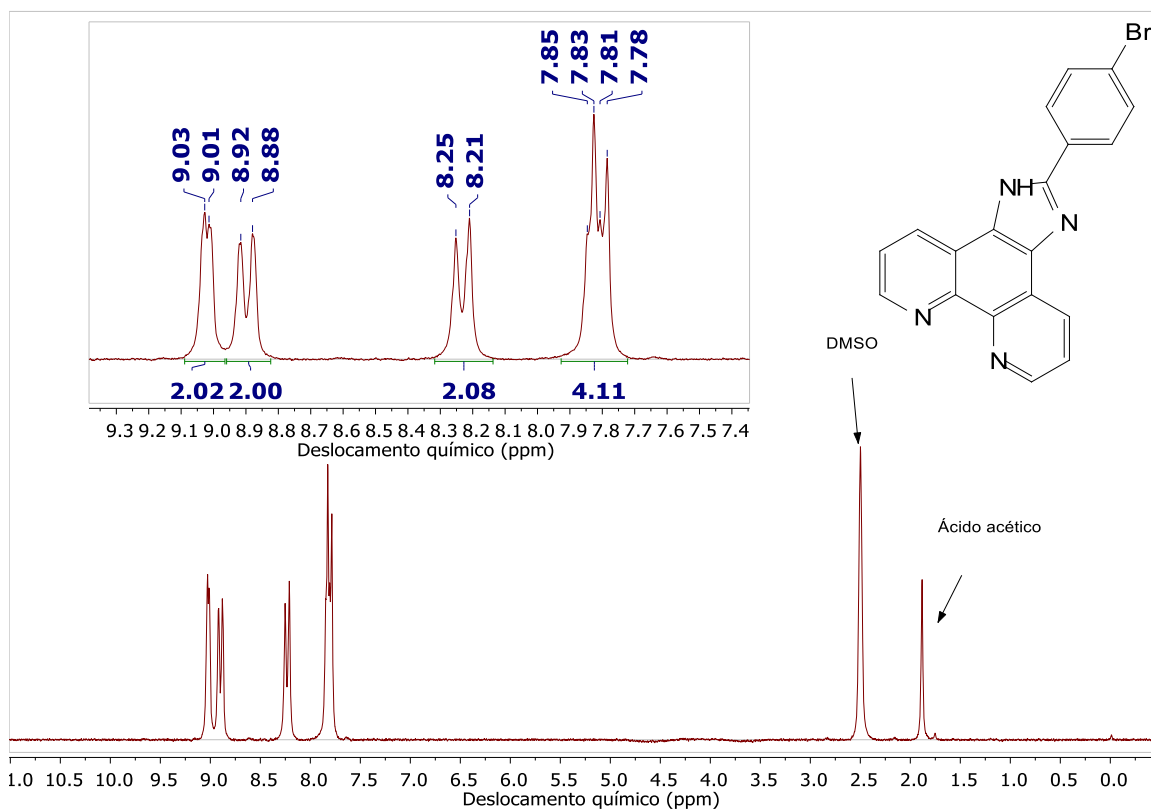
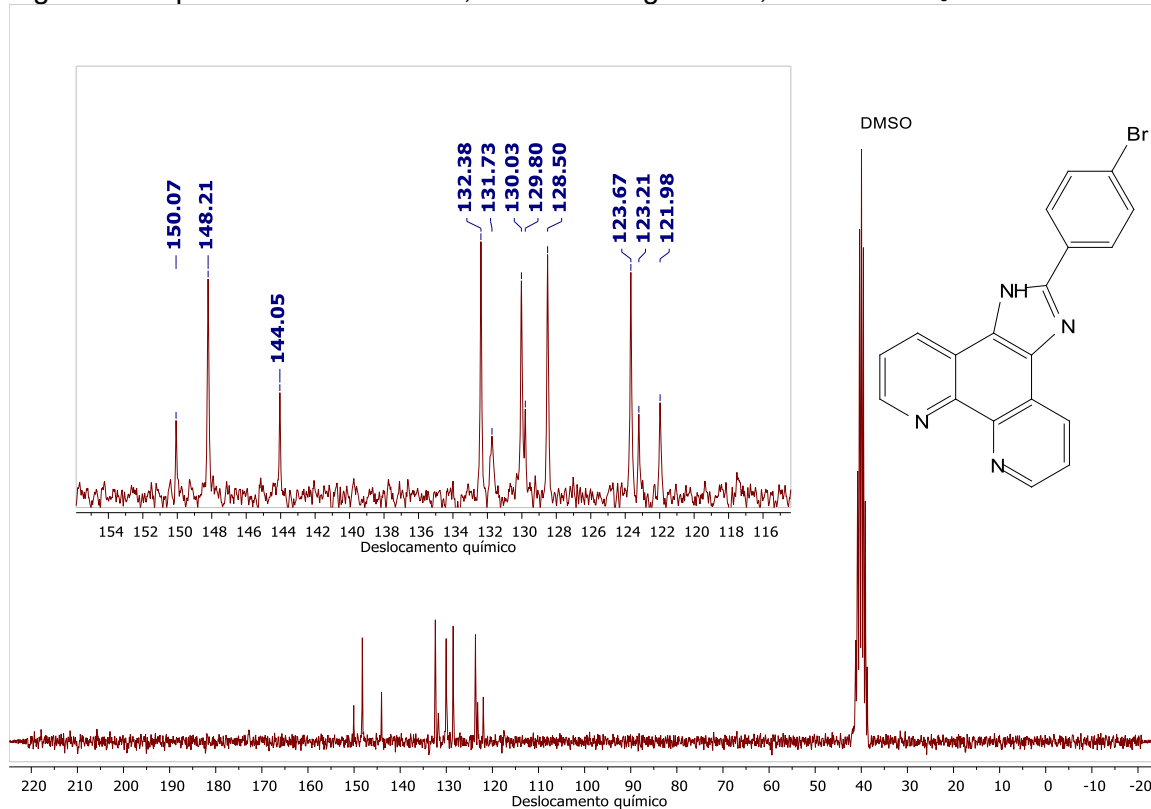


Figura 27 Espectro de RMN de ^{13}C , 50 MHz do ligante **L3**, em $\text{DMSO-}d_6$.



Ligante 2-(p-toluil)-1H-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina – L4

Ponto de fusão: > 300°C

Bandas de IR selecionadas (ATR, cm⁻¹): 3433 (v, -OH); 3069 e 2917 (v, C-H_{ar} e C-H_{aliph}); 2848 (v, C-H_{sp3}); 1608-1411 (v, C=N e C=C); 800 (δ, C-H_{ar}).

Sinais de ¹H NMR – (200 MHz; CDCl₃, δ_H em ppm, J em Hz): 9,02 (d; J = 2,7 Hz; 2H); 8,94 (d; J = 8,1 Hz; 2H); 8,20 (d; J = 8,0 Hz; 2H); 7,82 (dd; J = 8,1; 4,3 Hz; 2H); 7,41 (d; J = 8,1 Hz; 2H); 2,40 (s; 3H).

Sinais de ¹³C NMR – (50 MHz; DMSO-d₆, δ_C em ppm): 150,8; 147,6; 143,5; 139,2; 129,6; 129,5; 127,4; 126,2; 123,2; 121,6; 20,9

ESI-MS em CH₃CN no modo positivo, m/z: 311,3603 [C₂₀H₁₄N₄ + H]⁺

Figura 28 Espectro no infravermelho do ligante L4, em pastilha de KBr.

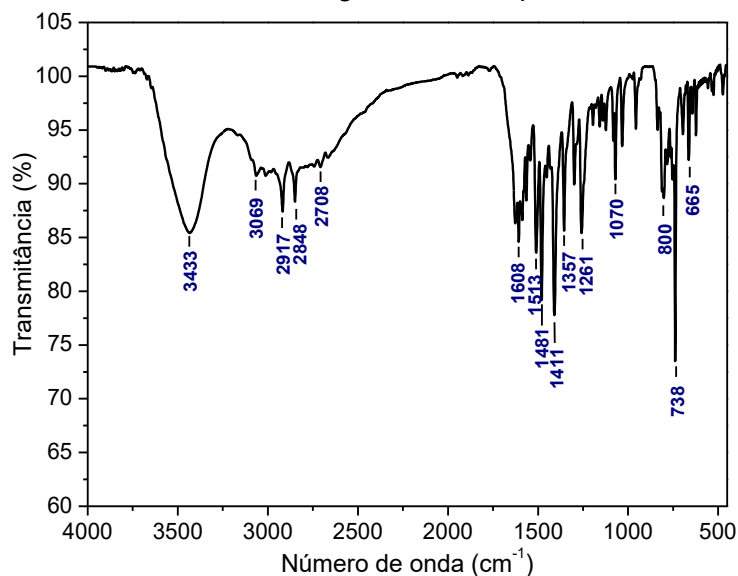


Figura 29 Espectro no UV-Vis do ligante L4 em DMF ($\epsilon \times 10^3$ L mol⁻¹ cm⁻¹).

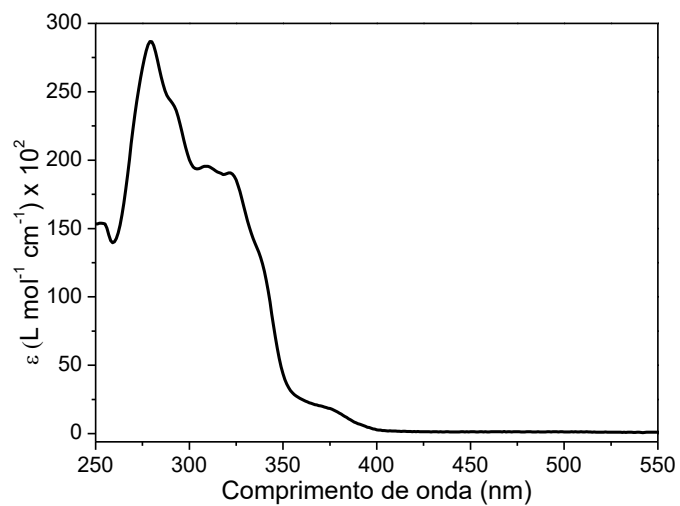


Figura 30 Espectro de RMN de ^1H , 200 MHz do ligante **L4**, em $\text{DMSO-}d_6$.

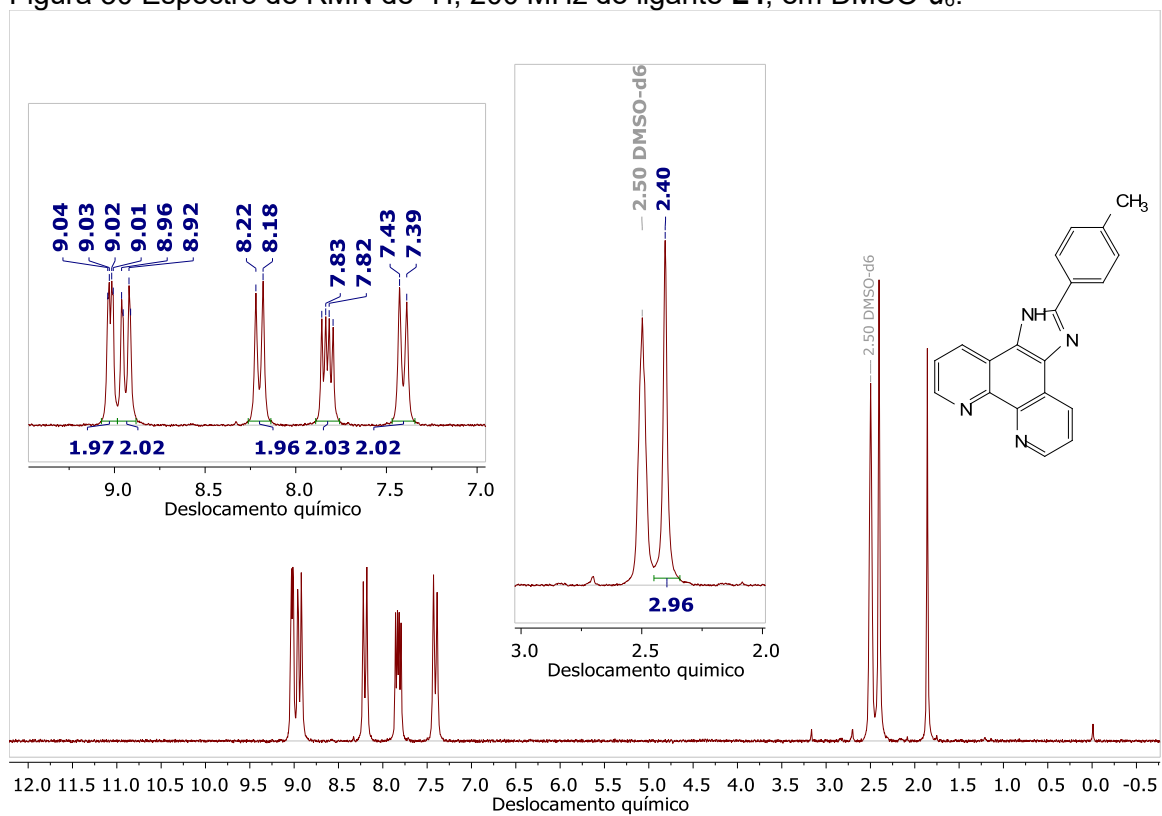
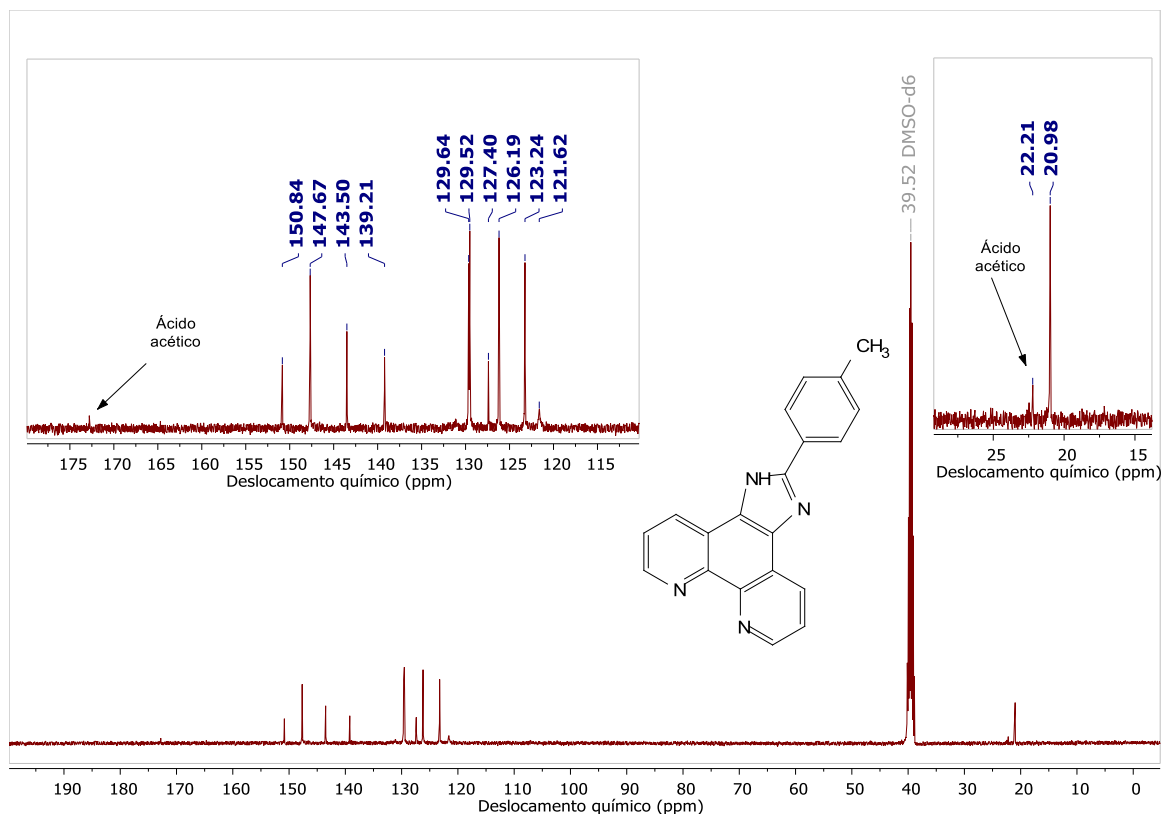


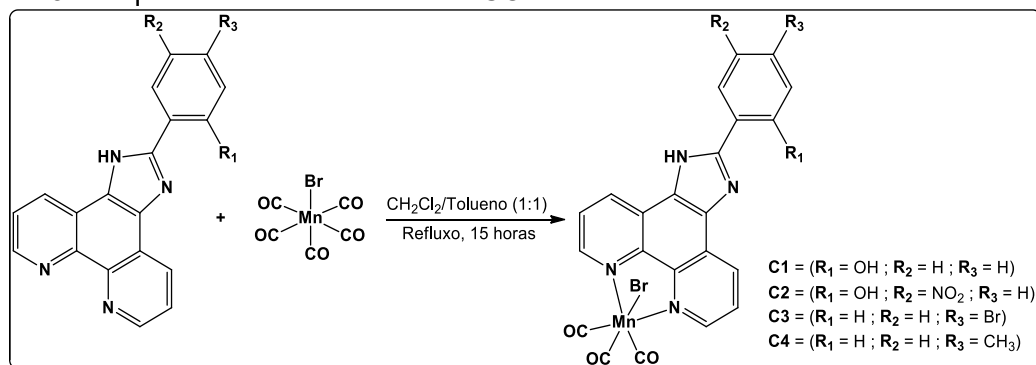
Figura 31 Espectro de RMN de ^{13}C , 50 MHz do ligante **L4**, em $\text{DMSO-}d_6$.



4.4 SÍNTESE DOS COMPOSTOS ORGANOMETÁLICOS

A síntese dos compostos carbonílicos metálicos a partir dos ligantes derivados da phen-diona baseou-se no procedimento experimental já descrito na literatura (GONZALEZ et al., 2012; AMORIM, 2020), seguindo a rota sintética apresentada na Figura 32.

Figura 32 Esquema de síntese dos FotoCORMs.



Fonte: elaborado pelo autor (2022)

Em um frasco de Schlenk coberto com papel alumínio, foram adicionados 15 mL de diclorometano previamente seco e 0,4 mmol de ligante. 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 vácuo do frasco de *Schlenk* foi removido e nele 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 até chegar a temperatura ambiente. Na sequência, o frasco reacional selado com parafilme foi colocado em um banho de areia com aquecimento (40°C), em condição de refluxo brando *overnight*. Após o tempo reacional, a solução resultante foi filtrada e o produto sólido final foi recristalizado em diclorometano e hexano (1:3).

Todo o procedimento experimental foi realizado em ambiente controlado protegido da luz externa. Algumas informações quanto as características dos compostos carbonílicos metálicos sintetizados são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 Informações gerais da síntese dos compostos organometálicos.

Ligante	fotoCORMs	Aspecto/Cor	Rendimento (%)	Massa Molecular (g/mol) ^a
L1	C1	Sólido Bege	71,25	529,942
L2	C2	Sólido Laranja	87,32	574,927
L3	C3	Sólido Laranja	79,87	591,858
L4	C4	Sólido Bege	80,41	527,963

^a Massa molecular teórica, sem considerar os dados do CHN.

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

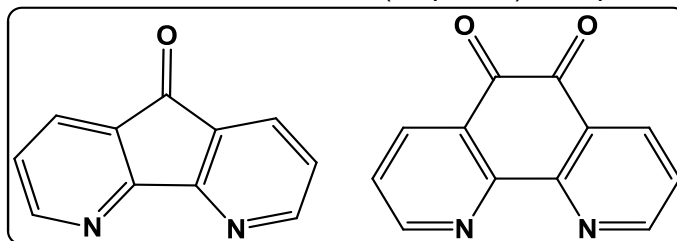
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção serão apresentados os resultados das técnicas realizadas para a caracterização dos ligantes e dos fotoCORMs sintetizados, bem como os resultados referentes aos ensaios de estabilidade dos MCCs e do processo de fotoliberação de CO.

5.1. SÍNTESE E CARATERIZAÇÃO DOS LIGANTES

Para a síntese dos ligantes utilizados neste trabalho foi realizada a reação de oxidação do composto 1,10-fenantrolina obtido comercialmente, para obter o precursor 1,10-fenantrolina-5,6-diona (phen-diona), como apresentado na figura 12. Na etapa final do processo de síntese da phen-diona, deve-se neutralizar o meio ácido com a adição de base (hidróxido de sódio) até pH próximo de 7. Esse procedimento deve ser executado com cuidado, pois quando o meio se torna muito alcalino, com pH maior do que 9, pode ocorrer a formação de subprodutos como a 4,5-diazofluren-9-ona, apresentado na Figura 33 (CALUCCI et al., 2006)

Figura 33 Estruturas da 4,5-diazofluren-9-ona (esquerda) e da phen-diona (direita).



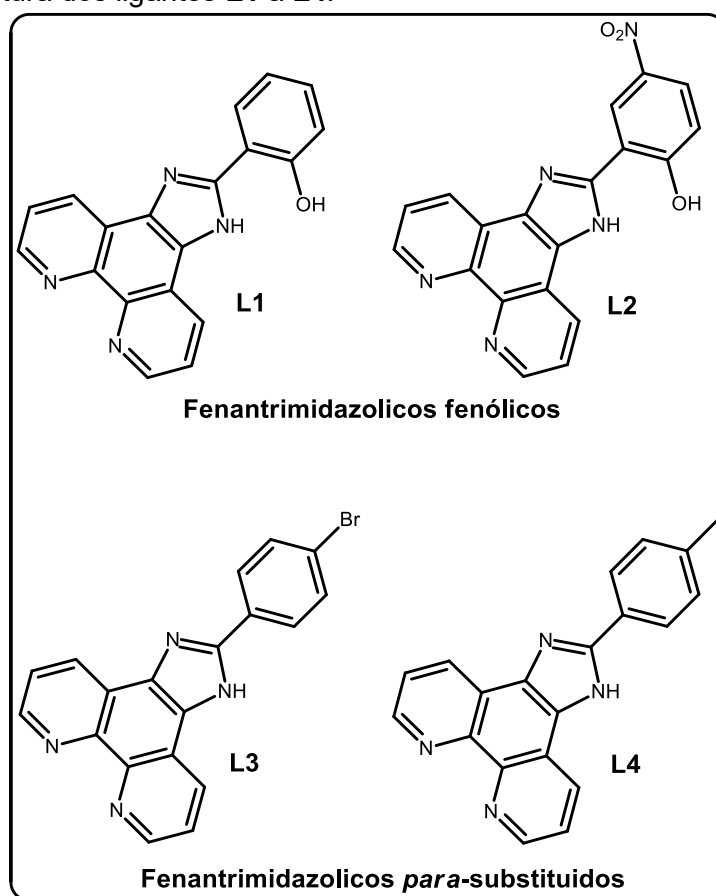
Os ligantes foram obtidos a partir da reação de condensação da α -dicetona (phen-diona) com os respectivos aldeídos benzílicos, na presença de acetato de amônio em solvente ácido acético glacial. Durante o processo de reação é formado inicialmente o intermediário 1,10-fenantrolina-5,6-diiminico, que na sequência sofre uma condensação do tipo aldólica com o benzaldeído presente no meio. No processo final da reação ocorre ainda a troca dos hidrogênios nas posições 1 e 5 no anel imidazólico, resultando na perda de água (CAI et al., 2013).

Para a caracterização dos ligantes foram utilizadas como técnicas físico-químicas: a espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV),

espectroscopia na região do UV-Vis, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , eletroquímica (voltametria cíclica – CV e/ou voltametria de onda quadrada – OQ), espectrometria de massas ESI-MS. As amostras dos ligantes foram previamente secas a pressão reduzida e armazenadas em um dessecador.

Os ligantes bidentados sintetizados, estão ilustrados na Figura 34, e já foram reportados na literatura (BAI et al., 2018; CAI et al., 2013; DE et al., 2021; ROZHKOVA et al., 2020; TANG et al., 2014; XU et al., 2004). Esta classe de ligantes heteroaromáticos, apresentam grande quantidade de ligações duplas conjugadas em toda sua estrutura, que lhes garante um forte caráter π , tal como é requerido para que se obtenha bandas de MLCT deslocadas para a região do visível nos complexos sintetizados (CHAKRABORTY; CARRINGTON; MASCHARAK, 2014).

Figura 34 Estrutura dos ligantes L1 a L4.

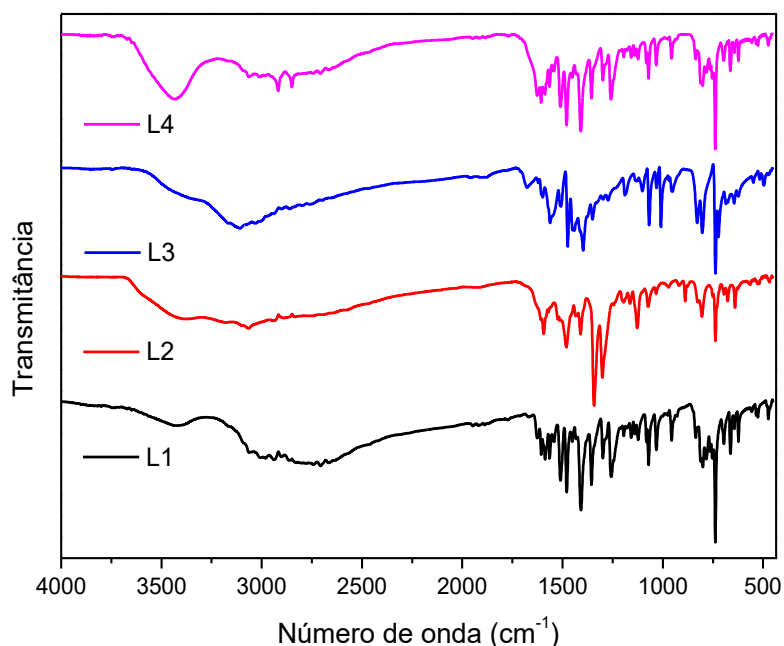


Fonte: elaborado pelo autor (2023)

5.1.1 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho – IV

Os espectros gerados na região do IV fornecem informações importantes para elucidar a estrutura de várias moléculas, através dos padrões dos movimentos vibracionais das ligações. Estes movimentos que são chamados de modos de estiramento e deformações no plano e fora do plano, são característicos para cada tipo de ligação (C-H, N-H, O-H, C=C entre outras), e são observados dentro de uma faixa específica de número de onda no espectro, possibilitando assim a identificação dos grupos funcionais presentes na molécula sintetizada (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005, p 72 - 108). Os espectros na região do infravermelho dos ligantes foram obtidos em pastilha de KBr, e são apresentados em forma de comparação na Figura 35. Os espectros individuais de cada um dos ligantes serão apresentados no Apêndice C.

Figura 35 Comparação entre os espectros no IV dos ligantes obtidos em pastilhas de KBr.

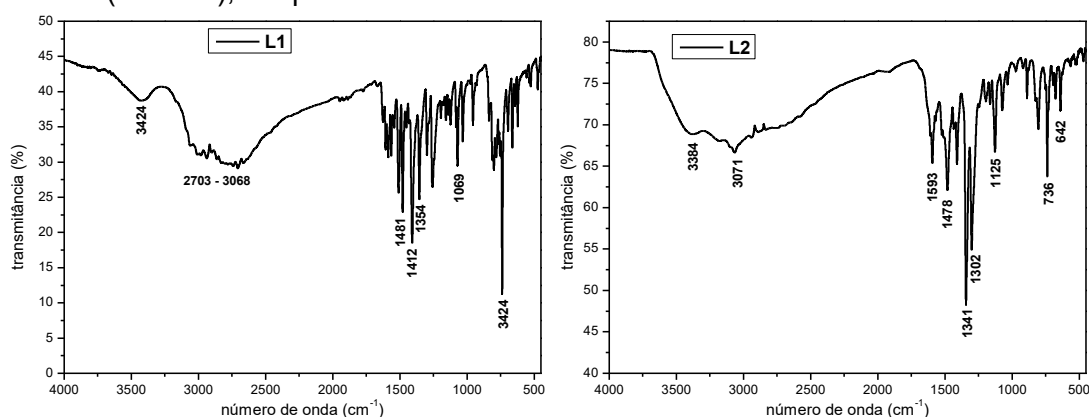


Por conta da similaridade estrutural, tanto para os ligantes fenantrimidazólicos fenólicos (**L1** e **L2**) como também nos ligantes *para*-substituídos (**L3** e **L4**), é possível notar semelhanças nas informações exibidas no perfil dos espectros na região do IV. A ausência de bandas de absorção intensas de carbonilas (C=O) na faixa de 1800 a 1650 cm^{-1} indica que os

aldeídos utilizados como materiais de partida durante as sínteses foram completamente consumidos na reação.

Pode-se observar nos espectros dos ligantes fenantrimidazólicos fenólicos (**L1** e **L2**) apresentados na Figura 36. A presença de uma banda alargada na região de maior número de onda, acima de 3300 cm^{-1} pode ser atribuída aos estiramentos das ligações $(\text{O-H})_{\text{fenol}}$. A presença de duas bandas em $1423 - 1597\text{ cm}^{-1}$ pode ser atribuída aos estiramentos simétricos e assimétricos do NO_2 .

Figura 36 Espectros vibracionais na região do IV para os ligantes fenantrimidazólicos fenólicos (**L1** e **L2**), em pastilha de KBr.



Já para os ligantes fenantrimidazólicos *para*-substituídos (**L3** e **L4**), nota-se pelo perfil dos espectros mostrados na Figura 37, a ocorrência de uma banda alargada na região acima de 3200 cm^{-1} , que pode ser atribuída aos estiramentos das ligações (O-H) de moléculas de água (SHAIK; AHMED, 2014; SILVERSTEIN *et al*, 2014, p 72 - 108)

Não foi possível fazer as atribuições dos estiramentos ν (N-H) para os quatro ligantes **L1**, **L2**, **L3** e **L4** devido à sobreposição que existe com outras vibrações de estiramento ν ($-\text{OH}$ e C-H) do anel aromático na faixa de $3100 - 3300\text{ cm}^{-1}$. A atribuição do número de onda das principais bandas no espectro vibracional na região do IV, para os quatro ligantes (**L1**, **L2**, **L3** e **L4**) são apresentadas na Tabela 2, e foram comparados com os dados já descritos na literatura. (BAI *et al.*, 2018; DE *et al.*, 2021; ROZHKOVA *et al.*, 2020; TANG *et al.*, 2014).

Figura 37 Espectros vibracionais na região do IV para os ligantes fenantrimidazólicos para-substituídos (**L3** e **L4**), em pastilha de KBr.

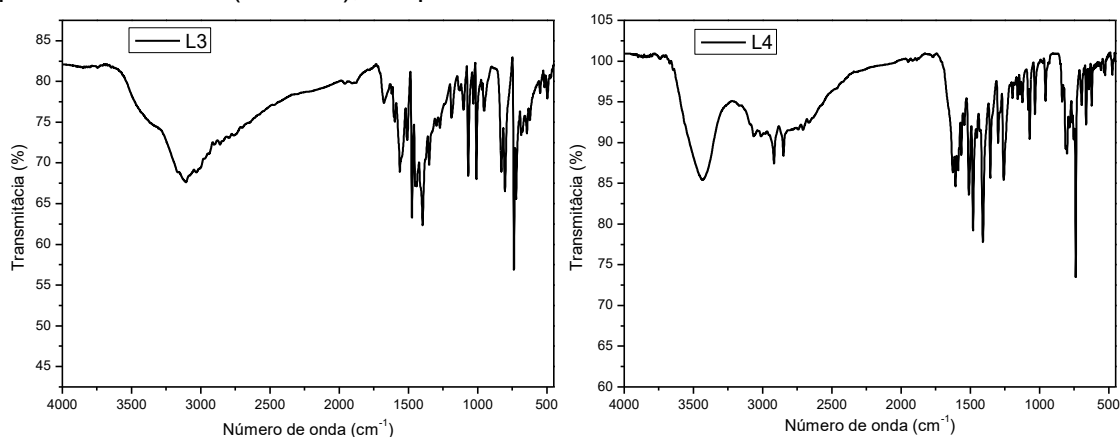


Tabela 2 Principais atribuições das bandas presentes nos ligantes fenantrimidazólicos.

Atribuições	L1	L2	L3	L4
	Número de onda (cm ⁻¹)			
ν (O – H)	3427	3435	–	3434 ^a
ν (N – H)	–	–	–	–
ν (C – H _{ar})	2710-3056	2917-3084	2912-3108	2848-2922
ν (C – H _{alif})	–	–	–	–
ν (C – N)	1254	1128	1069	1261
ν (–NO ₂)	–	1413-1597	–	–
ν (C = C e C = N)	1483	1478	1475-1563	1411-1481
ν (C – O)	1254	1223	–	–
ν (C – Br)	–	–	646	–
δ (C – H)	740	739	738	740
Literatura	DE et al., 2021	DE et al., 2021	DE et al., 2021	(BAI et al., 2018)

^a ν (O-H) água

Fonte: elaborado pelo autor (2023)

5.1.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear – RMN

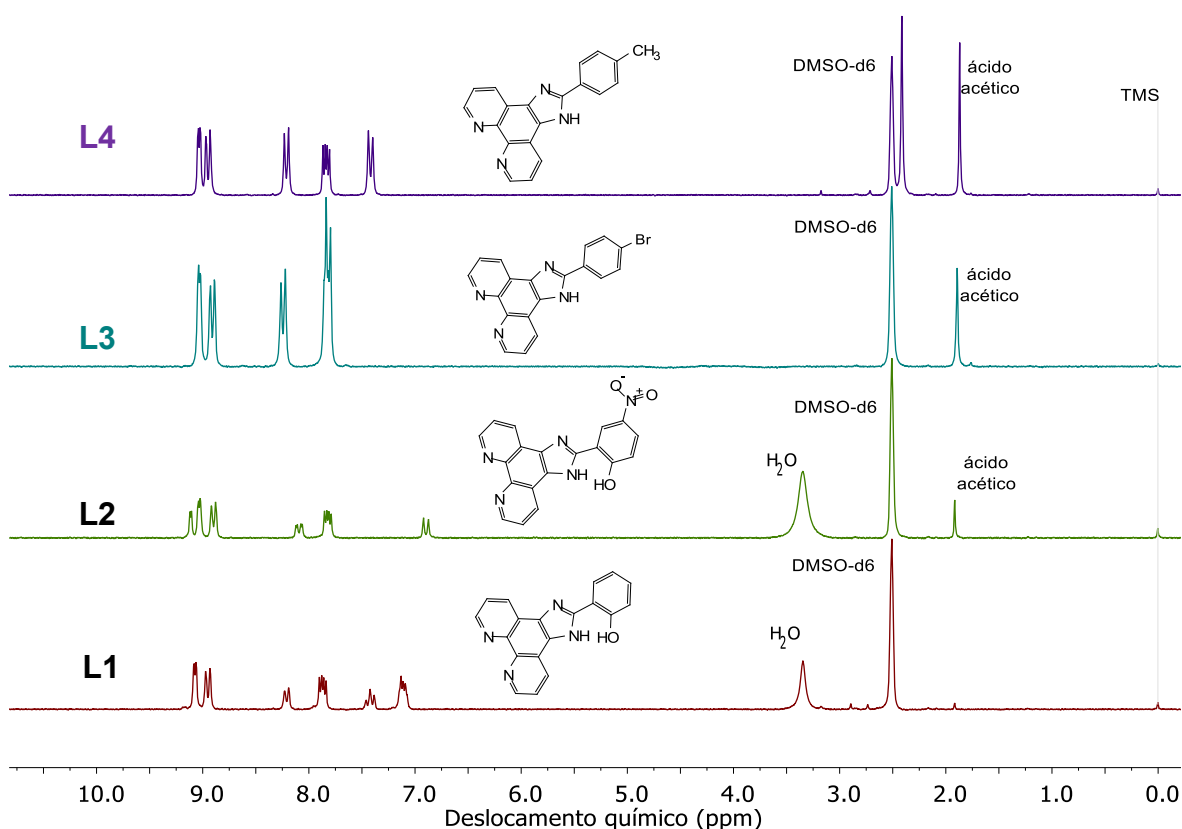
A ressonância magnética nuclear é utilizada para medir a frequência resultante do pulso de energia aplicada ao núcleo dos átomos (prótons de

hidrogênio, átomo de carbono) dentro de um determinado ambiente químico da molécula. Devido o valor da frequência de ressonância ser diferente para cada próton, o RMN fornece informações sobre o tipo de ligações e o tipo de átomos adjacentes ao próton, o que permite a partir dos dados de frequência obtidos propor ou confirmar a estrutura da molécula em investigação (JACOBSEN, 2017, p 14-150; PAVIA, 2009, p 101-153). Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , obtidos para os ligantes, também permitem inferir sobre a pureza dos materiais sintetizados. Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C individuais de cada um dos ligantes são apresentados no Apêndice B.

Tal como esperado para os quatro ligantes fenantrimidazólicos benzílicos substituídos, devido ao caráter conjugado predominante na estrutura da molécula dos ligantes, os espectros de RMN de ^1H dos quatro ligantes **L1 – L4** apresentam sinais na região de maior deslocamento químico 6,8 – 9,1 ppm característica para os hidrogênios de anéis aromáticos. Os espectros de RMN de ^1H (200 MHz) dos ligantes são exibidos na Figura 38, e foram obtidos em solvente dimetil sulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$), tendo como referência o padrão TMS.

A partir dos espectros ampliados é possível observar que os valores de deslocamento químico dos hidrogênios para cada um dos ligantes variam bastante com o caráter eletrônico dos substituintes ligados ao anel benzênico, aumentando ou diminuindo a densidade eletrônica no ambiente químico dos carbonos hidrogenados vizinhos. Desse modo, para melhor observar esses efeitos gerados nos núcleos dos prótons, os espectros dos ligantes e do precursor phen-diona foram plotados em conjunto, e são exibidos nas Figuras 39 e 40, onde estão ampliadas as regiões de 6,5 – 9,5 ppm dos espectros de ^1H RMN de ^1H com os sinais de prótons aromáticos.

Figura 38 Espectros de RMN de ^1H dos ligantes em $\text{DMSO-}d_6$ (200 MHz).



Nota-se, que para os ligantes fenantrimidazólicos fenólicos, os sinais de ^1H apresentam leves deslocamentos para campos mais baixos e com maiores desdobramentos, devido o menor efeito de blindagem eletrônica sobre os núcleos dos hidrogénios, indicando uma maior deslocalização dos elétrons, principalmente para o ligante **L2** que tem o grupo NO_2 retirando densidade eletrônica do anel aromático pela interação de ressonância.

O efeito oposto é observado para os ligantes fenantrimidazólicos *para*-substituídos **L3** e **L4**, que apresentam uma estrutura quase simétrica e possuem substituintes que provocam efeito indutivo no anel aromático produzindo sinais menos deslocados e com poucos desdobramentos (PAVIA, 2009, p 101 – 152; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005, p127 - 173).

Figura 39 Ampliação da região com os sinais de hidrogênios aromáticos dos espectros de RMN de ^1H dos ligantes.

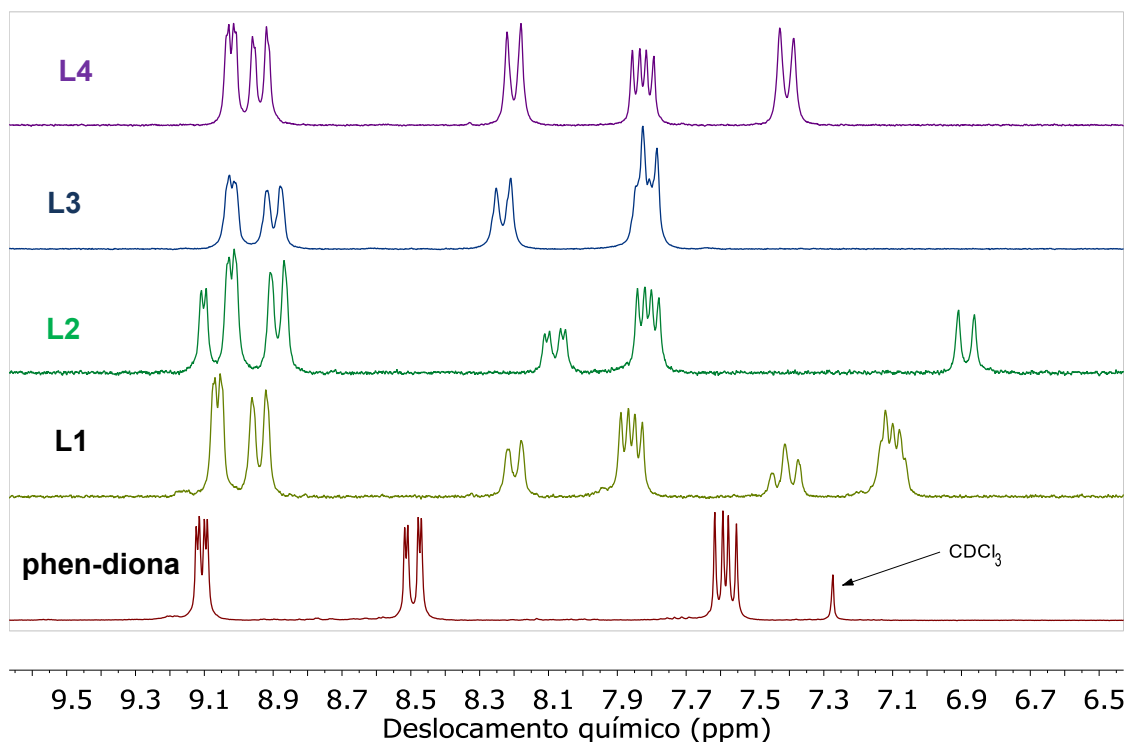
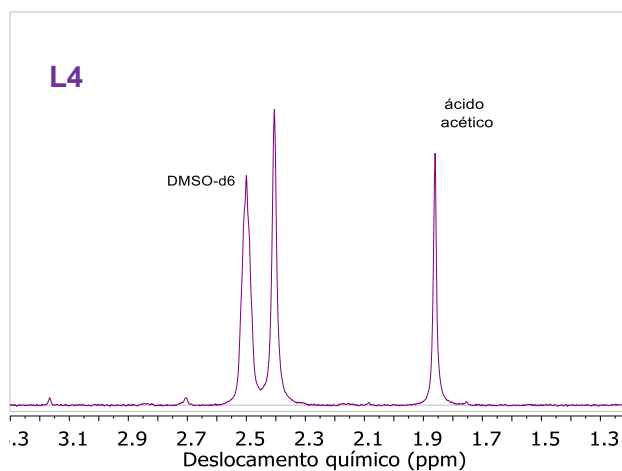


Figura 40 Ampliação do espectro da região de hidrogênios alifáticos para o ligante **L4**.



Nos espectros de RMN de ^1H dos ligantes **L1**, **L3** e **L4**, é possível observar a ocorrência de um sinal dupletos com deslocamento químico de 9,06 ($J = 2,9 \text{ Hz}$) – 9,02 ($J = 2,6 \text{ Hz}$) – 9,02 ($J = 2,7 \text{ Hz}$), que integra para 2 hidrogênios, e que pode ser atribuído aos hidrogênios mais desblindados do carbono ligado ao nitrogênio no anel piridínico. Por outro lado, para o ligante **L2**, os sinais dupletos em 9,1 ppm que integram para 1 H ($J = 2,7 \text{ Hz}$) podem ser atribuídos ao hidrogênio do carbono benzílico na posição *orto* ao grupo nitro e ao anel

imidazólico, que é mais desblindado devido a grande contribuição do grupo NO_2 no efeito de ressonância do anel. Devido a esse comportamento, o sinal duplete em deslocamento químico de 9,02 ppm que integra para 2 hidrogênios ($J = 2,9$ Hz) pode ser atribuídos aos hidrogênios do carbono ligados ao nitrogênio do anel piridínico (H-C=N) no ligante **L2** (PAVIA, 2009, p 101 – 152; REDDY et al., 2009; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005, p127 - 173).

Quanto aos espectros de RMN de ^{13}C (50 Hz), o número de sinais e o deslocamento químico dos carbonos permitiram confirmar a formação dos ligantes e inferir sobre as influências dos substituintes no aumento do efeito de desblindagem eletrônica no campo nuclear dos carbonos aromáticos. Todos os ligantes (**L1** – **L4**) exibiram sinais na região de maior deslocamento químico 120 – 159 cm^{-1} como esperado para os carbonos em anéis aromáticos, que sofrem o efeito anisotrópico provocado pela corrente de elétrons no sistema π conjugado no anel aromático (PAVIA, 2009, p 101 – 152).

Para os ligantes fenantrimidazólicos fenólicos (**L1** e **L2**) observa-se a ocorrência de um pico em 157,6 e 169,1 cm^{-1} que pode ser atribuído aos carbonos ligados a hidroxila (–OH) nos ligantes **L1** e **L2** respectivamente, e os picos com deslocamento químico de 151 e 150,9 cm^{-1} que são atribuídos ao carbono ligados ao nitrogênio da piridina (REDDY et al., 2009).

Os valores de deslocamento químico (δ) para os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , as constantes de acoplamento (J) e o número de átomos de hidrogênio estão sumarizados na Tabela 3 e são compatíveis com os resultados apresentados na literatura (BAI et al., 2018; CAI et al., 2013; DE et al., 2021; ROZHKOVA et al., 2020; XU et al., 2004).

Tabela 3 Atribuição dos principais sinais de RMN de ^1H (200 MHz), (δ) em ppm e (J) em Hertz, e de ^{13}C (50 MHz), para os ligantes em $\text{DMSO}-d_6$.

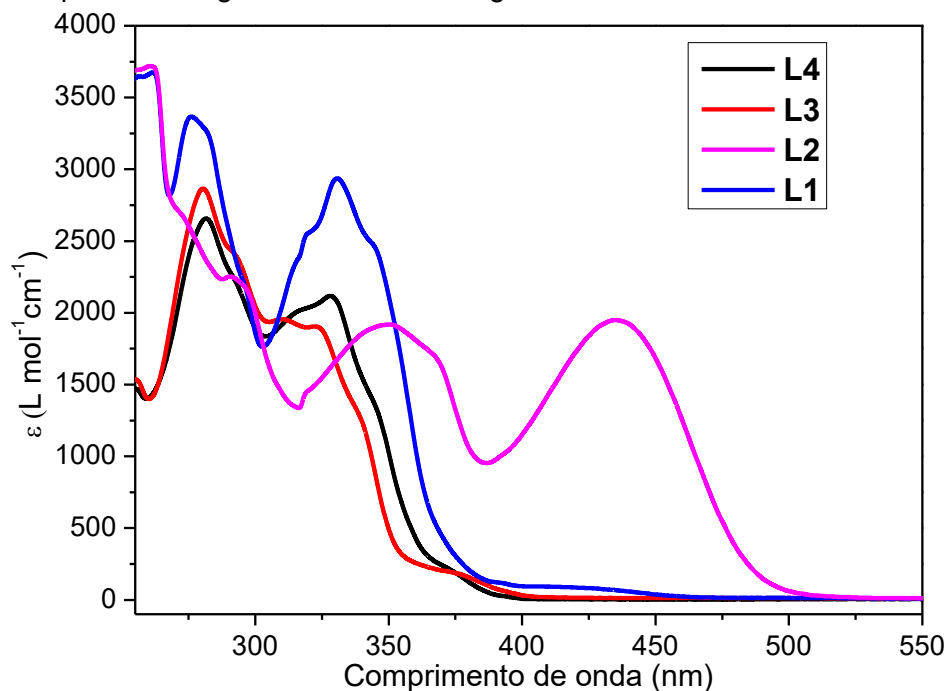
Atribuições	δ (ppm) e J (Hz)		RMN de ^{13}C	Literatura
	$\text{CH}_{(\text{ar})}$	$\text{CH}_{(\text{alif})}$	δ (ppm)	
L1	9,06 (d, $J = 2,9$; 2H) 8,94 (d, $J = 8,1$; 2H) 8,20 (d, $J = 8,0$; 1H) 7,86 (dd, $J = 8,1 - 4,3$; 2H) 7,37 – 7,45 (m, 1H) 7,06 – 7,12 (m, 2H)	–	157,6; 151,0; 148,6; 144,1; 131,8; 131,5; 130,2; 126,4; 123,8; 119,6; 117,7; 113,3	CAI et al., 2013
L2	9,10 (d, $J = 2,7$; 1H) 9,02 (d, $J = 2,9$; 2H) 8,89 (d, $J = 8,0$; 2H) 8,08 (dd, $J = 9,2 - 2,8$; 1H) 7,81 (m, 2H) 6,88 (d, $J = 9,2$ Hz; 1H)	–	172,4; 169,1; 150,9; 148,2; 143,9; 136,1; 130,1; 129,9; 126,7; 123,7; 121,5; 119,8; 114,8	
L3	9,02 (d, $J = 2,6$; 2H) 8,90 (d, $J = 7,3$; 2H) 8,23 (d, $J = 8,4$; 2H) 7,82 (m, 4H)	–	150,0; 148,2; 144,0; 132,3; 131,7; 130,0; 129,8; 128,5; 123,6; 123,2; 121,9	
L4	9,02 (d, $J = 2,7$; 2H) 8,94 (d, $J = 8,1$; 2H) 8,20 (d, $J = 8,0$; 2H) 7,82 (m, 2H) 7,41 (d, $J = 8,1$; 2H)	2.40 (s, 3H)	150,8; 147,6; 143,5; 139,2; 129,6; 129,5; 127,4; 126,2; 123,2; 121,6; 20,9	BAI et al., 2018

5.1.3 Espectroscopia na Região do Ultravioleta e visível – UV-Vis

As transições dos elétrons entre os estados fundamental e excitados dos átomos ou moléculas que resulta da absorção de radiação eletromagnética em um determinado comprimento de onda são investigados pela espectroscopia eletrônica com aplicação rigorosa da Lei de *Beer-Lambert*. O comportamento eletrônico dos quatro ligantes sintetizados **L1–L4** foi investigado em solução de DMF espectroscópico, a temperatura ambiente, e são apresentados na Figura

38 com os espectros de absorção eletrônica plotados em conjunto para comparação.

Figura 41 Espectro na região do UV-Vis dos ligantes **L1**, **L2**, **L3** e **L4**; em DMF.



Os perfis espectrais dos ligantes fenantrimidazólicos benzílicos apresentam similaridades quanto ao número de bandas e a região em que ocorrem os valores máximos de absorção, tendo sido estes na faixa de 260 – 300 nm e 310 – 360 nm, com exceção do ligante **L2** que exibe duas bandas intensas com máximos de absorção na faixa de 320 – 380 nm e 400 – 475 nm. Estas bandas eletrônicas observadas podem ser atribuídas as transições de transferência de carga $\pi^* \leftarrow n$ e $p\pi^* \leftarrow p\pi$ das porções fenol, fenantrolina e imidazol (AMORIM, 2020; DE et al., 2021).

Observando o perfil espectral do ligante **L2**, nota-se que a ocorrência de uma banda de absorção alargada e com grande intensidade na região de ultravioleta próximo, entre 400 – 475 nm, pode estar relacionada ao fato do anel *para*-nitrofenólico ser um cromóforo aceptor-doador, em que o oxigênio fenólico atua como grupo doador de elétrons, e o grupo nitro (NO_2) atuando como receptor de elétrons no anel. O grupo NO_2 que é forte retirador de elétrons está ligado em posição *para* no anel fenólico, e pelo efeito ressonante a presença do grupo NO_2 aumenta a deslocalização dos elétrons no orbital molecular π^* do anel

fenólico e provoca os efeitos hipercrômico observado, quando se compara o ligante **L2** ao ligante **L1** (TETTEH *et al.*, 2018; WANKO *et al.*, 2012).

Na Tabela 4 estão sumarizados os valores de comprimento de onda máximo (λ_{\max}); coeficiente de absorção (ϵ); e as principais atribuições das transições eletrônicas atribuídas aos ligantes **L1 – L4**, em solução de DMF espectroscópico.

Tabela 4 Atribuição das transições eletrônicas e os respectivos coeficientes de absorção.

Ligante	λ_{\max} (nm)	Transição eletrônica	ϵ (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)
L1	276; 331; 408	$\rho\pi^* \leftarrow \rho\pi$ $\pi^* \leftarrow n$	3369; 2938; 92
L2	290; 350; 435	$\rho\pi^* \leftarrow \rho\pi$ $\pi^* \leftarrow n$	2254; 1918; 1949
L3	282; 328	$\rho\pi^* \leftarrow \rho\pi$	2658; 2119
L4	280; 310; 322	$\rho\pi^* \leftarrow \rho\pi$	2867; 1955; 1906

5.1.4 Estudos de Eletroquímica

Um dos parâmetros avaliados nos estudos eletroquímicos é a reversibilidade dos processos eletroquímicos, sendo que os mesmos podem ser caracterizados por reversíveis, *quasi*-reversíveis e irreversíveis (ELGRISHI *et al.*, 2018). Para que um processo em que existe apenas a transferência de 1e⁻ seja considerado reversível o módulo da diferença entre os potenciais de pico catódico e anódico ($\Delta E_p = |E_{pc} - E_{pa}|$) deve ser de 0,59 V, e a razão entre a corrente máxima de pico catódico e de pico anódico (i_{pc} e i_{pa}) em qualquer velocidade de varredura deve ser aproximadamente igual a 1.

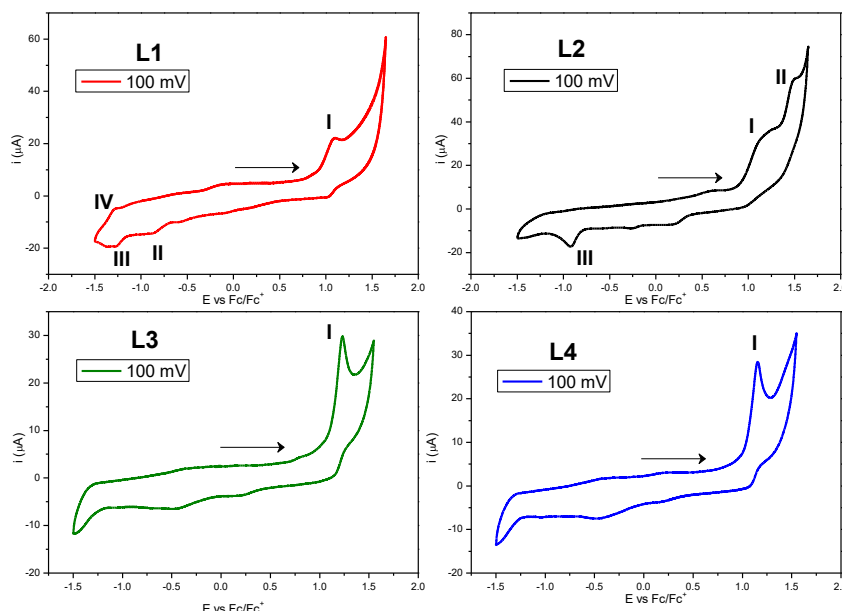
Para o caso de processos eletroquímicos *quasi*-reversíveis os valores do módulo ΔE_p variam com a mudança da velocidade de varredura de potenciais, e os potenciais de pico aumentam com o aumento da velocidade de varredura. Já para um sistema eletroquímico irreversível os potenciais são

deslocados para regiões catódicas ou anódicas durante as varreduras em diferentes velocidades, não sendo observado a onda de retorno.

A propriedade eletroquímica dos quatro ligantes **L1–L4** foi investigada em solvente DMF espectroscópico, pela técnica de voltametria cíclica e/ou voltametria de onda quadrada, sob atmosfera de argônio. Os potenciais redox (potencial de pico catódico = E_{pc} ; e potencial de pico anódico = E_{pa}) foram referenciados ao padrão interno ferroceno/ferrocínio (Fc/Fc^+) (GAGNE; KOVAL; LISENSKY, 1980).

O ensaio de voltametria cíclica dos ligantes **L1–L4** foram utilizados os potenciais de varredura no sentido anódico na escala de -1.5 a 1.65 V, e foram realizadas também varreduras no sentido catódico para os ligantes fenantrimidazólicos fenólicos, que não demonstraram mudanças no perfil dos voltamogramas quanto ao comportamento dos processos redox. Os voltamogramas cíclicos são exibidos na Figura 42, enquanto a Tabela 5 contém os valores de potenciais de redução (E_{pc}) e de oxidação (E_{pa}).

Figura 42 Voltamogramas cíclicos para os ligantes em DMF; [ligantes] = $1,0 \times 10^{-3}$ mol L^{-1} , [TBAPF₆] = $1,0 \times 10^{-1}$ mol L^{-1} ; velocidade de varredura: 100 mV/s; eletrodo de trabalho: carbono vítreo, eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/Ag⁺.



Os processos exibidos nos voltamogramas cíclicos dos ligantes **L1–L4**, mostram que a medida em que a velocidade de varredura no sentido anódico foi

aumentada houve a formação de novas ondas, e a sobreposição dos processos durante os ciclos de varredura. É possível observar ainda que o perfil dos voltamogramas cíclicos dos ligantes **L1–L4** apresentaram um aumento da resposta da corrente elétrica e um leve deslocamento anódico na medida em que a velocidade de varredura foi sendo aumentada. Estes comportamentos foram verificados também quando a varredura de potencial foi realizada no sentido catódico.

Para os ligantes **L1** e **L2** contendo o anel fenólico são observados nos voltamogramas cíclicos processos oxidativos (E_{pa}) *quasi-reversíveis*, em +1,098 V, +1,194 V, +1,495 V respectivamente, que podem estar relacionados a formação de cátions fenoxônio. A formação do cátion fenoxônio resulta da oxidação de um segundo elétron pelo radical fenoxil e do próton da hidroxila obtidos inicialmente no processo de oxidação do anel fenólico, que geralmente exibem uma única onda nos voltamogramas devido à alta velocidade com que ocorrem as múltiplas etapas de perda de dois elétrons e de um próton, quando realizados em solventes orgânicos apróticos (TESSENSOHN; HIRAO; WEBSTER, 2013). Os valores dos potenciais E_{pa} no ligante **L2** se tornam mais positivo quando comparado ao ligante **L1**, devido a habilidade retirador de elétrons do substituinte NO_2 na posição *para* à hidroxila.

Tabela 5 Atribuição dos potenciais (V) dos processos redox na voltametria cíclica dos ligantes **L1 – L2**, em DMF, vs. Fc/Fc^+ .

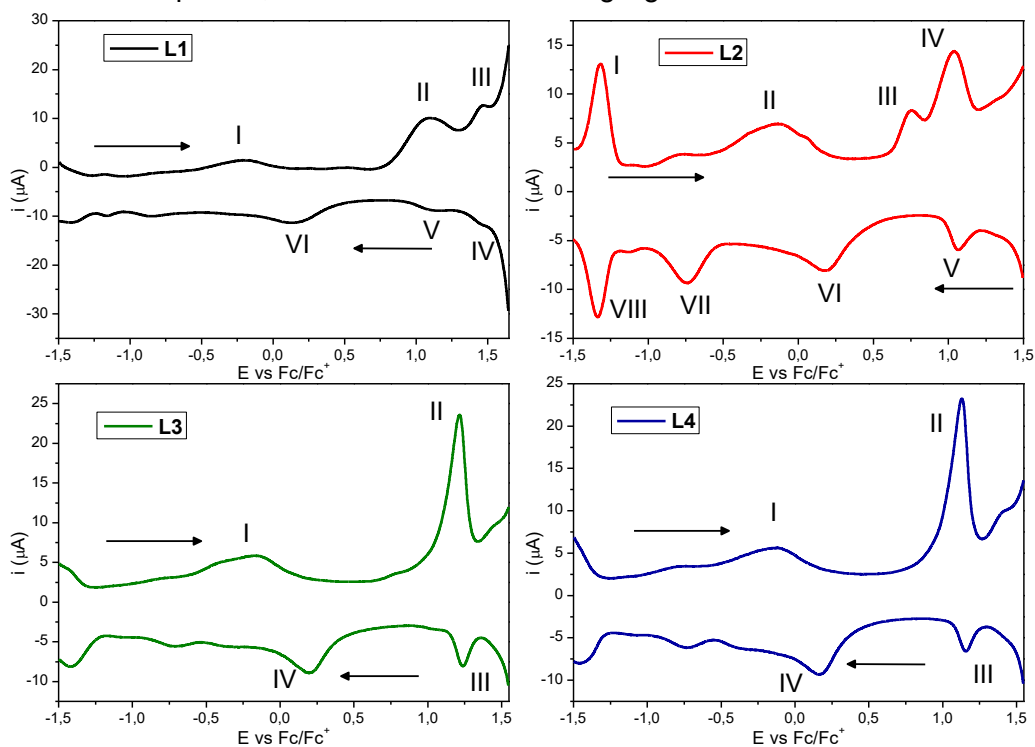
Ligantes	E_{pa} (V vs Fc^+/Fc)	E_{pc} (V vs Fc^+/Fc)	$E_{1/2}$	ΔE_p	i_{pc}/i_{pa}
L1	+ 1,098 (I)	- 0,881 (II)	(IV) (III)	(IV) (III)	(IV) (III)
	-1,256 (IV)	-1,394 (III)	-1,325	0,138	7,770
L2	+ 1,194 (I)	- 0,922 (III)	–	–	–
	+ 1,495 (II)				
L3	+ 1,151 (I)	–	–	–	–
L4	+ 1,232 (I)	–	–	–	–

Os ligantes **L3** e **L4**, apresentam perfil eletroquímico com processos oxidativos irreversíveis semelhantes, em valores de potenciais anódicos (E_{pa}) 1,151 V e 1,232 V respectivamente, sendo que estes processos oxidativos podem estar relacionados a formação de cátion radical fenil (DICHARANTE; PROTTI; FAGNONI, 2017; RAJEBHOSALE et al., 2017).

Para a voltametria de onda quadrada que é uma técnica eletroquímica muito mais sensível e rápida para obtenção de informações qualitativas em diferentes condições dos processos eletroquímicos, que não necessita da realização de múltiplos ciclos (SKOOG et al., 2014, p. 652–653). Desse modo, os voltamogramas de onda quadrada dos ligantes **L1–L4** foram obtidos em solvente DMF espectroscópico, com velocidade de pulso de 25 mV, e frequência = 15 Hz, e são exibidos na

Figura 43.

Figura 43 Voltamogramas de onda quadrada para os ligantes **L1 – L4** em DMF; [ligante] $\approx 1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹, [TBAPF6] = 0,1 mol L⁻¹; eletrodo de trabalho: carbono vítreo, eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/Ag⁺.



Pelo perfil eletroquímico apresentado nos voltamogramas dos ligantes, observa-se o surgimento de processos E_{pa} e E_{pc} *quasi-reversíveis* para os ligantes **L2**, **L3** e **L4**. Os potenciais redox e os valores de $E_{1/2}$ dos ligantes estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 Atribuição dos potenciais (V) dos processos redox na voltametria de onda quadrada dos ligantes **L1 – L4**, em DMF, vs. Fc/Fc⁺.

Ligantes	E _{pa} (V vs Fc ⁺ /Fc)	E _{pc} (V vs Fc ⁺ /Fc)	E _{1/2}	ΔE _p	i _{pc} /i _{pa}
L1	-0,216 (I)	0,126 (IV)	-0,045	0,342	-7,696
	1,468 (II)	1,130 (V)	1,299	-0,338	-0,871
	1,108 (III)				
L2	-1,316 (I)	-1,336 (VI)	-1,326	-0,02	-0,978
	-0,748 (II)	-0,744 (VII)	-0,746	0,004	-2,447
	-0,14 (III)	0,180 (VIII)	0,020	0,320	-1,151
	0,756 (IV)	1,067 (IX)	1,0535	0,027	-0,413
	1,040 (V)				
L3	1,216 (I)	1,238 (III)	1,227	0,022	-0,341
	-0,152 (II)	0,186 (IV)	0,017	0,338	-1,527
		-1,418 (V)			
L4	-0,812 (I)	-0,742 (IV)	-0,777	0,07	-1,825
	-0,144 (II)	0,166 (V)	0,011	0,31	-1,669
	1,132 (III)	1,158 (VI)	1,145	0,026	-0,283

$E_{1/2} = (E_{pc} + E_{pa})/2$; $\Delta E_p = (E_{pc} - E_{pa})$; b Sistema de três eletrodos : referência: Ag / Ag⁺; auxiliar: platina; trabalho: carbono vítreo. Eletrólito suporte: TBAPF₆. Referência interna: ferroceno. Sequência dos processos oxidativos e redutores assinalados em numeração romana.

5.1.5 Espectrometria de massas com ionização por *electrospray* ESI-MS

Na técnica espectrométrica de massas utilizando a ionização por *electrospray* as moléculas de uma amostra em solução são convertidas em íons em fase gasosa, os quais são subsequentemente separados no espectrômetro de massas de acordo com a sua razão *m/z*. O gráfico referente ao espectro de massas mostra a intensidade relativa da estabilidade de cada íon que aparece como picos com *m/z* definidos. Os espectros de massas (ESI-MS) modo positivo, para os quatro ligantes sintetizados **L1–L4** foram obtidos em acetonitrila espectroscópica e podem ser observados nas Figuras 44 – 47, juntos com uma ampliação no pico base para visualização das distribuições isotópicas.

Figura 44 Espectro de ESI-MS no modo positivo e o perfil de distribuição isotópica para o ligante **L1**, em solvente CH_3CN . Inserido: Ampliação do pico base em m/z 313,17, experimental (vermelho) teórico (preto).

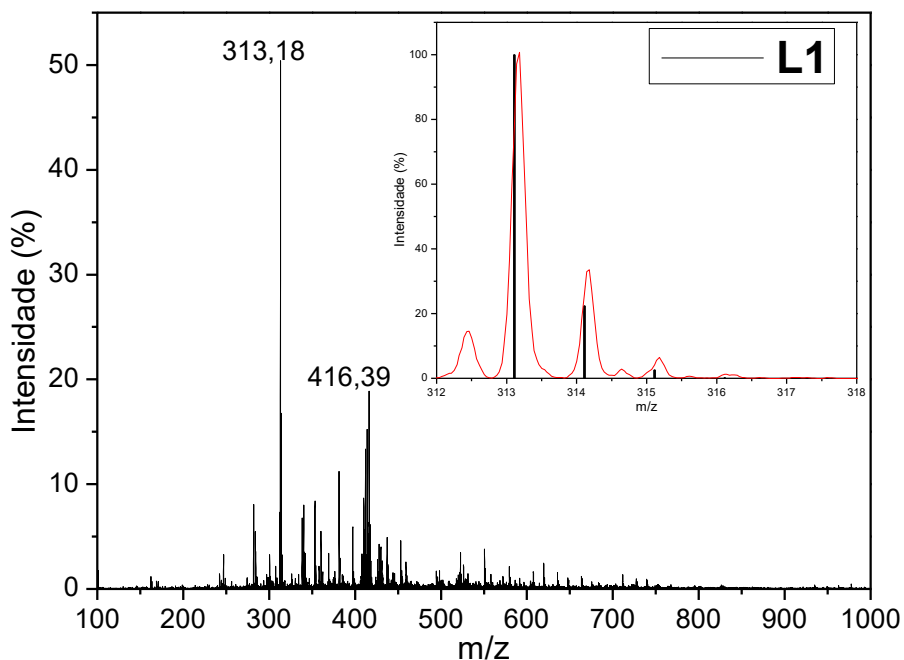


Figura 45 Espectro de ESI-MS no modo positivo e o perfil de distribuição isotópica para o ligante **L2**, em solvente CH_3CN . Inserido: Ampliação do pico base em m/z 358,17, experimental (vermelho) teórico (preto).

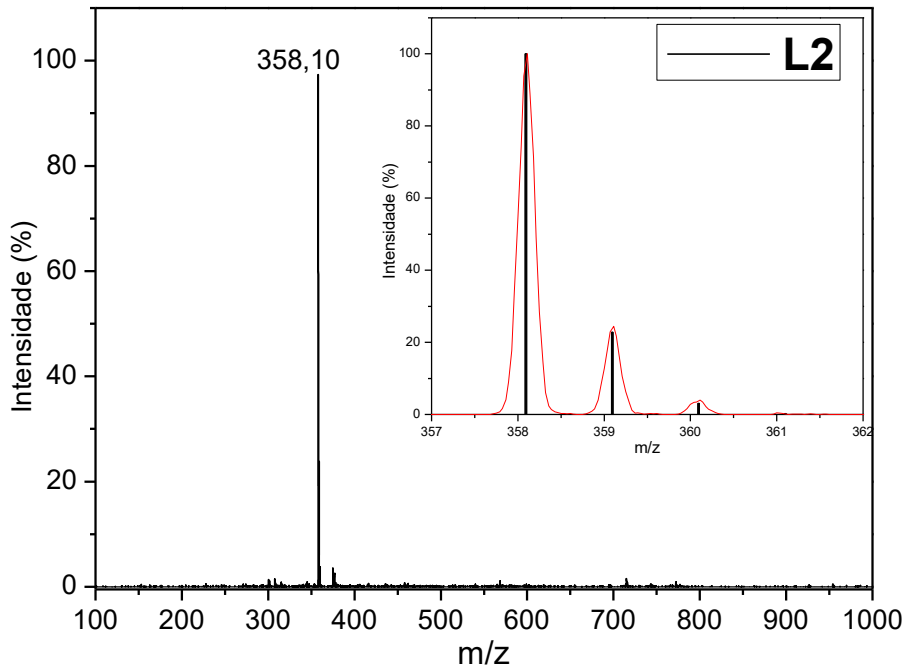


Figura 46 Espectro de ESI-MS no modo positivo e o perfil de distribuição isotópica para o ligante **L3**, em solvente CH₃CN. Inserido: Ampliação do pico base em m/z 313,17, experimental (vermelho) teórico (preto).

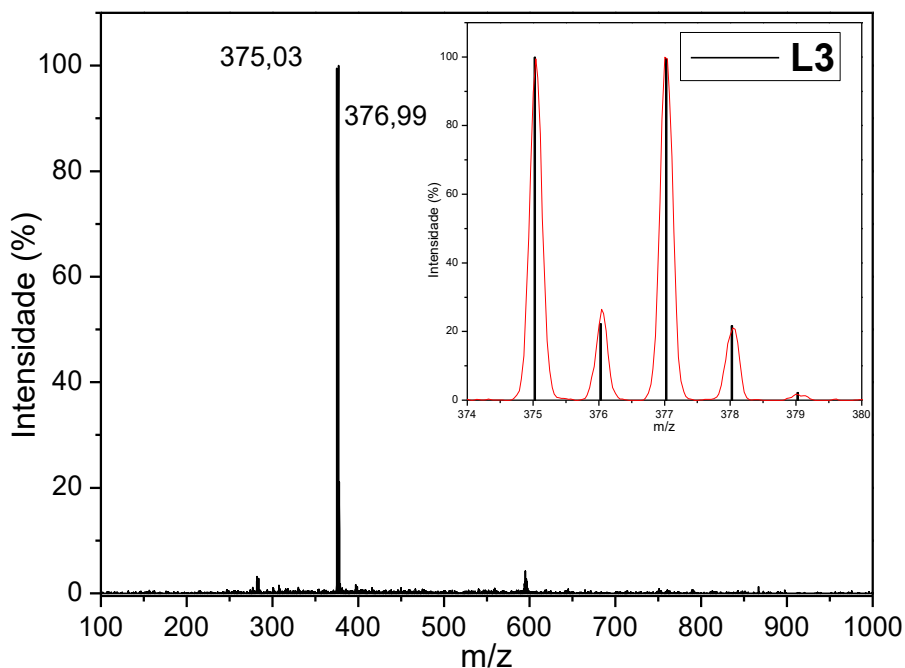
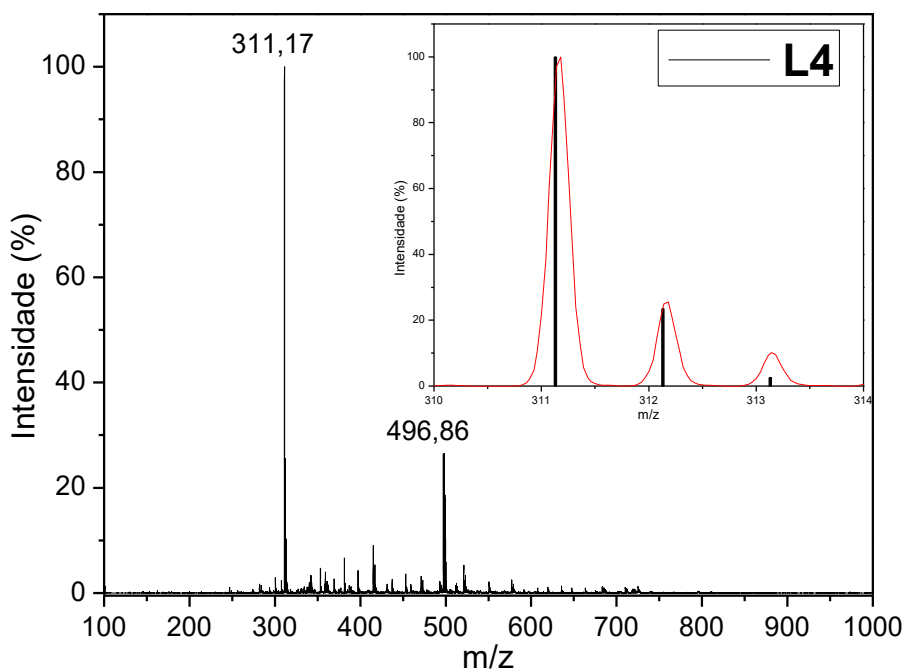


Figura 47 Espectro de ESI-MS no modo positivo e o perfil de distribuição isotópica para o ligante **L4**, em solvente CH₃CN. Inserido: Ampliação do pico base em m/z 313,17, experimental (vermelho) teórico (preto).



Para esta série de ligantes foi possível verificar que as espécies possuem relativamente poucas fragmentações, exceto para o ligante **L1**. Foi possível também identificar nos espectros de massas dos ligantes que as

espécies mais estáveis em solução correspondem a massa própria dos ligantes propostos adicionados de uma unidade de próton (H^+).

Tabela 7 Valores dos picos base referentes aos íons moleculares dos ligantes **L1 – L4** determinados via ESI-MS em solvente CH_3CN e a respectiva espécie proposta.

Ligantes	m/z		Espécie
	experimental	calculado	
L1	313,17	313,11	$[C_{19}H_{13}N_4O + H]^+$
L2	358,33	358,08	$[C_{19}H_{11}N_5O_3]^+$
L3	376,22	375,02	$[C_{19}H_{11}BrN_4 + H]^+$
L4	311,36	311,13	$[C_{20}H_{14}N_4 + H]^+$

5.2 CARATERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS CARBONÍLICOS METÁLICOS

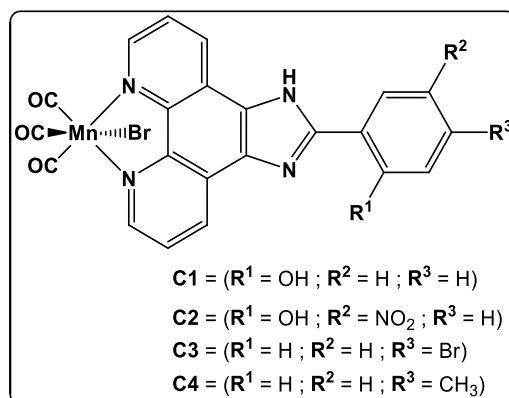
Os compostos carbonílicos de metais do grupo 7 da tabela periódica, são ricos em elétrons e no estado de oxidação +1 possuem configuração $d^6 = t_{2g}^6 eg^0$, baixo spin, e apresentam preferência em se ligar a três CO em disposição facial dando origem a complexos do tipo *fac*- $[M(CO)_3]$ (onde M = Mn, Tc e Re) (CHAKRABORTY; CARRINGTON; MASCHARAK, 2014; STUFKENS, 1998).

A grande maioria de compostos carbonílicos de Mn^I com ligantes rígidos piridínicos bidentados relatados na literatura (JIMENEZ; CHAKRABORTY; MASCHARAK, 2015; ROSSIER et al., 2020; TOSCANI et al., 2021) apresentam o arcabouço estrutural básico: $[Mn(L)(CO)_3(X)]$ (sendo L1 = ligante orgânico N,N-bidentado, X = Br). Os compostos carbonílicos metálicos (MCCs) reportados neste trabalho foram projetados com base neste arquétipo.

Os MCCs foram sintetizados em solvente diclorometano-tolueno (1:1) desgaseificado, utilizando quantidades equimolares dos ligantes **L1–L4** com o precursor bromopentacarbonilmanganês(I) $[Mn(CO)_5Br]$, em aquecimento brando *overnight*. Os compostos sólidos obtidos **C1–C4**, apresentaram baixa

solubilidade em solventes como acetonitrila, diclorometano, clorofórmio e em meio alcoólico. Os MCCs foram caracterizados no estado sólido e em solução, utilizando solvente dimetilformamida de grau espectroscópico previamente seco em peneira molecular. Na sequência, são apresentadas as discussões sobre o comportamento físico-químico dos compostos sintetizados.

Figura 48 Fórmula estrutural geral dos MCCs sintetizados.

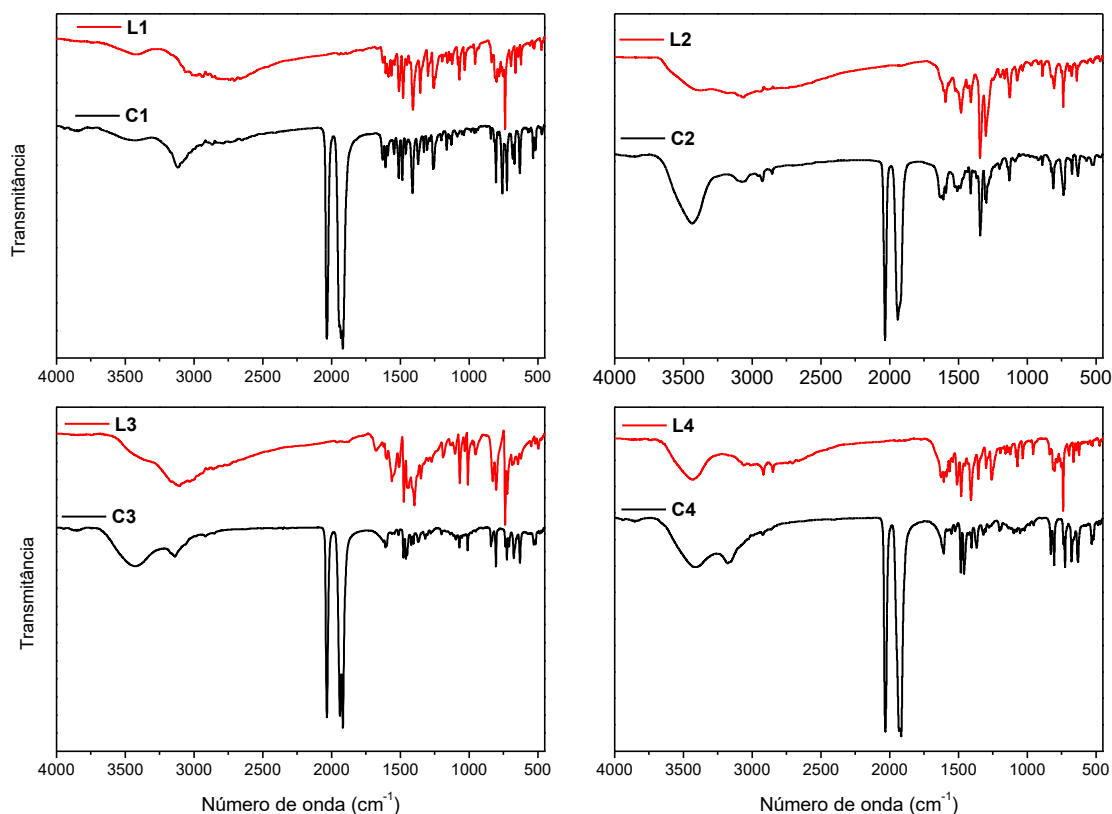


5.2.1 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho – IV

A espectroscopia na região do infravermelho mede a absorção da luz na faixa de números de onda que vai de 450 à 4000 cm⁻¹, sendo que o espectro gerado por esta técnica nos fornece informações sobre os grupos funcionais presentes na molécula em estudo, por exemplo carbonilas (C=O), olefínas (C=C), hidroxilas (-OH), entre outros (PAVIA *et al.* 2014, p 15-84).

Pelas características dos compostos sintetizados neste trabalho, a espectroscopia vibracional na região do infravermelho torna-se uma técnica fundamental, simples e rápida para obter informações sobre os grupos carbonilas que estão coordenados ao centro metálico de Mn^I, analisando o número e a intensidade das bandas ativas no infravermelho relacionadas aos estiramentos típicos da ligação C≡O. Na Figura 49 são exibidos os espectros na região do infravermelho obtidos em pastilha de KBr, para os quatro MCCs e seus respectivos ligantes.

Figura 49 Comparação entre os espectros na região do infravermelho dos complexos vs ligantes em pastilha de KBr.



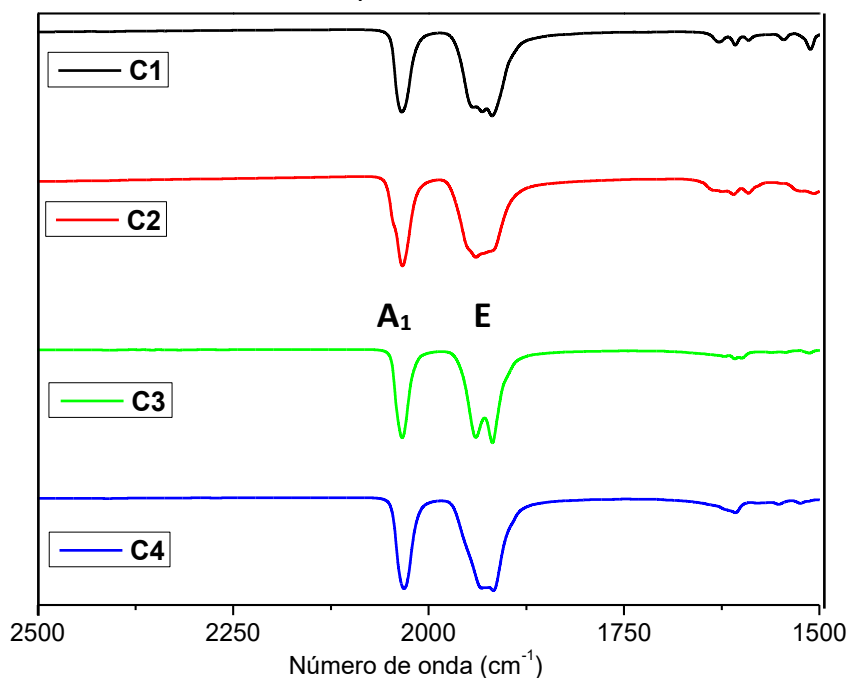
Pelo perfil dos espectros é possível observar que as bandas características dos ligantes livres também se encontram presentes nos espectros dos MCCs, mas com um leve deslocamento do número de onda devido a influência do centro metálico que compartilha densidade eletrônica com os ligantes bidentados.

Nos espectros dos MCCs observa-se que as bandas provenientes dos ligantes aparecem com menor intensidade em relação a sua intensidade no espectro do ligante livre, o que é resultado da presença das carbonilas coordenadas ao centro metálico. Os estiramentos da ligação $C\equiv O$ são altamente polarizáveis e devido a diferença de eletronegatividade entre o carbono e o oxigênio que estão ligados por duas interações do tipo π , sofrem uma variação no momento de dipolo muito grande, resultando em espectros com bandas de alta intensidade na região do infravermelho.

Ao ampliar-se a região no espectro referente aos estiramento das carbonilas, como apresentado na Figura 50, é perceptível que os compostos sintetizados apresentam alargamento ou separação das bandas degeneradas

referente ao estiramento assimétrico, o que pode ser um indicativo de que os ligantes nitrogenados estarão coordenados ao centro metálico de forma bidentada (AMORIM et al., 2019), contendo as três carbonilas sem deslocamento do brometo da esfera de coordenação, e gerando assim uma simetria de grupo de ponto local C_{3v} .

Figura 50 Ampliação dos espectros na região do IV dos compostos **C1–C4**, com realce na região entre 2500 à 1500 cm^{-1} , em pastilha de KBr.

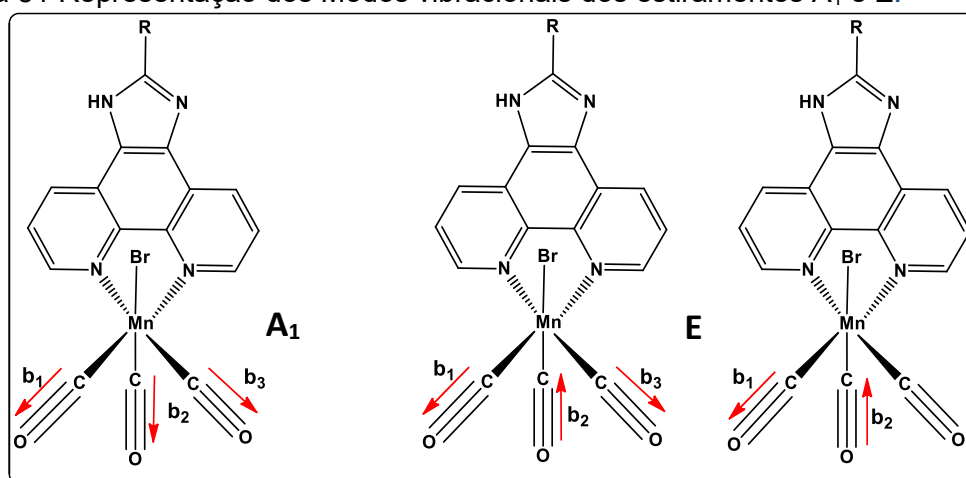


Vale ressaltar que a grande maioria de compostos carbonílicos de Mn^{I} com ligante rígidos N,N-bidentados relatados na literatura (JIMENEZ; CHAKRABORTY; MASCHARAK, 2015), adotam uma geometria octaédrica distorcida, contendo as três carbonilas coordenadas ao centro metálico facialmente, ou em posição meridional.

Tendo isto em consideração, observa-se que nos casos em que as três carbonilas encontram-se coordenadas ao centro metálico em posição meridional, a estrutura adotará o grupo de ponto local C_{2v} , e serão visualizadas três bandas simétricas no espectro, resultantes dos três modos vibracionais ativos no infravermelho $2A_1 + 1B_2$. Por outro lado, quando as três carbonilas coordenam-se em posição facial, a estrutura adquire o grupo de ponto local C_{3v} , que apresentara três modos vibracionais ativos no IV com as representações redutíveis $1A_1 + 1E$, resultando na presença de duas bandas, sendo uma simétrica e a outra duplamente degenerada.

Observando o perfil dos espectros no infravermelho dos compostos **C1–C4** podemos inferir que as três carbonilas coordenadas ao centro metálico encontram-se em posição facial, devido a presença de duas bandas ativas no infravermelho referentes as carbonilas, sendo uma simétrica e a outra degenerada. A primeira banda (mais energética) que ocorre em $\approx 2032 \text{ cm}^{-1}$, é referente aos estiramentos simétricos das ligações $\text{C}\equiv\text{O}$ e possui simetria A_1 , enquanto a segunda banda (de menor energia) que ocorre entre 1940 à 1917 cm^{-1} é duplamente degenerada, e é referente aos estiramentos assimétricos das ligações $\text{C}\equiv\text{O}$, possuindo simetria E.

Figura 51 Representação dos Modos vibracionais dos estiramentos A_1 e E.

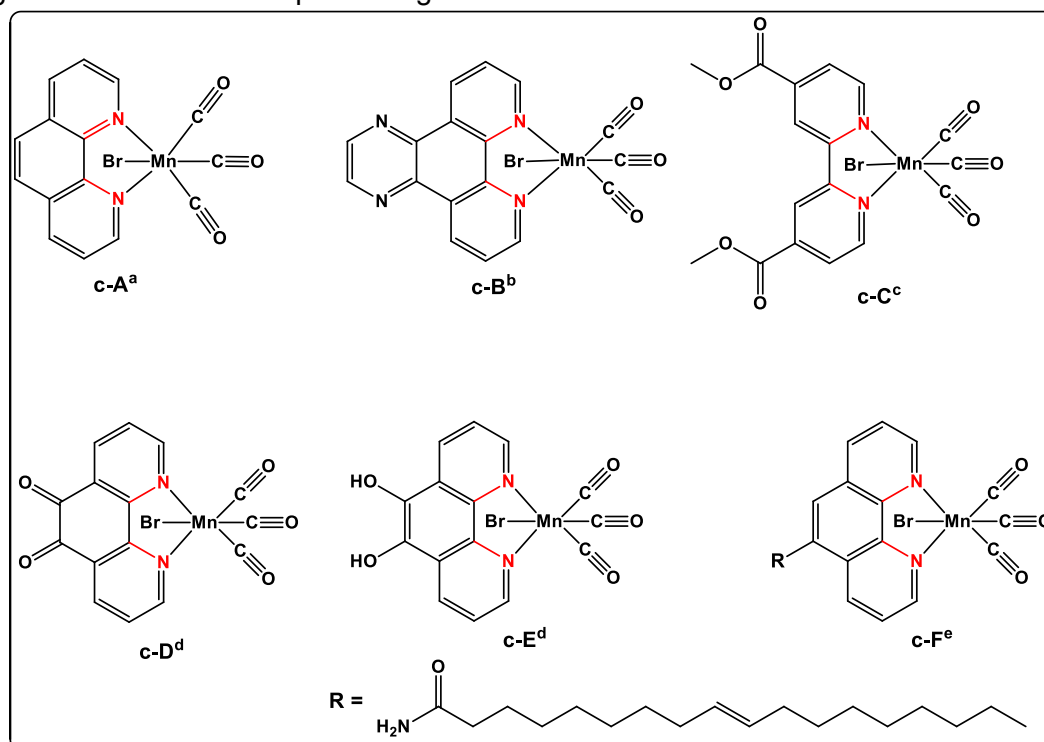


As atribuições das principais energias das bandas dos estiramentos presentes nos espectros na região do infravermelho dos MCCs são apresentadas na Tabela 8. Para os quatro MCCs sintetizados é possível observar que o efeito dos grupos substituintes no anel aromático é pouco perceptível no que diz respeito a variação dos valores de energias das bandas dos estiramentos das carbonilas ligadas ao centro metálico, indicando que as estruturas apresentam grande similaridade, e substituições sintéticas dos ligantes bidentados tem pouca influência sobre densidade eletrônica no centro metálico e conseqüentemente na retroligação π das carbonilas com o metal.

Tabela 8 Principais atribuições das bandas presentes nos MCCs e nos ligantes livres.

Atribuições	número de onda (cm ⁻¹)			
	C1	C2	C3	C4
ν (C \equiv O) A₁	2032	2034	2031	2030
ν (C \equiv O) E	1939	1940	1938	1934
	1919	1919	1918	1917
ν (C = C e C = N)	1482	1409	1457	1455
	1515	1512	1474	1481
ν (C – Br)	–	–	725	–
δ (C – H)	760	733	804	727
ν (-NO)	–	1341	–	–

As estruturas e os valores das bandas referentes aos estiramentos dos grupos carbonila de diferentes compostos organometálicos de manganês (I) relatados na literatura são exibidos na Figura 52, e na Tabela 9, respectivamente, com o intuito de mostrar a semelhança entre as energias das bandas de estiramento dos grupos carbonilas com os compostos sintetizados neste trabalho. Observa-se que os valores de energia para as vibrações das ligações simétricas e assimétricas nas carbonilas dos complexos comparados, estão muito próximas dos valores obtidos para os compostos deste trabalho. Vale ressaltar que os valores das bandas dos estiramentos das carbonilas dos complexos aqui apresentados para comparação foram obtidos em pastilha de KBr.

Figura 52 Diferentes compostos organometálicos de Mn^I relatados na literatura.

Fonte – a) AMORIM, 2020 (ATR); b) JIMENEZ et al. 2015; c) PORDEL & WHITE, 2020; d) KANNO et al. 2020; e) TOSCANI et al. 2021

Tabela 9 Estiramentos referentes as carbonilas para diferentes compostos encontrados na literatura.

	número de onda (cm ⁻¹)					
	c-A	c-B	c-C	c-D	c-E	c-F
ν (C≡O)	2022, 1944, 1920	2026, 1925	2030, 1940, 1931	2033, 1944, 1928	2032, 2024, 1961, 1921, 1938	1906

A partir da discussão feita acerca do perfil dos espectros na região do infravermelho apresentados para os ligantes e MCCs, pode-se inferir que a coordenação entre o íon metálico e o ligante ocorreu através dos nitrogênios bipyridínicos, além da presença e arranjos das carbonilas.

5.2.2 Análise elementar de C, H e N

Os quatro complexos **C1–C4** sintetizados foram caracterizados por análise elementar C, H e N, os resultados experimentais estão apresentados na

Tabela 10. Os valores de porcentagem de C, H e N calculados para as fórmulas estruturais propostas apresentaram boa concordância com os valores experimentais. As amostras dos complexos foram deixadas na estufa com temperatura controlada de 30°C por pelo menos 48 horas antes de serem acondicionadas em *ependorf* para posterior análise.

Tabela 10 Comparativo entre os valores experimentais (exp) e calculados (calc) referente a análise elementar das fotoCORMs sintetizadas.

(%)		fotoCORMs			
		C1	C2	C3	C4
C	calc	49,24	44,07	42,54	50,15
	exp	49,03	43,83	42,17	49,82
H	calc	2,37	2,29	2,27	3,00
	exp	2,10	2,08	1,90	2,60
N	calc	10,44	11,68	9,02	10,12
	exp	10,38	11,93	9,01	10,17
Fórmula		$C_{22}H_{12}BrMnN_4O_4$	$C_{22}H_{11}BrMnN_5O_6$	$C_{22}H_{11}Br_2MnN_4O_3$	$C_{23}H_{14}BrMnN_4O_3$
molecular		· 3 H ₂ O	· 1.3 H ₂ O	· 1.5 H ₂ O	· 1.2 H ₂ O
dif. máx.		0,27	0,25	0,37	0,40

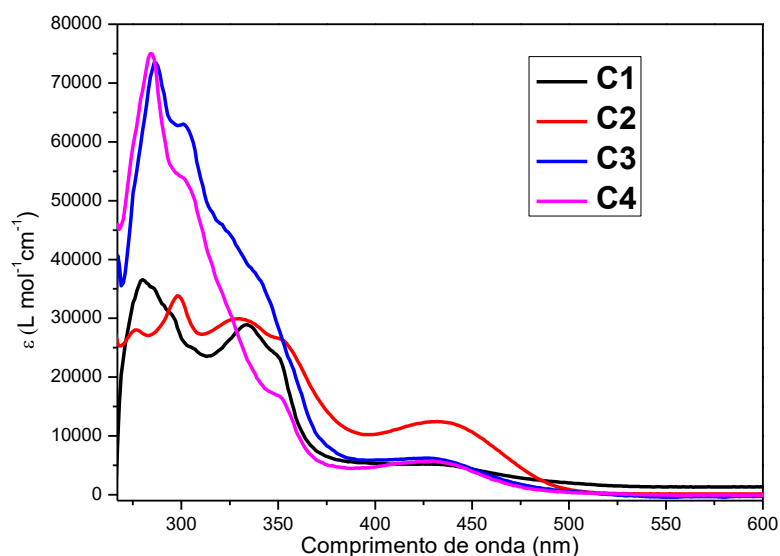
As fórmulas moleculares propostas para os quatro compostos acabaram sofrendo algum desvio devido a presença de moléculas de água residual, que pode ter surgido da umidade do ar ou ter sido adsorvidas na amostra.

5.2.3 Espectroscopia na Região do Ultravioleta e visível – UV-vis

Nos espectros eletrônicos dos MCCs são observados uma série de bandas de absorção cujas energias correspondem às transições eletrônicas dos elétrons entre os orbitais moleculares da estrutura dos ligantes e do centro metálico. Estas bandas observadas podem fornecer informações sobre a energia necessária para promover um elétron de um determinado nível de energia para

um nível mais elevado, sendo esta informação determinante na escolha do comprimento de onda ideal da luz a ser utilizada para foto-clivagem da ligação M – CO nos MCCs (GONZALES; MASCHARAK, 2014). A intensidade máxima das energias das bandas de absorção referentes aos compostos **C1–C4** são exibidos para comparação na Figura 53. Os espectros eletrônicos na região do UV-visível dos quatro MCCs foram obtidos em solvente DMF espectroscópico.

Figura 53 Espectro eletrônico na região do UV-Vis dos compostos carbonílicos sintetizados **C1–C4** em solvente DMF.



Para os compostos **C1–C4**, na região menos energética dos espectros eletrônicos nota-se a presença de uma banda de absorção de baixa intensidade, que pode ser atribuída a região de transferência de carga do metal para o ligante (MLCT) [metal($d\pi$) \rightarrow ligante(π^*)], com considerável contribuição de transferência de carga intraligante do halogênio para o ligante nitrogenado bidentado XLCT [haleto(p) \rightarrow ligante(π^*)] (CHAKRABORTY; CARRINGTON; MASCHARAK, 2014; KANNO; TAKASE; OYAMA, 2020; PORDEL; WHITE, 2020).

As bandas que ocorrem na região de maior energia no espectro eletrônico dos compostos **C1–C4**, podem ser atribuídas transições de transferências de carga (CT), a transição $p\pi^* \leftarrow p\pi$ nos anéis bipyridínicos, e para os complexos contendo o grupo fenólico (**C1** e **C2**) a uma transição do tipo $\pi^* \leftarrow n$ do anel fenólico. Todavia, estudos computacionais são necessários para auxiliar na discussão e atribuição das bandas, e na melhor caracterização das transições eletrônicas envolvidas.

Tabela 11 Principais atribuições dos valores de comprimento de onda máximo ($\lambda_{\text{máx}}$); coeficiente de absorção molar (ϵ); e transições eletrônicas atribuídas as fotoCORMs em DMF.

fotoCORMs	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ϵ (L x mol ⁻¹ x cm ⁻¹)	Transições eletrônicas
C1	279	37557	TC ^a
	333	26555	$\pi^* \leftarrow n$ (fenol)
	426	4703	XLCT/MLCT
C2	276	28399	TC
	297	33964	$\pi^* \leftarrow n$ (fenol)
	329	29880	XLCT/MLCT
	432	11992	
C3	286	77256	TC
	301	62381	$p\pi^* \leftarrow p\pi$
	426	7462	XLCT/MLCT
C4	285	80457	TC
	430	6598	XLCT/MLCT

^a Transferência de carga; X=Br⁻

Observa-se que as energias dos comprimentos de onda máximo relacionados a banda de transferência de carga menos energética dos compostos **C1–C4** ocorrem praticamente na mesma região de comprimento de onda 420 a 440 nm, e com valores de coeficiente de absorção também muito próximos. Devido a este comportamento, é possível inferir que a natureza doadora/retiradora de elétrons dos substituintes ligados ao anel aromático influencia fracamente nos valores de comprimento de onda máximo e nos coeficientes de absorção observados, uma vez que as transições eletrônicas na região de transferência de carga menos energética são provenientes dos orbitais π_{M-CO} e p_{Br} para os orbitais $\pi^*(N,N)_{\text{ligante}}$ (XLCT/MLCT).

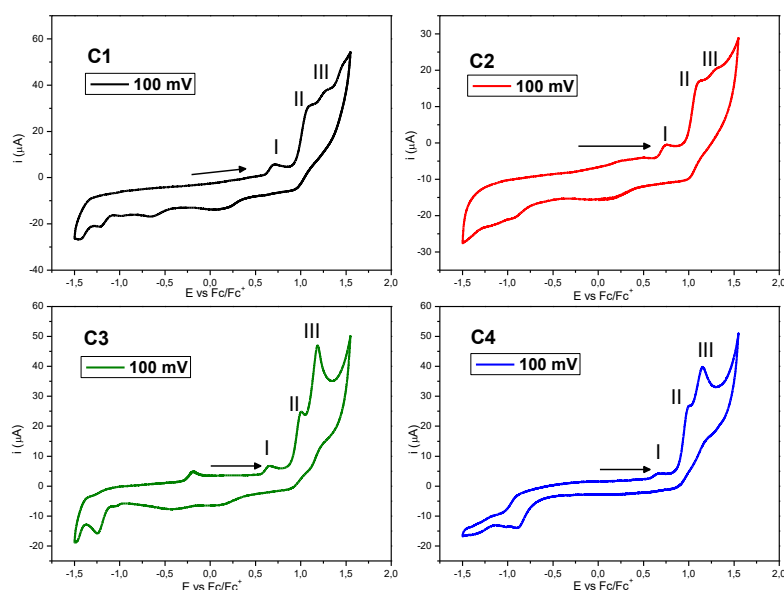
A banda de absorção referente à MLCT do composto **C2** apresentou um valor de energia com leve deslocamento batocrômico, e com maior valor de coeficiente de absorção, porque foi suprimida pela intensidade da banda proveniente das transições de transferência de carga intraligantes do ligante **L2**, resultante da presença do cromóforo aceptor-doador *para*-nitrofenólico, que aumenta a deslocalização dos elétrons nos orbitais moleculares $\pi^*(N,N)_{\text{ligante}}$.

5.2.4 Voltametria Cíclica e voltametria de onda quadrada

A fim de determinar a capacidade redox do centro metálico de Mn(I) na esfera de coordenação, o comportamento eletroquímico dos MCCs **C1–C4** foi investigado através da técnica de voltametria cíclica (VC) e/ou voltametria de onda quadrada (VOQ) em condições semelhantes às aquelas empregadas nos estudos de eletroquímica dos ligantes **L1–L4** (seção 4.1.4).

Esta classe de compostos carbonílicos com ligantes N,N-bidentados com caráter π -ácido geralmente tendem a possuir potenciais de oxidação do centro metálico Mn(I) extremamente positivos, devido a diminuição da densidade eletrônica do centro metálico pelo efeito da retroligação π com os três grupos carbonilas que são ligantes forte π receptor de elétrons, conseqüentemente retiram densidade facilmente, dificultando o processo de oxidação de Mn^I para Mn^{II} (PORDEL; WHITE, 2020; WEISS et al., 2019). Os voltamogramas cíclicos obtidos para os complexos são exibidos na Figura 54, e neles também são observados a ocorrência de processos catódicos semelhantes aos existentes para os respectivos ligantes.

Figura 54 Voltamogramas cíclicos para os fotoCORMs em DMF; [complexo] $\approx 1,0 \times 10^{-3}$ mol \times L⁻¹, [TBAPF₆] = $1,0 \times 10^{-1}$ mol L⁻¹; velocidade de varredura: 100 mV/s; eletrodo de trabalho: carbono vítreo, eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/Ag⁺.



Como visto nos voltamogramas, os quatro compostos apresentam processos catódicos com potenciais negativos, que podem ser atribuídos a processos de redução baseada nos ligantes *N,N*-bidentados coordenados ao centro metálico. Estes processos podem estar associados a acomodação de elétrons no orbital molecular $\pi^*(NN)_{\text{ligante}}$. Observa-se que a posição dos picos catódicos é provavelmente afetada pelo caráter doador/retirador de elétrons dos grupos substituintes nos ligantes *N,N*-bidentados, que influencia a densidade eletrônica compartilhada com o centro metálico. (KURTZ et al., 2015).

Na região anódica os quatro MCCs **C1**, **C2**, **C3** e **C4**, apresentaram processos irreversíveis (processo I) atribuídos à oxidação do centro metálico de $Mn^I \rightarrow Mn^{II}$, com potenciais de 0,723 V, 0,761 V, 0,663 V e 0,695 V vs Fc^+/Fc respectivamente, na velocidade de 100 mVs^{-1} . Os processos II e III observados em potenciais anódicos mais altos, podem estar relacionados a segunda oxidação do centro metálico de $Mn^{II} \rightarrow Mn^{III}$, que resulta do processo de dimerização dos compostos organometálicos após a liberação dos três CO ligados ao metal (KURTZ et al., 2015; WEISS et al., 2019). Os valores de potenciais de oxidação do par Mn^I/Mn^{II} aqui obtidos estão na mesma faixa dos potenciais reportados na literatura para diferentes MCCs de manganês(I) (AMORIM, 2020; PAQUI et al., 2023).

Tabela 12 Atribuição dos potenciais (em Volt) dos processos de oxidação obtidos na voltametria cíclica para os fotoCORMs **C1–C4**, em DMF, vs Fc/Fc⁺. Velocidade = 100 mVs⁻¹.

Complexos	E_{pa} (V vs Fc⁺/Fc)	E_{pc} (V vs Fc⁺/Fc)
C1	+0,723	-0,691
	+1,113	-1,218
	+1,268	-1,431
C2	+0,761	–
	+1,142	–
C3	+0,663	
	+0,998	-1,228
	+1,182	
C4	+0,695	
	+0,996	-0,889
	+1,154	

Observa-se que para os complexos contendo os ligantes com substituintes retiradores de elétrons diminuem a densidade eletrônica sobre o centro metálico de manganês (I), e necessitam de um maior potencial anódico a ser aplicado para ocorrer a oxidação do par Mn^I/Mn^{II}. Pode-se inferir que a influência dos grupos substituintes na variação da densidade eletrônica compartilhada com o centro metálico de Mn^I diminui na ordem **C2>C1>C4>C3**.

Na investigação do comportamento redox dos MCCs por voltametria de onda quadrada, os voltamogramas dos compostos **C1–C4**, obtidos em solvente DMF sobre atmosfera de argônio, apresentaram processos anódicos irreversíveis que foram atribuídos à oxidação do par Mn^I / Mn^{II}, com potencial de 0,732 V, 0,776 V, 0,644 V e 0,656 V vs Fc⁺/Fc, para os compostos **C1**, **C2**, **C3** e **C4** respectivamente. Os valores de potenciais de oxidação seguem a mesma variação verificada na voltametria cíclica, em que o complexo contendo o ligante *N,N*-bidentados ligado ao anel com o grupo mais forte retirador de elétrons apresenta o potencial de oxidação mais positivo.

Figura 55 Voltamogramas de onda quadrada dos complexos **C1–C4**, em DMF (pulso = 25 mV, frequência = 15 Hz); [complexos] = 1,0 × 10⁻³ mol × L⁻¹, [TBAPF₆] = 0,1 mol L⁻¹; eletrodo de trabalho: carbono vítreo, eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/Ag⁺.

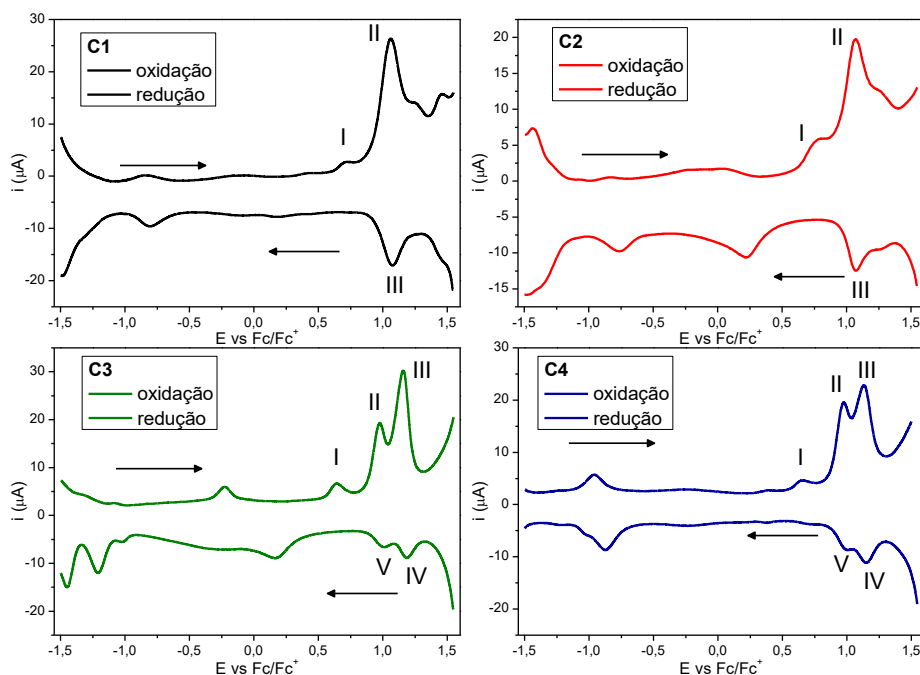


Tabela 13 Atribuição dos potenciais (em Volts) dos processos de oxidação obtidos na voltmetria de onda quadrada para os fotoCORMs **C1–C4**, em DMF, vs Fc/Fc⁺.

Complexos	E_{pa} (V vs Fc ⁺ /Fc)	E_{pc} (V vs Fc ⁺ /Fc)	$E_{1/2}$	ΔE_p
C1	0,732 (I) +1,064 (II)	+1,074 (III) -0,806	(III/II)	(III/II)
C2	+0,776 (I) +1,072 (II)	+1,074 (III) +0,226 -0,766	(III/II)	(III/II)
C3	-0,228 +0,644 (I) +0,976 (II) +1,156 (III)	+1,186 (IV) +1,01 (V) +0,162 -1,022 -1,21 -1,45	(II/V) (III/IV)	(III/V) (III/IV)
C4	-0,964 +0,656 (I) +0,976 (II) +1,132 (III)	1,154 (IV) 0,994 (V) -0,874	(II/V) (III/IV)	(II/V) (III/IV)

$E_{1/2} = (E_{pc} + E_{pa})/2$; $\Delta E_p = (E_{pc} - E_{pa})$; Sistema de três eletrodos : referência: Ag / Ag⁺; auxiliar: platina; trabalho: carbono vítreo. Eletrólito suporte: TBAPF6. Referência interna: ferroceno.

Os processos II para os compostos **C1** e **C2**, e os processos I e III para os compostos **C3** e **C4** exibidos nos voltamogramas de onda quadrada dos compostos **C1–C4**, apresentaram caráter de reversibilidade, e podem estar associados a processos redox Mn^{II} → Mn^{III}.

A oxidação de um complexo carbonílico metálico de manganês(I) ocorre pela remoção de um elétron do orbital t_{2g}^6 (presumivelmente o HOMO do complexo), criando um cátion de manganês (II), enquanto a redução do complexo envolve a adição de um elétron ao orbital e_g^0 do metal (presumivelmente o LUMO do complexo). Quando o processo de oxidação do centro metálico de $Mn^I \rightarrow Mn^{II}$ em compostos carbonílicos é induzido por aplicação de um potencial elétrico, este tipo de instabilidade impulsiona a liberação ou perda de moléculas de CO coordenadas ao centro metálico, resultando em mudanças estruturais e na dimerização das moléculas dos MCCs (BERENDS; KURZ, 2012; WEISS et al., 2019).

O efeito provocado pelo caráter do grupo doador/retirador de elétrons no anel aromático do ligante *N,N*-bidentado pode ser percebida a partir dos valores dos potenciais de oxidação do par Mn^I/Mn^{II} , obtidos por VC e por VOQ. É possível observar que o composto **C2** apresenta potencial com maior deslocamento anódico, devido a presença do substituinte NO_2 que aumenta a π -acidez do ligante *N,N*-bidentado, o que provoca uma maior estabilização dos orbitais $d\pi_{Metal}$ exigindo um potencial ligeiramente maior para oxidar Mn^I a Mn^{II} .

Estudos de DFT\TDFT são necessários para uma melhor caracterização do estado e das várias transições eletrônicas afetas as diferentes bandas de absorção exibidas.

5.3 ESTABILIDADE DOS COMPOSTOS CARBONILICOS METÁLICOS

Após a caracterização dos compostos com as técnicas apresentadas na seção 5.2, a estabilidade dos MCC em solução foi averiguada em DMF de grau espectroscópico, com a finalidade de verificar se os fotoCORMs sofrem algum tipo de modificações na esfera de coordenação que tenha efeito imediato na dissociação do CO induzida pelo solvente, alterando a identidade química dos compostos.

A estabilidade dos compostos foi acompanhada por espectroscopia na região do UV-Vis para monitorar principalmente a variação das bandas de transferência de carga MLCT dos complexos; por espectroscopia no IV analisando a variação das energias das vibrações dos estiramentos das

carbonilas na região de 2100 – 1700 cm^{-1} ; e por condutividade molar, para verificar se em solução os compostos permanecem eletricamente neutros.

O acompanhamento da estabilidade dos MCCs na ausência de luz, foi realizado durante 12 horas, com a leitura dos espectros de absorção dos compostos automaticamente em intervalos regulares de 5 minutos. Os espectros eletrônicos e de infravermelho dos compostos **C1–C4** em solvente dimetilformamida (DMF), são apresentados nas Figuras 56 – 59.

Figura 56 Espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis do complexo **C1**, em DMF, por 12 horas na ausência de luz. $[\text{C1}] = 2,25 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$, e variação do espectro no infravermelho (solução).

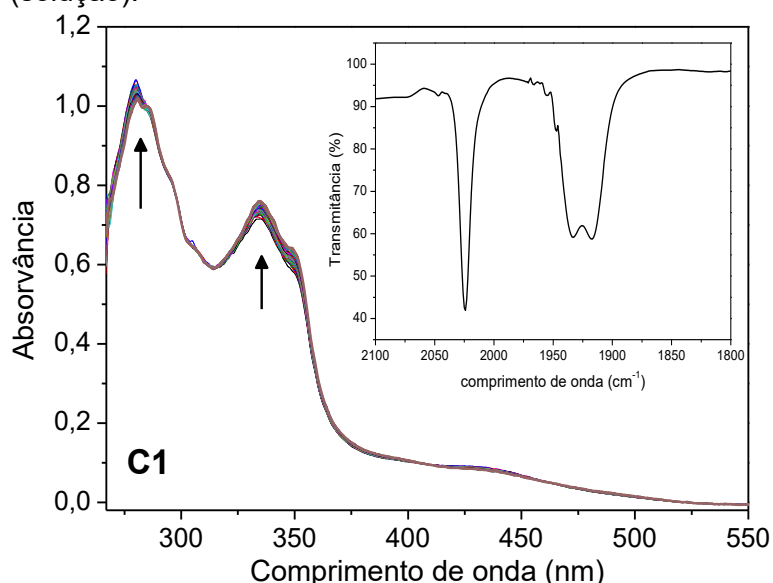


Figura 57 Espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis do complexo **C2**, em DMF, por 12h na ausência de luz. $[\text{C2}] = 1,75 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$, e variação do espectro no infravermelho (solução).

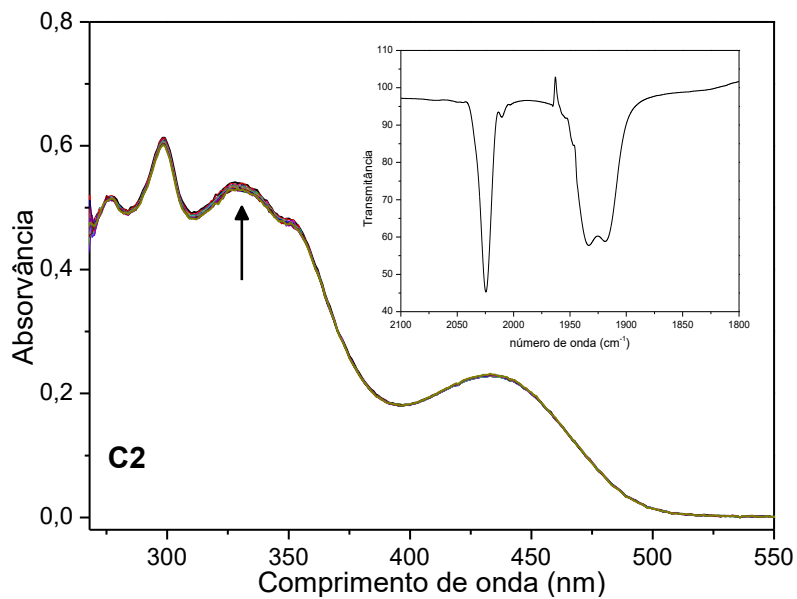


Figura 58 Espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis do complexo **C3**, em DMF, por 12h na ausência de luz. $[C3] = 2,00 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹, e variação do espectro no infravermelho (solução).

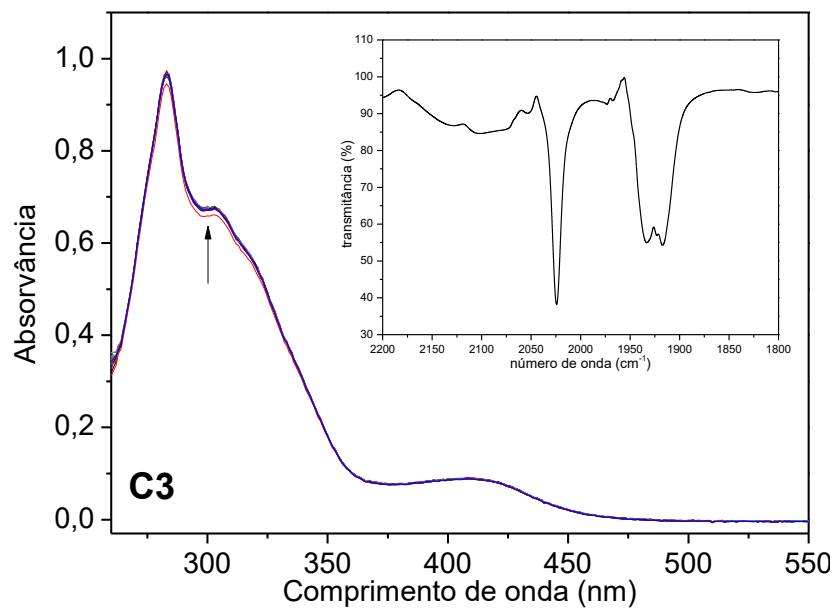
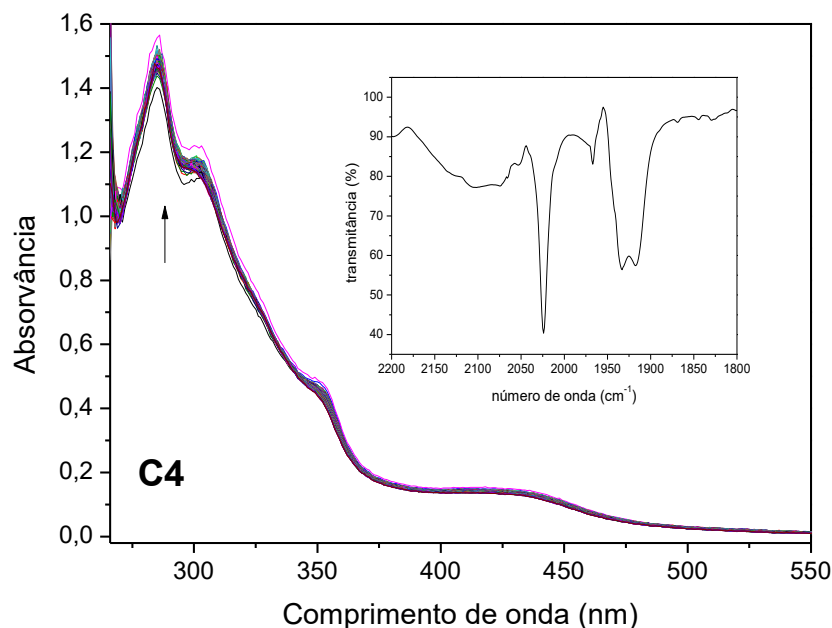


Figura 59 Espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis do complexo **C4**, em DMF, por 12h na ausência de luz. $[C4] = 2,00 \times 10^{-6} \text{ mol} \times \text{L}^{-1}$, e variação do espectro no infravermelho (líquido).



Durante período monitorado, o perfil espectral dos quatro compostos sintetizados não apresentou alterações significativas, sem deslocamentos batocrômicos ou hipsocrômicos das bandas de absorção. Os espectros dos compostos não apresentaram variação considerável nos valores de absorção molar das bandas da MLCT em aproximadamente 430 nm nos quatro complexos. Desse modo, o comportamento em solução dos quatro complexos indica que o solvente não substitui o bromo coordenado ao centro metálico, e não acarreta na liberação de CO porque não tem qualquer interferência na esfera de coordenação dos complexos que se mantém inalterada, tornando todos os quatro complexos estáveis em solução e na ausência de luz.

Os quatro compostos **C1–C4**, apresentaram estabilidade quando armazenados sólidos a temperatura ambiente, protegidos de contato com radiação luminosa, em quando em solução em solvente DMF os quatro compostos também são estáveis por longos períodos de na ausência de luz.

O acompanhamento da estabilidade dos compostos **C1–C4** em solução de DMF, foi também realizado com leituras da condutividade molar dos complexos no início e no final das 12 horas de incubação para verificar se o ligante auxiliar bromo que contribui com as transições eletrônicas associadas a liberação de CO permanece na esfera de coordenação dos complexos,

garantindo a neutralidade dos compostos em solução, sendo que compostos solubilizados em solvente DMF são considerados um eletrólito 1:1, se a sua condutividade estiver na faixa de $65 - 90 \Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (GEARY, 1971). Os valores de condutividade molar medidos para os quatro compostos **C1–C4** estão sumarizados na Tabela 14. Observa-se que para o solvente utilizado, os quatro compostos se apresentaram praticamente inalterados ao longo das 12 horas no escuro.

Tabela 14 Variação da condutividade molar ($\mu\text{S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$) dos compostos carbonílicos incubados em DMF por 12 horas, $[\text{C}] \approx 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.

Tempo (h)	Condutividade molar ($\Omega^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^2$)			
	C1	C2	C3	C4
0	10,56	15,66	18,05	17,52
12	17,02	23,57	22,72	19,89

5.4 FOTOLIBERAÇÃO DE CO DOS COMPOSTOS CARBONÍLICOS METÁLICOS

A atividade de fotoliberação de CO dos compostos **C1–C4** foram avaliadas em solvente DMF de grau espectroscópico seco, e acompanhados por espectroscopia na região do UV-Vis e por espectroscopia vibracional na região do IV. Para que o processo de fotoclivagem de CO seja efetivo, é necessário que a luz irradiada esteja na região ultravioleta ou na região de comprimento de onda curto da luz visível (KUBICKA et al., 2018).

Como foi constatado pela caracterização dos compostos por espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis, o $\lambda_{\text{máx}}$ de absorção da MLCT dos compostos ocorre entre 425 a 435 nm, dentro da faixa de excitação do violeta e azul. Sendo assim, para o processo fotodissociativo desta série de complexos foi escolhido a utilização de LEDs de luz azul com comprimento de onda de $450 \pm 10 \text{ nm}$, com as quais os $\lambda_{\text{máx}}$ de absorção da MLCT dos compostos apresentaram decomposição apreciável.

Durante o processo de fotodissociação do CO dos MCCs, conforme o tempo de exposição a luz azul aumenta é possível observar um comportamento característico que pode indicar que o monóxido de carbono está sendo liberado

como resultado da fotoclivagem da ligação M–CO. Pode ser observado ainda no perfil dos espectros a diminuição da banda de transição energética referente a transferência de carga XLCT/MLCT dos compostos até seu desaparecimento virtual. O perfil da variação dos espectros eletrônicos dos MCCs durante a incidência da luz azul em relação ao tempo de irradiação pode ser observado nas Figuras 60 – 62.

Figura 60 Espectro na região do UV-Vis do composto **C1**, em DMF, durante irradiação com luz LEDs azul 450 ± 10 nm. $[\mathbf{C1}] = 8,68 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹.

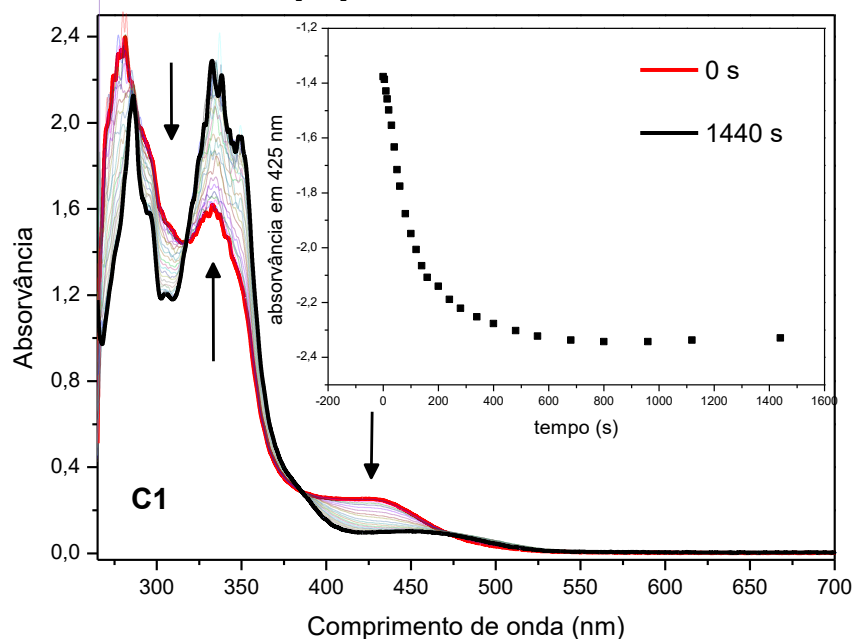


Figura 61 Espectro na região do UV-Vis do composto **C3**, em DMF, durante irradiação com luz LEDs azul 450 ± 10 nm. $[\mathbf{C3}] = 9,00 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹.

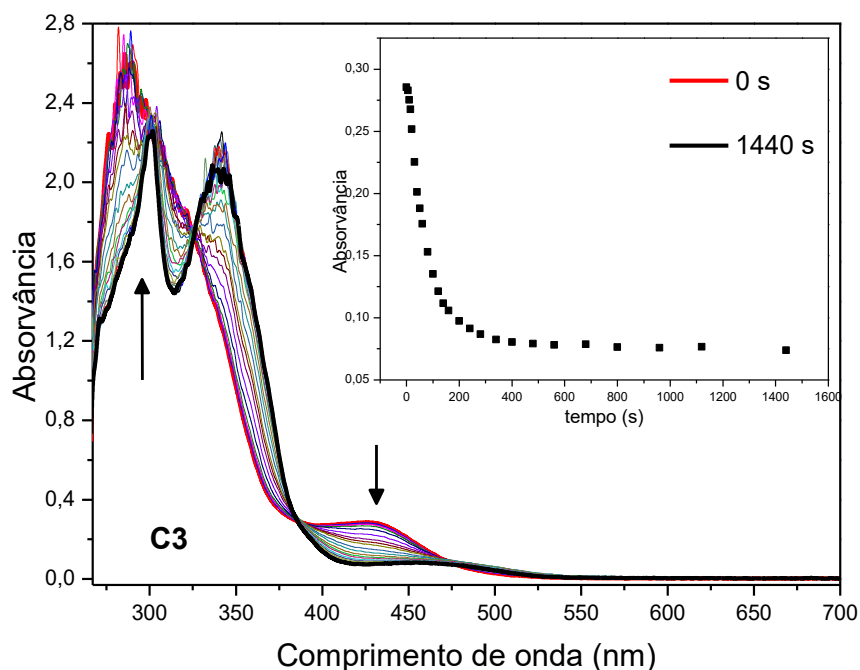
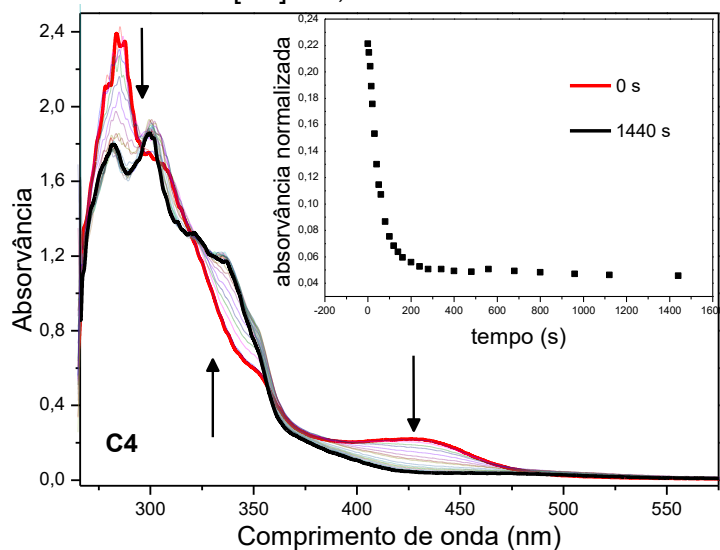


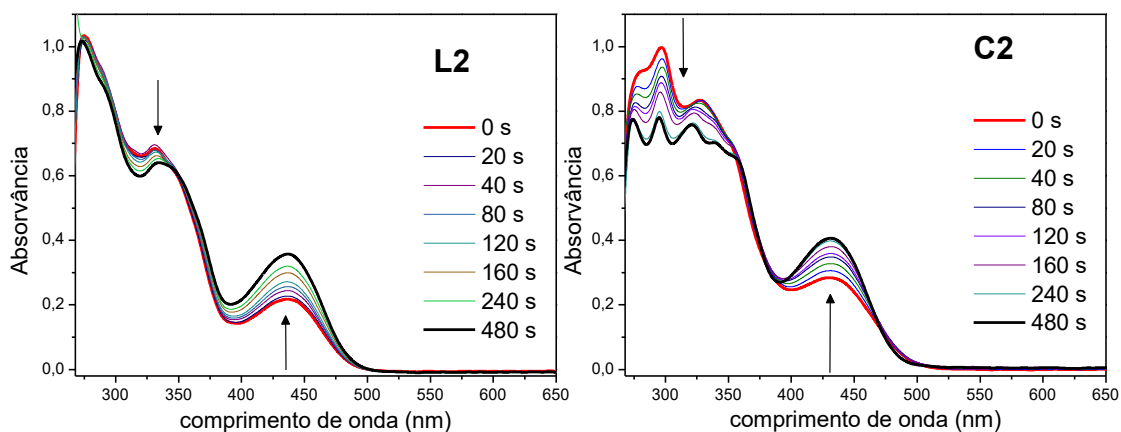
Figura 62 Espectro na região do UV-Vis do composto **C4**, em DMF, durante irradiação com luz LEDs azul 450 ± 10 nm. $[\text{C4}] = 7,58 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹.



Pode ser observado nos espectros que é a banda de absorção relacionada a MLCT para os compostos **C1**, **C3** e **C4** reduziram na totalidade, indicando que houve efetivação na foto-dissociação da ligação Mn-CO com consequente liberação de monóxido de carbono. Durante o decorrer do tempo de irradiação dos compostos não foi verificado o surgimento de novas banda ou de pontos isobésticos no espectro, que pode ser um indicativo de que após a saída do primeiro CO não há a formação de espécies ou subprodutos intermediários estáveis.

Para o composto **C2**, foi observado um comportamento diferente no perfil do espectro eletrônico durante o acompanhamento da foto-dissociação. Durante os intervalos de irradiação das amostras com LEDs azul, verificou-se que a banda de absorção da MLCT aumentava ao invés de diminuir como era esperado. Este comportamento do composto **C2** foi observado devido à presença do cromóforo *para*-nitrofenol que absorve na mesma região de comprimento de onda. Foi feito o teste de irradiação com LEDs azul da amostra do ligante L-2 nos mesmos intervalos de tempo, e verificou-se o efeito semelhante com a banda menos energética.

Figura 63 Espectro na região do UV-Vis do composto **C2** e do ligante **L2**, em DMF, durante irradiação com luz LEDs azul 450 ± 10 nm. $[\mathbf{C2}] = 4,05 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹, $[\mathbf{L2}] = 4,00 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹.



O processo de fotoliberação de CO dos compostos **C1–C4**, foi acompanhado por espectroscopia vibracional na região do infravermelho, com foco na faixa de comprimento de onda (entre 2100 e 1800 cm⁻¹) característicos dos estiramentos da ligação C≡O, e estão exibidos nas Figuras 64 – 67. As amostras dos compostos **C1–C4** na concentração de $\approx 1,0 \times 10^{-3}$ mol \times L⁻¹ em DMF, foram colocadas em uma cela e irradiadas com luz LEDs azul 450 ± 10 nm ($4,47$ mW cm⁻²), durante 600 segundos.

Os compostos **C1–C4** apresentaram comportamento semelhante ao já reportado na literatura para compostos carbonílicos de manganês (I) com ligantes N,N-bidentados (AMORIM, 2020; PAQUI et al., 2023; PORDEL; WHITE, 2020; WEISS et al., 2019). Nos espectros de infravermelho dos MCCs, pode ser observado após os primeiros 50 segundos de irradiação com luz λ_{450} , o rápido aparecimento de uma banda em ≈ 1844 cm⁻¹, que virtualmente desaparece ao

longo do processo de irradiação, e que pode ser atribuída ao estiramento assimétrico da espécie intermediária biscarbonil, cujo a sua formação resulta da saída de um equivalente de CO (AMORIM et al., 2019; MANSOUR et al., 2019).

Figura 64 Variação espectral na região de IV (2100 e 1800 cm^{-1}) do composto **C1** em DMF, durante a fotoliberação induzida de CO.

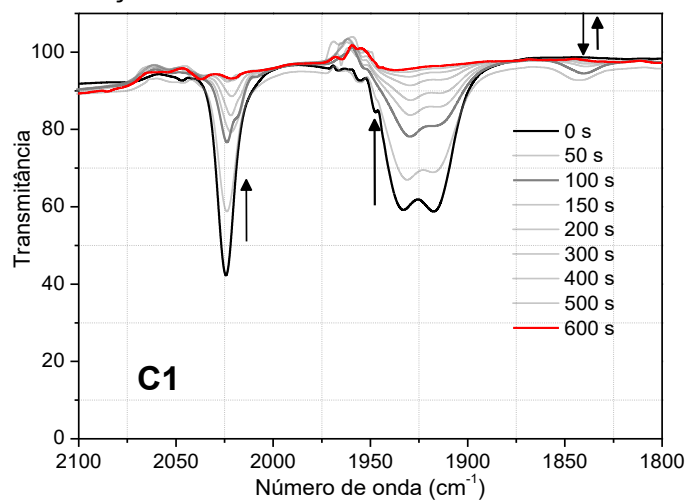


Figura 65 Variação espectral na região de IV (2100 e 1800 cm^{-1}) do composto **C2** em DMF, durante a fotoliberação induzida de CO.

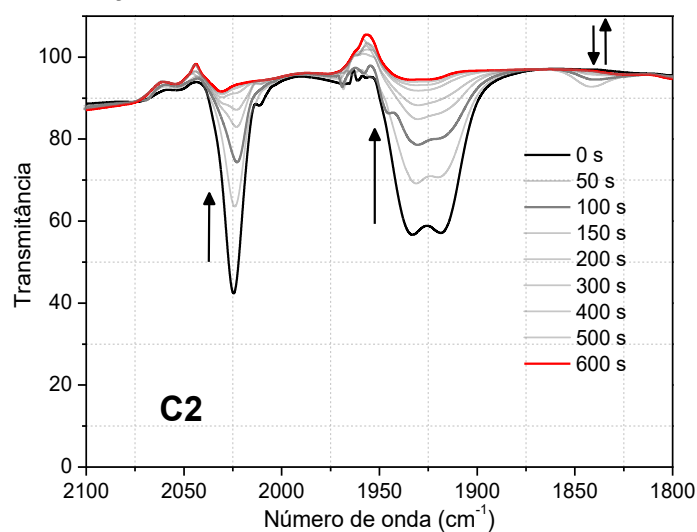


Figura 66 Variação espectral na região de IV (2100 e 1800 cm^{-1}) do composto **C3** em DMF, durante a fotoliberação induzida de CO.

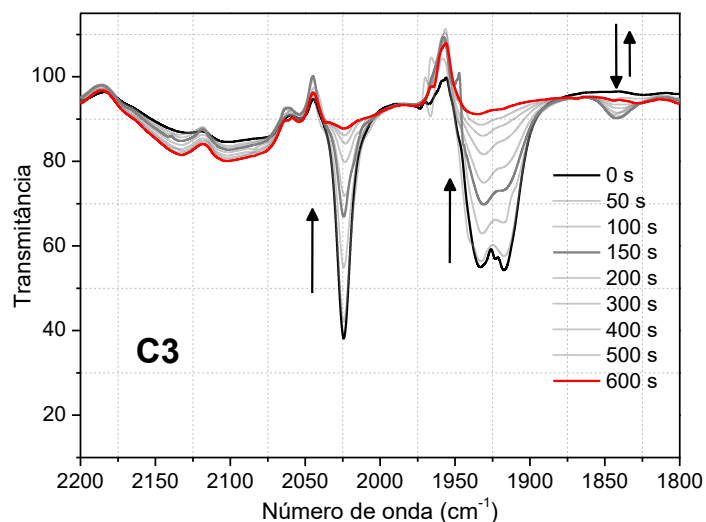
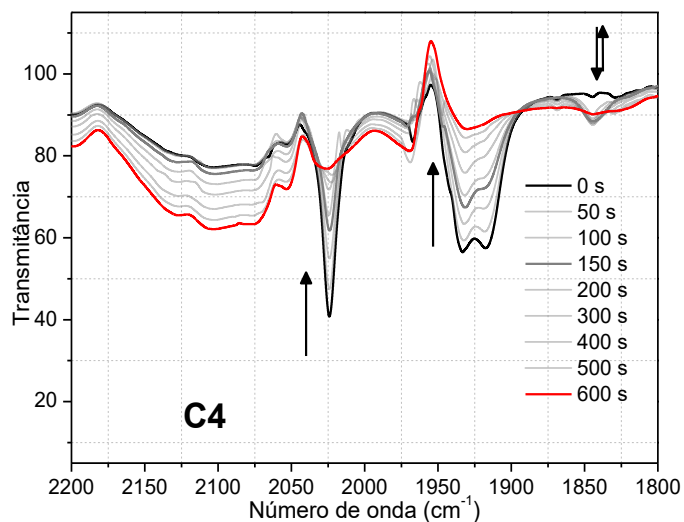


Figura 67 Variação espectral na região de IV (2100 e 1800 cm^{-1}) do composto **C4** em DMF, durante a fotoliberação induzida de CO.



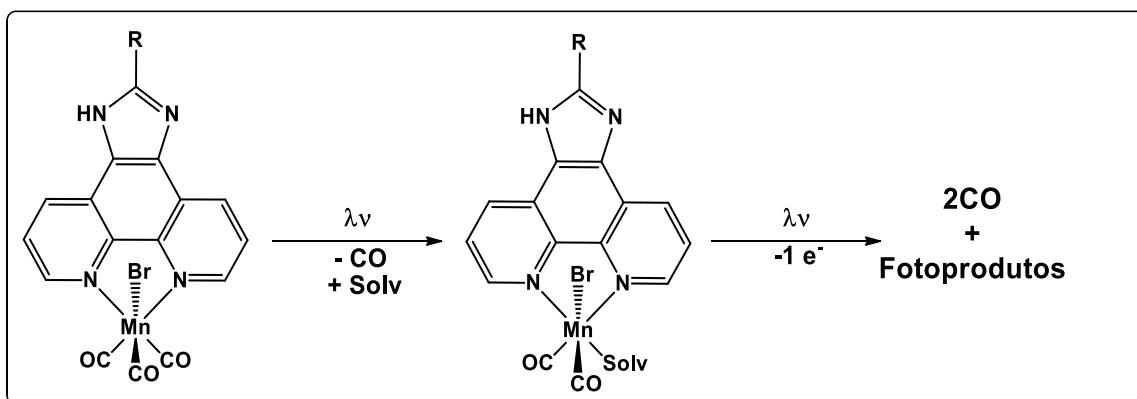
Com o aumento do tempo de exposição à luz, as bandas simétricas e assimétricas dos estiramentos da ligação $\text{C}\equiv\text{O}$ apresentaram decaimento sem deslocamento variáveis nos números de onda das vibrações, e apresentaram um desaparecimento virtual quase total. Além disso, durante o período de irradiação não foi verificado o alargamento das bandas dos estiramentos das carbonilas, o que serviu como indicador de que o ligante bromo se manteve ligado ao centro metálico.

Levando em conta os resultados observados durante o acompanhamento dos processos de fotoliberação de CO dos compostos **C1–C4**, por espectroscopia na região do UV-Vis e por espectroscopia vibracional na região do IV, bem como as propostas de mecanismos do processo de

fotoliberação de CO para compostos do tipo $[\text{Mn}(\text{NN})(\text{CO})_3(\text{X})]$ já descritas na literatura (PORDEL; WHITE, 2020; WEISS et al., 2020), pode-se sugerir provisoriamente que o mecanismo de fotoliberação de CO dos compostos **C1–C4**, passa por duas etapas básicas, onde inicialmente após os primeiros segundos de exposição a luz, um fóton absorvido promove a liberação de um equivalente de CO que pode ser substituído por uma molécula de solvente, podendo também ocorrer a formação da espécie intermediária biscarbonil que tão logo se degrada e ocorre a saída de dois equivalentes de CO de forma simultânea. O rápido surgimento da espécie biscarbonil pode estar associada à ausência de moléculas coordenantes no meio para estabilizar o composto, ou devido a oxidação do centro metálico, como também pode ser provocado por um processo de fotodegradação até o seu desaparecimento, tal como pode ser observado nos espectros vibracionais na região do IV.

Alguns pesquisadores sugerem que após a completa dissociação do CO ocorre a oxidação e dimerização dos centros metálicos, através de uma provável conversão interna (BERENDS; KURZ, 2012; PORDEL; WHITE, 2020; SACHS et al., 2016).

Figura 68 Esquema da proposta de mecanismo fotodissociativo dos complexos **C1–C4**.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

As taxas de dissociação de CO e os tempos de meia-vida dos MCCs foram determinadas utilizando a variação dos valores de absorção referentes aos comprimentos de onda máximo da MLCT dos complexos **C1**, **C3** e **C4**, durante os tempos de exposição à luz, e não apresentaram grandes variações nos valores dos parâmetros calculados. Foi possível obter duas taxas de conversão, sendo a primeira referente ao rendimento quântico, calculando a

razão entre o número de moléculas labilizadas pelo número de fótons absorvidos; e a segunda referente a constante de velocidade (k_{CO}) obtido pelo coeficiente angular de um gráfico da absorbância normalizada pelo tempo de irradiação, utilizando uma lei de decaimento exponencial simples (Equação II, pág. 52).

Os complexos **C1**, **C3** e **C4**, apresentaram tempos de meia-vida (Tabela 15) muito próximos, sendo o maior valor obtido para o complexo **C4** ($79,42 \pm 0,03$ s) e o menor valor para o complexo **C3** ($58,17 \pm 0,03$ s). Por outro lado, a maior taxa de dissociação de CO foi obtida para o complexo **C3** ($17,3 \pm 0,02$ s), e o complexo **C1** ($9,2 \pm 0,03$ s) apresentou a menor taxa. Os valores indicam que, nestes complexos, os grupos substituintes adicionados nas estruturas do ligante conferem vantagens significativas em termos de facilidade de liberação de CO.

Tabela 15 Constantes de fotodissociação, tempos de meia-vida e rendimentos quânticos para as fotoCORMs em DMF. $\lambda_{exc} = 450 \pm 10$ nm.

Complexos	$\lambda_{m\acute{a}x}$ (nm)	ϵ MLCT ($L \times mol^{-1} \times cm^{-1}$)	k_{CO} ($10^{-3} s^{-1}$)	$t_{1/2}$ (s)	Φ_{CO}
C1	427	4703	$9,2 \pm 0,03$	$73,13 \pm 0,03$	$0,019 \pm 0,004$
C2	432	11992	-	-	-
C3	426	7462	$17,3 \pm 0,02$	$58,17 \pm 0,03$	$0,013 \pm 0,003$
C4	430	6598	$12,8 \pm 0,02$	$79,42 \pm 0,03$	$0,022 \pm 0,009$
[Mn(phen)(CO) ₃ Br] ^a	-	1318	$10,0 \pm 0,16$	$6,92 \pm 1,92$	$0,333 \pm 0,017$
[Mn(dppz)(CO) ₃ Br] ^a	-	2219	$5,81 \pm 0,77$	$13,66 \pm 0,16$	$0,131 \pm 0,006$
fac-Mn(bpy)(CO) ₃ Br ^b	416	0.29	-	-	0.220 ± 0.010
[Mn(lmdansyl)(CO) ₃ (phen)](CF ₃ SO ₃) ^c	370		10.5 ± 0.02	-	0.350 ± 0.030

^a k ($\times 10^2$). Valores obtidos de Amorim, 2020; ^b Realizado em CH₃CN. $\epsilon \times 10^{-4}$ ($M^{-1}cm^{-1}$). $\lambda_{exc} = 405$ nm. Obtidos de Pordel & White, (2020); ^c Realizado em CH₃CN. $\lambda_{exc} = >400$ nm. Obtidos de Jimenez, (2018).

O complexo **C4**, apresentou o maior valor de rendimento quântico durante o processo de fotoliberação de CO. Os valores dos rendimentos

quânticos obtidos são muito menores que de outros compostos reportados na literatura.

Para os compostos *fac*-[Mn(*N,N*)(CO)₃Br], o perfil de absorção de luz visível é afetado pela variação do caráter de π -acidez do ligante *N,N*-bidentado, sendo que a densidade eletrônica no centro do metal Mn^I é levemente afetada. Desse modo, os valores de rendimento quântico de liberação de CO tendem a sofrer influência da π -acidez do ligante *N,N*-bidentado.

O grupo de Mascharak, sintetizou uma série de compostos *fac*-[Mn(*N,N*)(CO)₃Br], em que *N,N* = (2-feniliminometil)quinolina (pimq); 2-quinolina-*N*-(2-metiltiofenil)metilenoimina (qmtpm); e 2-piridil-*N*-(2-metiltiofenil)metilenoimina (pmtpm)), e demonstraram que o aumento do caráter π receptor dos ligantes *N,N*-bidentados nas fotoCORMs aumenta o rendimento quântico de liberação de CO, haja vista que o Φ_{CO} aumenta com o aumento da conjugação nos ligantes *N,N*-bidentados (qmtpm > pmtpm > pimq).

5.4.1 Interação dos fotoCORMs com o substrato mioglobina

Existem várias formas para induzir a liberação de CO em compostos carbonílicos, e essa liberação de CO pode ocorrer por mecanismos de substituição ou decomposição da CORMs (ROMÃO et al., 2012). Há atualmente na literatura diversos métodos analíticos aplicados para determinar e quantificar o CO que é liberado das fotoCORMs (JIMENEZ et al., 2019; RIMMER; RICHTER; FORD, 2010), no entanto, o chamado ensaio de mioglobina é quase que o padrão por ser a técnica mais utilizada para avaliar a liberação de CO em compostos carbonílicos com potencial de atuarem como CORMs. O ensaio acompanha espectrofotometricamente a conversão de deoximioglobina (deoxi-Mb) em carboximioglobina (COMb), na faixa de 500 – 600 nm, onde ocorrem os picos máximos da banda Q de absorção referentes ao grupo heme em ambos deoxi-Mb e COMb. A Mb se liga de forma irreversível ao CO liberado pelas fotoCORMs após a fotoclivagem resultando na formação da COMb que surge no espectro eletrônico como duas bandas em \approx 540 – 578 nm (ATKIN et al., 2011).

Para cada composto, foram adicionados 20 μ L com concentração de \approx 1,0 \times 10⁻³ mol L⁻¹ (em DMF) de complexo para uma cubeta de quartzo (volume

1,5 mL). Na sequência foram adicionados 980 μL de uma solução desgaseificada de mioglobina (0,16 g, 10 mL) em solução tampão fosfato PBS pH 7,4. Na ausência de luz e de oxigênio, nenhuma mudança espectral foi observada ao longo de 1 h, indicando que os complexos **C1–C4** não liberaram CO quando mantidos no escuro e na presença do ditionito de sódio.

Durante a exposição dos complexos à radiação luminosa com luz LEDs azul 450 ± 10 nm, sob atmosfera de argônio, a intensidade das duas novas bandas em aproximadamente 542 e 577 nm aumentou até atingir um platô, enquanto a intensidade da banda Q de absorvância da deoxi-Mb em ≈ 560 nm diminuiu lentamente. Este comportamento é um indicativo da conversão da deoxi-Mb em COMb, e confirma a liberação de CO dos complexos por foto-excitação. Nas Figuras 69-72, são exibidas as mudanças nos espectros de absorção na faixa de 500 – 600 nm, referente a conversão de deoxi-Mb em COMb dos compostos **C1–C4** solubilizados em DMF, no tempo máximo de 160 minutos de irradiação luminosa, em que não se verificou mais mudanças significativas no espectro, indicando assim que a liberação de CO havia cessado. A linha vermelha em forma de parábola com um máximo de absorção em ≈ 557 nm, marca o tempo zero em que apenas a deoxi-Mb está presente.

Figura 69 Espectro na região do UV-Vis referente a conversão de deoxi-Mb em COMb, para o complexo **C1**.

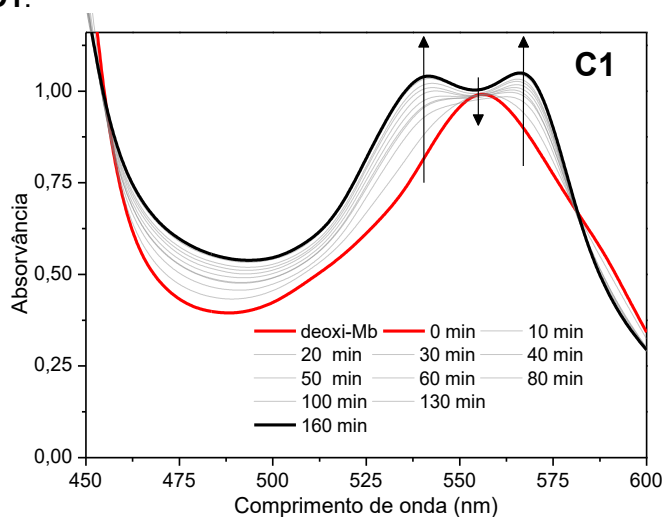


Figura 70 Espectro na região do UV-Vis referente a conversão de deoxi-Mb em COMb, para o complexo **C2**.

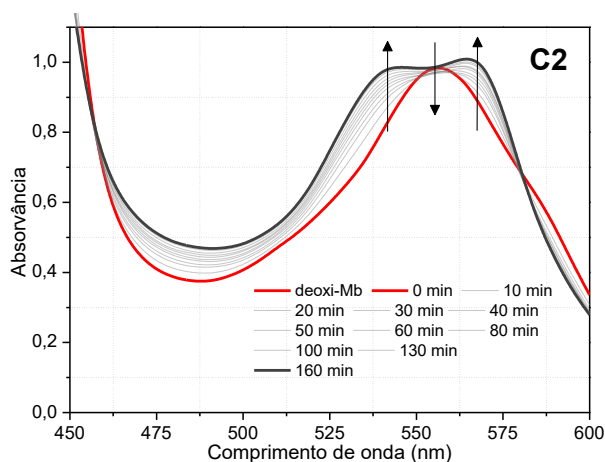


Figura 71 Espectro na região do UV-Vis referente a conversão de deoxy-Mb em COMb, para o complexo **C3**.

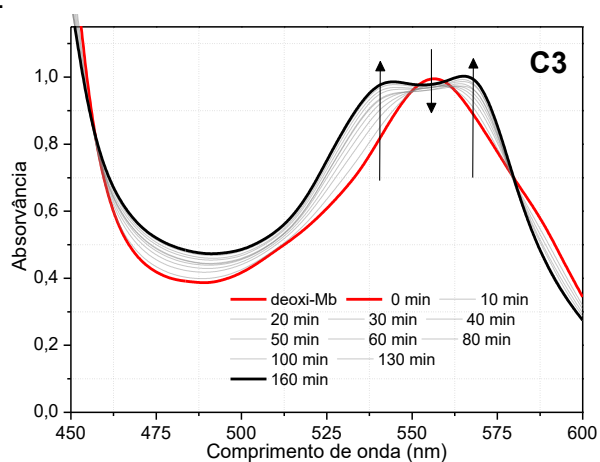
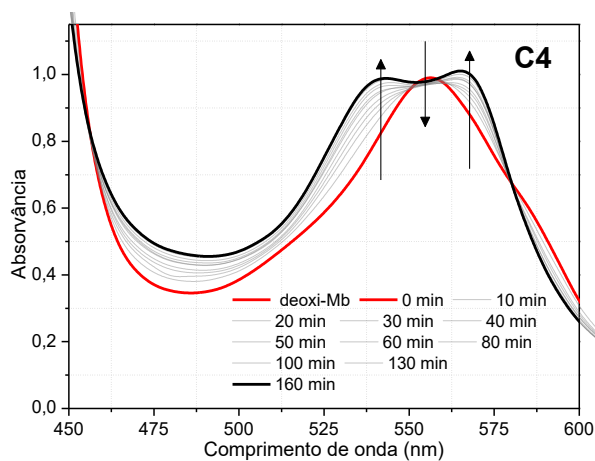


Figura 72 Espectro na região do UV-Vis referente a conversão de deoxy-Mb em COMb, para o complexo **C4**.



A Tabela 16 mostra que as quantidades de CO que os compostos **C1**–**C4** apresentaram são similares e superiores a 1 mol de CO por mol de MCC, sendo que o composto **C1** apresentou maior liberação de mols de CO, $1,578 \pm$

0,079 equivalentes de CO por mol de complexo **C1**, em relação aos compostos **C2**, **C3** e **C4**, $1,326 \pm 0,085$, $1,186 \pm 0,074$ e $1,184 \pm 0,251$ equivalentes de CO respectivamente.

O teste com a mioglobina para alguns fotoCORMs a base de ligantes bidentados 1,10-fenantrolina substituídas, contendo centro metálico de Mn^{II} apresentam valores de quantidade de CO liberado próximos aos que foram reportados no presente trabalho. Por exemplo, para o composto **Mn-1** [$MnBr(CO)_3(HCC-phen)$] relatado por Rossier e colaboradores (2020), apresentou uma rápida liberação de CO correspondente a 2,3 mol de CO por mol de fotoCORM, sob exposição à luz LED branca filtrada em um comprimento de onda de 420 nm. Por outro lado, os fotoCORMs contendo o ligante *N,N*-bidentado 1,10-fenantrolina-5,6-diona, sintetizados por Toscani et al. (2021), o ensaio de liberação de CO acompanhado espectroscopicamente pela formação da COMb resultou na liberação de $1,4 \mu\text{mol}$ de CO por cada μmol de complexo, sob irradiação de luz azul num intervalo de 80 minutos.

Tabela 16 Número de equivalentes de CO liberados por mol de fotoCORM durante irradiação a 450 ± 10 nm. [Complexos] $\approx 1,0 \cdot 10^{-3}$ mol L⁻¹

fotoCORMs	Quantidade de CO liberado (μmol)
C1	$1,578 \pm 0,079$
C2	$1,326 \pm 0,085$
C3	$1,186 \pm 0,074$
C4	$1,184 \pm 0,251$

O ensaio com substrato da mioglobina é conduzido em soluções aquosas em pH fisiológico e deve ser realizado em condições anaeróbicas para evitar a formação de adutos de oxigênio, isto porque o ferro da mioglobina é sensível ao oxigênio e, geralmente, utiliza-se como agente redutor padrão o ditionito de sódio ($Na_2S_2O_4$) para gerar a deoximioglobina. No entanto, o ditionito é facilmente reativo e tem influência na liberação de CO de certos CORMs, tal

como foi relatado por McLean e colaboradores (LING et al., 2018; MARHENKE; TREVINO; WORKS, 2016; MCLEAN; MANN; POOLE, 2012). Embora o uso do método de interação do CO livre com a deoximioglobina acompanhado por espectroscopia eletrônica ainda seja o método mais utilizado, algumas inconveniências podem ocorrer durante o ensaio, estas podem estar relacionadas a contaminação da mioglobina com impurezas ou a turbidez resultante da baixa solubilidade da CORM, que podem provocar interferências no processo de liberação e quantificação correta de CO (MCLEAN; MANN; POOLE, 2012).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho foram sintetizados quatro ligantes derivados da 1*H*-imidazol[4,5-*f*][1,10]fenantrolina (imidazofenantrolina) com diferentes grupos substituintes. Os ligantes foram caracterizados por diferentes técnicas espectroscópicas, espectrométricas e eletroquímicas.

A estabilidade dos quatro compostos carbonílicos de manganês(I) sintetizados foi monitorada por espectroscopia UV-Vis e condutividade molar em DMF, na ausência de luz por 12 horas. O perfil espectral e a condutividade molar dos quatro compostos sintetizados não apresentaram alterações significativas, mostrando que os compostos permaneceram com o ligante bromo coordenado no centro metálico.

Os quatro compostos carbonílicos de manganês foram capazes de liberar monóxido de carbono sob irradiação de luz LEDs azul 450 ± 10 nm, atuando assim como fotoCORMs. Na fotoliberação de CO, com exceção do composto **C2** todos os compostos exibiram uma pequena variação nas taxas de liberação determinadas quantitativamente por espectroscopia de UV-Vis, em que o complexo **C3** apresentou o maior valor ($17,3 \pm 0,02 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$), o menor tempo de meia vida ($58,17 \pm 0,03$ s) e rendimento quântico ($0,013 \pm 0,003$). Pelos resultados encontrados, foi possível perceber que a adição de grupos substituintes na extensão dos ligantes não apresentaram efeito significativo na fotoliberação.

A liberação de CO dos fotoCORMs também foi confirmada por meio de ensaios de mioglobina, durante 160 minutos de incidência de luz LEDs azul 450 ± 10 nm, com todos os complexos apresentando resultados semelhantes, e não sendo observada influência do ditonito de sódio durante o processo.

7 PERSPECTIVAS

Realizar estudos computacionais de Teoria do Funcional da Densidade (DFT) para uma melhor elucidação das transições eletrônicas observadas nos espectros de UV-Vis, e a associação dos orbitais e contribuintes associados com as transições eletrônicas;

Estudos espectroeletroquímicos para melhor elucidação das espécies formadas nos processos redox dos ligantes e complexos, bem como o número de elétrons envolvidos nos processos;

Ensaio de citotoxicidade e viabilidade celular para verificar atividade biológica dos compostos carbonílicos frente a agentes cancerígenos e infecciosos.

8 REFERÊNCIAS

- ADACH, W.; BŁASZCZYK, M.; OLAS, B. Carbon monoxide and its donors - Chemical and biological properties. **Chemico-Biological Interactions**, v. 318, p. 108973, fev. 2020.
- AGARWAL, P. et al. Recent advancements in the anticancer potentials of first row transition metal complexes. **Journal of the Indian Chemical Society**, v. 99, n. 8, p. 100556, ago. 2022.
- ALBERTO, R.; MOTTERLINI, R. Chemistry and biological activities of CO-releasing molecules (CORMs) and transition metal complexes. **Dalton Transactions**, n. 17, p. 1651, 2007.
- ALESSIO, E. (ED.). **Bioinorganic medicinal chemistry**. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH, 2011.
- ALEXANDER, S. P. H. et al. The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2013/14: Enzymes. **British Journal of Pharmacology**, v. 170, n. 8, p. 1797–1867, dez. 2013.
- ALREJA, P.; KAUR, N. Recent advances in 1,10-phenanthroline ligands for chemosensing of cations and anions. **RSC Advances**, v. 6, n. 28, p. 23169–23217, 2016.
- AMORIM, A. L. et al. Synthesis, characterization and biological evaluation of new manganese metal carbonyl compounds that contain sulfur and selenium ligands as a promising new class of CORMs. **Dalton Transactions**, v. 48, n. 17, p. 5574–5584, 2019.
- AMORIM, A. L. **LIBERAÇÃO FOTOINDUZIDA DE MONÓXIDO DE CARBONO: NOVAS PERSPECTIVAS NO DESIGN DE COMPOSTOS CARBONÍLICOS METÁLICOS**. Centro de Ciências Físicas e Matemáticas: Universidade Federal de Santa Catarina, 2020.
- ARCHAKOV, A. I. et al. Production of carbon monoxide by cytochrome P450 during iron-dependent lipid peroxidation. **Toxicology in Vitro**, v. 16, n. 1, p. 1–10, fev. 2002.
- ASCHNER, J. L.; ASCHNER, M. Nutritional aspects of manganese homeostasis. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 26, n. 4–5, p. 353–362, ago. 2005.
- ATKIN, A. J. et al. Modification of the deoxy-myoglobin/carbonmonoxy-myoglobin UV-vis assay for reliable determination of CO-release rates from organometallic carbonyl complexes. **Dalton Transactions**, v. 40, n. 21, p. 5755, 2011.
- BAI, Y.-L. et al. Oxovanadium phenanthroimidazole derivatives: synthesis, DNA binding and antitumor activities. **Transition Metal Chemistry**, v. 43, n. 2, p. 171–183, mar. 2018.

BENCINI, A.; LIPPOLIS, V. 1,10-Phenanthroline: A versatile building block for the construction of ligands for various purposes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 254, n. 17–18, p. 2096–2180, set. 2010.

BERENDS, H.-M.; KURZ, P. Investigation of light-triggered carbon monoxide release from two manganese photoCORMs by IR, UV–Vis and EPR spectroscopy. **Inorganica Chimica Acta**, v. 380, p. 141–147, jan. 2012.

BILSKA-WILKOSZ, A.; GÓRNY, M.; ICIEK, M. Biological and Pharmacological Properties of Carbon Monoxide: A General Overview. **Oxygen**, v. 2, n. 2, p. 130–151, 24 maio 2022.

BISCHOF, C. et al. 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, n. 16, p. 9297–9308, 19 ago. 2013.

BOROS, E.; DYSON, P. J.; GASSER, G. Classification of Metal-Based Drugs according to Their Mechanisms of Action. **Chem**, v. 6, n. 1, p. 41–60, jan. 2020.

BRAGA, H. DE C. **SÍNTESE E ESTUDO DAS PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DO LIGANTE [1,2,5]SELENODIAZOL[3,4-F][1,10]FENANTROLINA E SEUS COMPLEXOS DE FERRO (II) E EURÓPIO (III)**. Tese—Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 20 mar. 2015.

BRUGGER, J. et al. Carbon monoxide has antioxidative properties in the liver involving p38 MAP kinase pathway in a murine model of systemic inflammation. **Microcirculation**, p. no-no, maio 2010.

CAI, Z.-B. et al. Synthesis, characterization, and nonlinear optical responses of nickel(II) complexes with phenanthroline-based ligands. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 66, n. 13, p. 2388–2397, 1 jul. 2013.

CALUCCI, L. et al. Transition metal derivatives of 1,10-phenanthroline-5,6-dione: Controlled growth of coordination polynuclear derivatives. **Inorganica Chimica Acta**, v. 359, n. 12, p. 3911–3920, set. 2006.

CANO, R.; MACKEY, K.; MCGLACKEN, G. P. Recent advances in manganese-catalysed C–H activation: scope and mechanism. **Catalysis Science & Technology**, v. 8, n. 5, p. 1251–1266, 2018.

CARNEY, J. R.; DILLON, BARRY. R.; THOMAS, S. P. Recent Advances of Manganese Catalysis for Organic Synthesis: Recent Advances of Manganese Catalysis for Organic Synthesis. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2016, n. 23, p. 3912–3929, ago. 2016.

CARRINGTON, S. J.; CHAKRABORTY, I.; MASCHARAK, P. K. Exceptionally rapid CO release from a manganese(I) tricarbonyl complex derived from bis(4-

chloro-phenylimino)acenaphthene upon exposure to visible light. **Dalton Transactions**, v. 44, n. 31, p. 13828–13834, 2015.

CASTOR, K. J. et al. Cyclometalated Iridium(III) Imidazole Phenanthroline Complexes as Luminescent and Electrochemiluminescent G-Quadruplex DNA Binders. **Inorganic Chemistry**, v. 54, n. 14, p. 6958–6967, 20 jul. 2015.

CHAKRABORTY, I. et al. Synthesis, Structures, and CO Release Capacity of a Family of Water-Soluble PhotoCORMs: Assessment of the Biocompatibility and Their Phototoxicity toward Human Breast Cancer Cells. **Inorganic Chemistry**, v. 56, n. 3, p. 1534–1545, 6 fev. 2017.

CHAKRABORTY, I.; CARRINGTON, S. J.; MASCHARAK, P. K. Design Strategies To Improve the Sensitivity of Photoactive Metal Carbonyl Complexes (photoCORMs) to Visible Light and Their Potential as CO-Donors to Biological Targets. **Accounts of Chemical Research**, v. 47, n. 8, p. 2603–2611, 19 ago. 2014.

CHE, G. et al. Hydrothermal Syntheses of Some Derivatives of Tetraazatriphenylene. **Synthetic Communications**, v. 36, n. 17, p. 2519–2524, 1 ago. 2006.

CHOI, H.-I. et al. Controlled therapeutic delivery of CO from carbon monoxide-releasing molecules (CORMs). **Journal of Controlled Release**, v. 350, p. 652–667, out. 2022.

CLARK, J. E. et al. Cardioprotective Actions by a Water-Soluble Carbon Monoxide-Releasing Molecule. **Circulation Research**, v. 93, n. 2, 25 jul. 2003.

DE, S. et al. Luminescent ruthenium(II)-para-cymene complexes of aryl substituted imidazo-1,10-phenanthroline as anticancer agents and the effect of remote substituents on cytotoxic activities. **Inorganica Chimica Acta**, v. 515, p. 120066, jan. 2021.

DICHIARANTE, V.; PROTTI, S.; FAGNONI, M. Phenyl cation: A versatile intermediate. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 339, p. 103–113, abr. 2017.

ELGRISHI, N. et al. A Practical Beginner's Guide to Cyclic Voltammetry. **Journal of Chemical Education**, v. 95, n. 2, p. 197–206, 13 fev. 2018.

ENSLIN, L. E. et al. Rhenium(I) Tricarbonyl Complexes of 1,10-Phenanthroline Derivatives with Unexpectedly High Cytotoxicity. **Inorganic Chemistry**, v. 62, n. 31, p. 12237–12251, 7 ago. 2023.

ESEOLA, A. O. et al. Electronic/substituents influence on imidazole ring donor-acceptor capacities using 1H-imidazo[4,5-f][1,10]phenanthroline frameworks. **New Journal of Chemistry**, v. 36, n. 4, p. 891, 2012.

FORESTI, R.; BANI-HANI, M. G.; MOTTERLINI, R. Use of carbon monoxide as a therapeutic agent: promises and challenges. **Intensive Care Medicine**, v. 34, n. 4, p. 649–658, abr. 2008.

FRENKING, G. et al. Metal–CO Bonding in Mononuclear Transition Metal Carbonyl Complexes. **JACS Au**, v. 1, n. 5, p. 623–645, 24 maio 2021.

FUKUTO, J. M. et al. Small Molecule Signaling Agents: The Integrated Chemistry and Biochemistry of Nitrogen Oxides, Oxides of Carbon, Dioxygen, Hydrogen Sulfide, and Their Derived Species. **Chemical Research in Toxicology**, v. 25, n. 4, p. 769–793, 16 abr. 2012.

GAGNE, R. R.; KOVAL, C. A.; LISENSKY, G. C. Ferrocene as an internal standard for electrochemical measurements. **Inorganic Chemistry**, v. 19, n. 9, p. 2854–2855, set. 1980.

GASSER, G.; METZLER-NOLTE, N. The potential of organometallic complexes in medicinal chemistry. **Current Opinion in Chemical Biology**, Bioinorganic Chemistry • Biocatalysis and Biotransformation • Omics. v. 16, n. 1, p. 84–91, 1 abr. 2012.

GEARY, W. J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 7, n. 1, p. 81–122, out. 1971.

GOLDBAUM, L. R.; RAMIREZ, R. G.; ABSALON, K. B. What is the mechanism of carbon monoxide toxicity? **Aviation, Space, and Environmental Medicine**, v. 46, n. 10, p. 1289–1291, out. 1975.

GONZALES, M. A.; MASCHARAK, P. K. Photoactive metal carbonyl complexes as potential agents for targeted CO delivery. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 133, p. 127–135, abr. 2014.

GONZALEZ, M. A. et al. 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, n. 21, p. 11930–11940, 5 nov. 2012.

HEINEMANN, S. H. et al. Carbon monoxide – physiology, detection and controlled release. **Chem. Commun.**, v. 50, n. 28, p. 3644–3660, 2014.

HERNÁNDEZ-ROMERO, D. et al. First-row transition metal compounds containing benzimidazole ligands: An overview of their anticancer and antitumor activity. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 439, p. 213930, jul. 2021.

HU, F. et al. Imidazole Scaffold Based Compounds in the Development of Therapeutic Drugs. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 28, p. 2514–2528, nov. 2021.

HU, M. et al. A series of Mn(i) photo-activated carbon monoxide-releasing molecules with benzimidazole coligands: synthesis, structural characterization, CO releasing properties and biological activity evaluation. **Rsc Advances**, v. 9, n. 36, p. 20505–20512, 4 jul. 2019.

ISMAILOVA, A. et al. An Overview of the Potential Therapeutic Applications of CO-Releasing Molecules. **Bioinorganic Chemistry and Applications**, v. 2018, p. 8547364, 2018.

JACOBSEN, N. E. **NMR data interpretation explained: understanding 1D and 2D NMR spectra of organic compounds and natural products**. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc, 2017.

Jl, X. et al. Esterase-Sensitive and pH-Controlled Carbon Monoxide Prodrugs for Treating Systemic Inflammation. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 62, n. 6, p. 3163–3168, 28 mar. 2019.

JIMENEZ, J. et al. A Luminescent Manganese PhotoCORM for CO Delivery to Cellular Targets under the Control of Visible Light. **Inorganic Chemistry**, v. 57, n. 4, p. 1766–1773, 19 fev. 2018.

JIMENEZ, J. et al. 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, jan. 2019.

JIMENEZ, J.; CHAKRABORTY, I.; MASCHARAK, P. K. Synthesis and Assessment of CO-Release Capacity of Manganese Carbonyl Complexes Derived from Rigid -Diimine Ligands of Varied Complexity. **European Journal of Inorganic Chemistry**, n. 30, p. 5021–5026, out. 2015.

JIN, C. et al. Cyclometalated iridium(III) complexes with imidazo[4,5-f][1,10]phenanthroline derivatives for mitochondrial imaging in living cells. **Dalton Transactions**, v. 44, n. 16, p. 7538–7547, 2015.

KANNO, T.; TAKASE, T.; OYAMA, D. Effects of Chemically-Modified Polypyridyl Ligands on the Structural and Redox Properties of Tricarbonylmanganese(I) Complexes. **Molecules**, v. 25, n. 24, p. 5921, 14 dez. 2020.

KARGES, J.; STOKES, R. W.; COHEN, S. M. Metal complexes for therapeutic applications. **Trends in Chemistry**, v. 3, n. 7, p. 523–534, jul. 2021.

KAWAHARA, B. et al. Carbon monoxide sensitizes cisplatin-resistant ovarian cancer cell lines toward cisplatin via attenuation of levels of glutathione and nuclear metallothionein. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 191, p. 29–39, fev. 2019.

KELLER, S. et al. A tutorial for the assessment of the stability of organometallic complexes in biological media. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 906, p. 121059, jan. 2020.

KLEIN, M. et al. IR Spectroscopic Methods for the Investigation of the CO Release from CORMs. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 118, n. 29, p. 5381–5390, 24 jul. 2014.

KUBICKA, A. et al. Metallocarbonyl complexes: $(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{M}(\text{CO})_n(\eta^1\text{-N-imidato})$ (M = Fe, Ru, Mo, W; n = 2, 3) as new photoactive CO-releasing molecules (CORMs). **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 351, p. 115–123, jan. 2018.

KUHN, H. J.; BRASLAVSKY, S. E.; SCHMIDT, R. Chemical actinometry (IUPAC Technical Report). **Pure and Applied Chemistry**, v. 76, n. 12, p. 2105–2146, 1 jan. 2004.

KURTZ, D. A. et al. Correlations between photophysical and electrochemical properties for a series of new Mn carbonyl complexes containing substituted phenanthroline ligands. **Inorganica Chimica Acta**, v. 427, p. 22–26, mar. 2015.

LEE, S. X. et al. Synthesis of group 6 (chromium, molybdenum, and tungsten) photoCORMs as potential antimicrobial and anticancer agents. **Inorganica Chimica Acta**, v. 525, p. 120491, set. 2021a.

LEE, S. X. et al. Synthesis of phenanthroline-based ligand and its UV activable tetracarbonyl photoCORMs based on chromium, molybdenum, and tungsten as cytotoxic and antimicrobial agents. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 954–955, p. 122103, dez. 2021b.

LEE, S. X. et al. Group 6 photo-activable carbon monoxide-releasing molecules (PhotoCORMs) with 1'10-phenanthroline based ligand as potential anti-proliferative and anti-microbial agents. **Inorganica Chimica Acta**, v. 537, p. 120931, jul. 2022.

LIAO, S. et al. Microwave-assisted synthesis of phenanthroimidazole derivatives as stabilizer of c-myc G-quadruplex DNA. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 22, p. 6503–6508, nov. 2014.

LING, K. et al. Carbon Monoxide and Its Controlled Release: Therapeutic Application, Detection, and Development of Carbon Monoxide Releasing Molecules (CORMs). **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 61, n. 7, p. 2611–2635, 12 abr. 2018.

MANN, B. E. CO-Releasing Molecules: A Personal View. **Organometallics**, v. 31, n. 16, p. 5728–5735, 27 ago. 2012.

MANSOUR, A. M. et al. Wavelength-Dependent Control of the CO Release Kinetics of Manganese(I) Tricarbonyl PhotoCORMs with Benzimidazole Coligands. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2019, n. 42, p. 4572–4581, 14 nov. 2019.

MARHENKE, J.; TREVINO, K.; WORKS, C. The chemistry, biology and design of photochemical CO releasing molecules and the efforts to detect CO for biological applications. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 306, p. 533–543, jan. 2016.

MCGRATH, J. J.; LEVISEUR, C. Cardiorespiratory responses to intestinal injection of carbon monoxide. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 21, p. 103–107, jan. 1984.

MCLEAN, S.; MANN, B. E.; POOLE, R. K. Sulfite species enhance carbon monoxide release from CO-releasing molecules: Implications for the deoxymyoglobin assay of activity. **Analytical Biochemistry**, v. 427, n. 1, p. 36–40, ago. 2012.

MCRAE, K. E. et al. Inhaled carbon monoxide increases vasodilation in the microvascular circulation. **Microvascular Research**, v. 123, p. 92–98, maio 2019.

MIESSLER, G. L.; FISCHER, P. J.; TARR, D. A. **Inorganic chemistry**. Fifth edition ed. Boston: Pearson, 2014.

MONTALTI, M.; MUROV, S. L. (EDS.). **Handbook of photochemistry**. 3rd ed ed. Boca Raton: CRC/Taylor & Francis, 2006.

MOTTERLINI, R. et al. Carbon Monoxide-Releasing Molecules: Characterization of Biochemical and Vascular Activities. **Circulation Research**, v. 90, n. 2, 8 fev. 2002.

MOTTERLINI, R.; FORESTI, R. Biological signaling by carbon monoxide and carbon monoxide-releasing molecules. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 312, n. 3, p. C302–C313, 1 mar. 2017.

MOTTERLINI, R.; OTTERBEIN, L. E. The therapeutic potential of carbon monoxide. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 9, n. 9, p. 728–743, set. 2010.

MUSIB, D. et al. Mn(I)-based photoCORMs for trackable, visible light-induced CO release and photocytotoxicity to cancer cells. **Polyhedron**, v. 172, p. 125–131, nov. 2019.

NAITHANI, S. et al. Imidazo[4,5-f][1,10]phenanthroline based luminescent probes for anion recognition: Recent achievements and challenges. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 475, p. 214894, jan. 2023.

NDAGI, U.; MHLONGO, N.; SOLIMAN, M. Metal complexes in cancer therapy – an update from drug design perspective. **Drug Design, Development and Therapy**, v. Volume11, p. 599–616, mar. 2017.

NIESEL, J. et al. Photoinduced CO release, cellular uptake and cytotoxicity of a tris(pyrazolyl)methane (tpm) manganese tricarbonyl complex. **Chemical Communications**, n. 15, p. 1798, 2008.

OTTERBEIN, L. E.; FORESTI, R.; MOTTERLINI, R. Heme Oxygenase-1 and Carbon Monoxide in the Heart: The Balancing Act Between Danger Signaling and Pro-Survival. **Circulation Research**, v. 118, n. 12, p. 1940–1959, 10 jun. 2016.

PAQUI, M. S. S. et al. Spectroscopical and Molecular Studies of Four Manganese(I) PhotoCORMs with Bioinspired Ligands Containing Non-Coordinated Phenol Groups. **Molecules**, v. 28, n. 8, p. 3439, 13 abr. 2023.

PAVIA, D. L. (ED.). **Introduction to spectroscopy**. 4th ed ed. Belmont, CA: Brooks/Cole, Cengage Learning, 2009.

PENA, A. C. et al. A Novel Carbon Monoxide-Releasing Molecule Fully Protects Mice from Severe Malaria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 3, p. 1281–1290, mar. 2012.

PENA, A. C.; PAMPLONA, A. Heme oxygenase-1, carbon monoxide, and malaria – The interplay of chemistry and biology. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 453, p. 214285, fev. 2022.

PIANTADOSI, C. A. Biological Chemistry of Carbon Monoxide. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 4, n. 2, p. 259–270, abr. 2002.

PIERRI, A. E. et al. A Luminescent and Biocompatible PhotoCORM. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, n. 44, p. 18197–18200, 7 nov. 2012.

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, mar. 2020.

PORDEL, S. et al. Impact of steric bulk on photoinduced ligand exchange reactions in Mn(I) photoCORMs. **Inorganica Chimica Acta**, v. 511, p. 119845, out. 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, jan. 2020.

PSOMAS, G.; KESSISSOGLU, D. P. Quinolones and non-steroidal anti-inflammatory drugs interacting with copper(ii), nickel(ii), cobalt(ii) and zinc(ii):

structural features, biological evaluation and perspectives. **Dalton Transactions**, v. 42, n. 18, p. 6252, 2013.

RAJEBHOSALE, B. S. et al. Aryl-1H-imidazole[4,5-*f*][1,10]phenanthroline Cu(II) complexes: Electrochemical and DNA interaction studies. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 175, p. 129–137, out. 2017.

REDDY, K. L. et al. Synthesis, characterization, photocleavage, antimicrobial activity and DNA binding of [Co(bpy)₂MHPIP]³⁺, [Co(dmb)₂MHPIP]³⁺, and [Co(phen)₂MHPIP]³⁺ complexes. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 62, n. 24, p. 3997–4008, 20 dez. 2009.

RIMMER, R. D.; RICHTER, H.; FORD, P. C. A Photochemical Precursor for Carbon Monoxide Release in Aerated Aqueous Media. **Inorganic Chemistry**, v. 49, n. 3, p. 1180–1185, 1 fev. 2010.

ROMÃO, C. C. et al. Developing drug molecules for therapy with carbon monoxide. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 9, p. 3571, 2012.

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. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 209, p. 111122, ago. 2020.

ROZHKOV, A. V. et al. Copper(I) ionic complexes based on imidazo[4,5-*f*][1,10]phenanthroline diimine chelating ligands: crystal structures, and photo- and electroluminescence properties. **New Journal of Chemistry**, v. 44, n. 1, p. 110–120, 2020.

RYTER, S. W.; CHOI, A. M. K. Targeting heme oxygenase-1 and carbon monoxide for therapeutic modulation of inflammation. **Translational Research**, v. 167, n. 1, p. 7–34, jan. 2016.

SACHS, U. et al. Light- or oxidation-triggered CO release from [Mn^I(CO)₃(κ^3 -L)] complexes: reaction intermediates and a new synthetic route to [Mn^{III/IV}2(μ -O)₂(L)₂] compounds. **Dalton Transactions**, v. 45, n. 43, p. 17464–17473, 2016.

SANNA, D. et al. V^{IV}O complexes with antibacterial quinolone ligands and their interaction with serum proteins. **Dalton Transactions**, v. 47, n. 7, p. 2164–2182, 2018.

SCHATZSCHNEIDER, U. PhotoCORMs: Light-triggered release of carbon monoxide from the coordination sphere of transition metal complexes for biological applications. **Inorganica Chimica Acta**, v. 374, n. 1, p. 19–23, 1 ago. 2011.

SCHATZSCHNEIDER, U. Novel lead structures and activation mechanisms for CO-releasing molecules (CORMs). **British Journal of Pharmacology**, v. 172, n. 6, p. 1638–1650, 1 mar. 2015.

SHAIK, D. K. A.; AHMED, A. Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of Imidazole Derivatives of 1,10-Phenanthroline and their Complexes. **International Journal of Advanced Research in Chemical Science**, v. 1, n. 5, p. 1–6, jul. 2014.

SHRIVER, D. F.; DREZDZON, M. A. **The manipulation of air-sensitive compounds**. 2. ed., 4. pr ed. New York: Wiley, 1986.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Spectrometric identification of organic compounds**. 7th ed ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2005.

SKOOG, D. A. et al. **Fundamentals of analytical chemistry**. Ninth edition ed. Belmont, CA: Brooks/Cole, Cengage Learning, 2014.

SLANINA, T.; ŠEBEJ, P. Visible-light-activated photoCORMs: rational design of CO-releasing organic molecules absorbing in the tissue-transparent window. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 17, n. 6, p. 692–710, 2018.

SLIKBOER, S. R. et al. Imidazole fused phenanthroline (PIP) ligands for the preparation of multimodal Re(I) and ^{99m}Tc(I) probes. **Dalton Transactions**, v. 49, n. 42, p. 14826–14836, 2020.

SONG, F. et al. Cyclic Compressive Stress Regulates Apoptosis in Rat Osteoblasts: Involvement of PI3K/Akt and JNK MAPK Signaling Pathways. **PLOS ONE**, v. 11, n. 11, p. e0165845, 2 nov. 2016.

SONG, R. et al. Carbon Monoxide Inhibits T Lymphocyte Proliferation via Caspase-Dependent Pathway. **The Journal of Immunology**, v. 172, n. 2, p. 1220–1226, 15 jan. 2004.

STANBURY, M. et al. Mn-carbonyl molecular catalysts containing a redox-active phenanthroline-5,6-dione for selective electro- and photoreduction of CO₂ to CO or HCOOH. **Electrochimica Acta**, v. 240, p. 288–299, jun. 2017.

STUFKENS, D. Ligand-dependent excited state behaviour of Re(I) and Ru(II) carbonyl–diimine complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 177, n. 1, p. 127–179, out. 1998.

TANG, Q. et al. NIR light-controlled mitochondria-targeted delivery of carbon monoxide combined with histone deacetylase inhibition for synergistic anticancer therapy. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 226, p. 111656, jan. 2022.

TANG, T. et al. Experimental and DFT studies on the vibrational and electronic spectra of 2-(1H-Imidazo [4,5-f][1,10]phenanthrolin-2-yl)phenol. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 117, p. 144–151, jan. 2014.

TARUSHI, A. et al. A step-ladder manganese(III) metallacrown hosting mefenamic acid and a manganese(II)–mefenamato complex: synthesis, characterization and cytotoxic activity. **New Journal of Chemistry**, v. 42, n. 9, p. 6955–6967, 2018.

TENHUNEN, R.; MARVER, H. S.; SCHMID, R. The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 61, n. 2, p. 748–755, out. 1968.

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. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 117, n. 2, p. 1081–1090, 17 jan. 2013.

TETTEH, S. et al. Electronic Spectra of *ortho* -Substituted Phenols: An Experimental and DFT Study. **Journal of Spectroscopy**, v. 2018, p. 1–10, 9 out. 2018.

TOSCANI, A. et al. Development of photoactivable phenanthroline-based manganese(I) CO-Releasing molecules (PhotoCORMs) active against ESKAPE bacteria and bacterial biofilms. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 213, p. 113172, mar. 2021.

VALERO-NAVARRO, A. et al. Iron-phthalocyanine complexes immobilized in nanostructured metal oxide as optical sensors of NO_x and CO: NMR and photophysical studies. **Journal of Porphyrins and Phthalocyanines**, v. 13, n. 04n05, p. 616–623, abr. 2009.

VANDEN BROECK, S. M. P.; CAZIN, C. S. J. Manganese-N-heterocyclic carbene (NHC) complexes – An overview. **Polyhedron**, v. 205, p. 115204, set. 2021.

VERMA, A. et al. Carbon Monoxide: a Putative Neural Messenger. **Science**, v. 259, n. 5093, p. 381–384, 15 jan. 1993.

WANKO, M. et al. Substitution effects on the absorption spectra of nitrophenolate isomers. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 14, n. 37, p. 12905, 2012.

WEI, C.-Y. et al. 4-(1H-Imidazo[4,5-f]-1,10-phenanthrolin-2-yl)phenol-based G-quadruplex DNA binding agents: Telomerase inhibition, cytotoxicity and DNA-binding studies. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 11, p. 3379–3387, jun. 2013.

WEINSTAIN, R. et al. Visible-to-NIR-Light Activated Release: From Small Molecules to Nanomaterials. **Chemical Reviews**, v. 120, n. 24, p. 13135–13272, 23 dez. 2020.

WEISS, V. C. et al. Light Response of Three Water-Soluble Mn-I PhotoCORMs: Spectroscopic Features and CO Release Investigation. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 30, n. 12, p. 2649–2659, dez. 2019.

WEISS, V. C. et al. Luminescent PhotoCORMs: Enabling/Disabling CO Delivery upon Blue Light Irradiation. **Inorganic Chemistry**, v. 59, n. 18, p. 13078–13090, 21 set. 2020.

WRIGHT, M. A.; WRIGHT, J. A. PhotoCORMs: CO release moves into the visible. **Dalton Transactions**, v. 45, n. 16, p. 6801–6811, 2016.

WU, L.; WANG, R. Carbon Monoxide: Endogenous Production, Physiological Functions, and Pharmacological Applications. **Pharmacological Reviews**, v. 57, n. 4, p. 585–630, dez. 2005.

WU, Q. et al. Synthesis, docking studies and antitumor activity of phenanthroimidazole derivatives as promising c-myc G-quadruplex DNA stabilizers. **Bioorganic Chemistry**, v. 102, p. 104074, set. 2020.

XU, H. et al. Effects of the substitution positions of Br group in intercalative ligand on the DNA-binding behaviors of Ru(II) polypyridyl complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 98, n. 1, p. 87–97, jan. 2004.

YAN, H. et al. Emerging Delivery Strategies of Carbon Monoxide for Therapeutic Applications: from CO Gas to CO Releasing Nanomaterials. **Small**, v. 15, n. 49, p. 1904382, dez. 2019.

YANG, X. et al. “CO in a pill”: Towards oral delivery of carbon monoxide for therapeutic applications. **Journal of Controlled Release**, v. 338, p. 593–609, out. 2021.

YANG, X.-X. et al. CO as a therapeutic agent: discovery and delivery forms. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 18, n. 4, p. 284–295, abr. 2020.

ZHANG, H.-L. et al. Visible light-controlled carbon monoxide delivery combined with the inhibitory activity of histone deacetylases from a manganese complex for an enhanced antitumor therapy. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 216, p. 111354, mar. 2021.

ZHOU, Y. et al. Harnessing carbon monoxide-releasing platforms for cancer therapy. **Biomaterials**, v. 255, p. 120193, out. 2020.

9 APÊNDICES

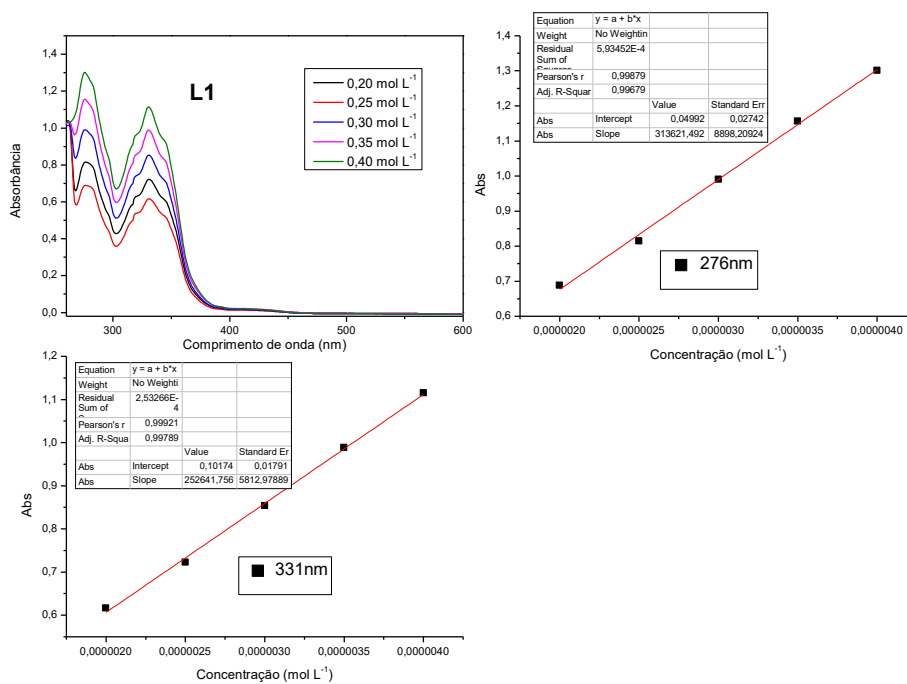
APÊNDICE A – Espectros eletrônicos para os ligantes **L1** – **L4**, e as referidas curvas de calibração.Figura 73. Espectro eletrônico do ligante **L1**, e as referidas curvas de calibração.

Figura 74 Espectro eletrônico para o ligante L2, e as referidas curvas de calibração

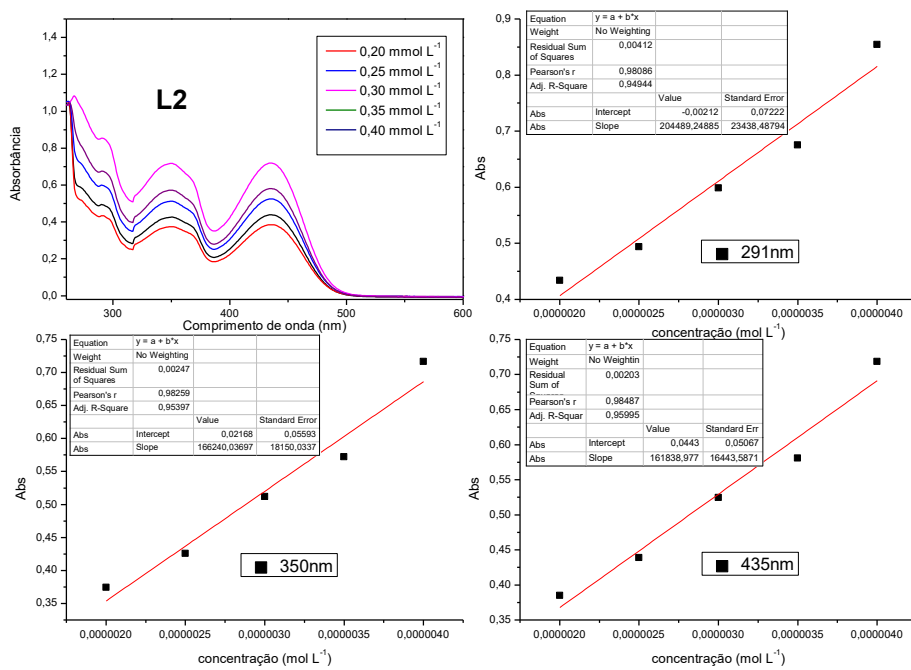


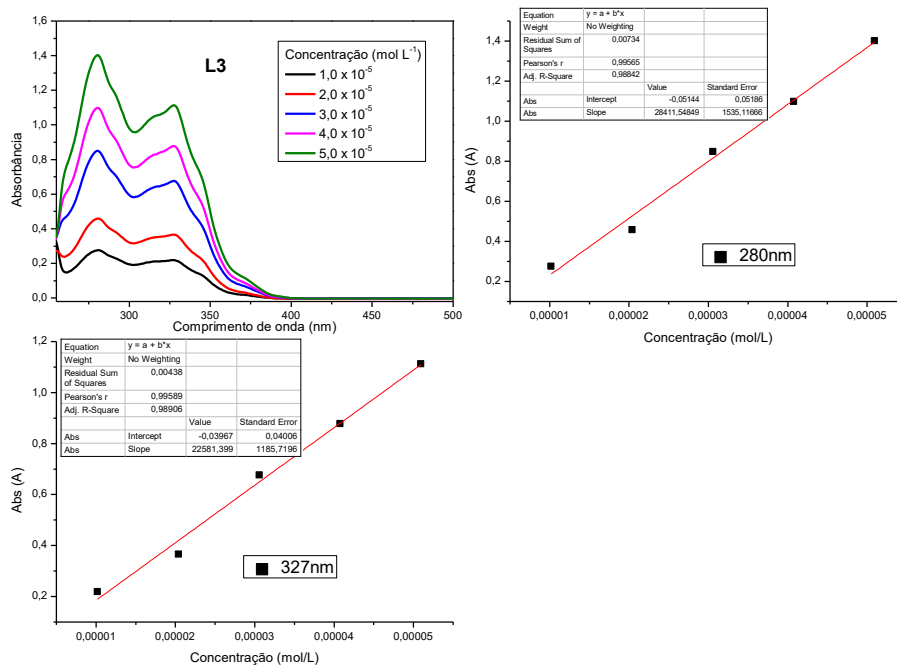
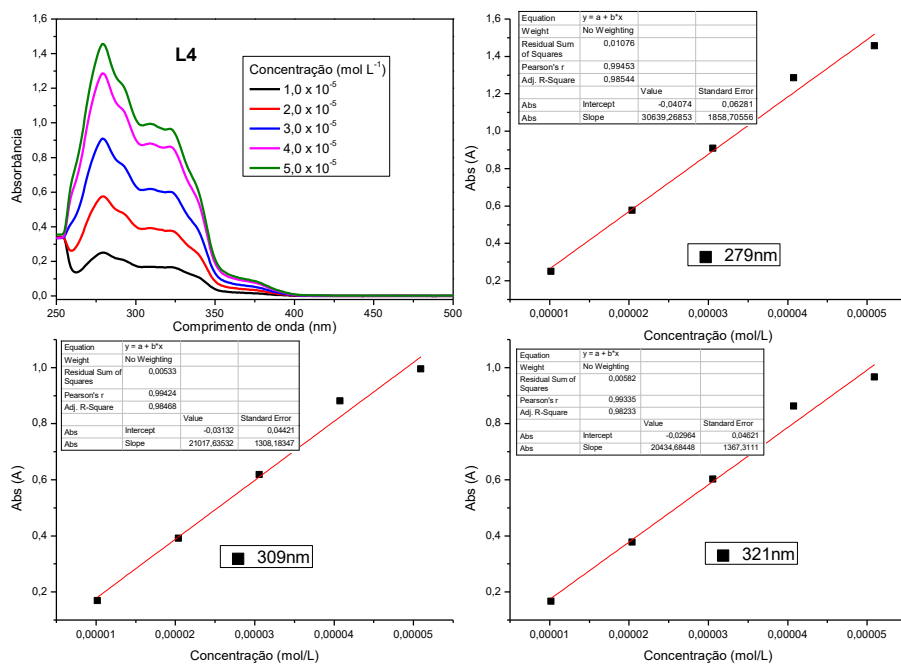
Figura 75 Espectro eletrônico para o ligante **L3**, e as referidas curvas de calibração.

Figura 76 Espectro eletrônico para o ligante L4, e as referidas curvas de calibração



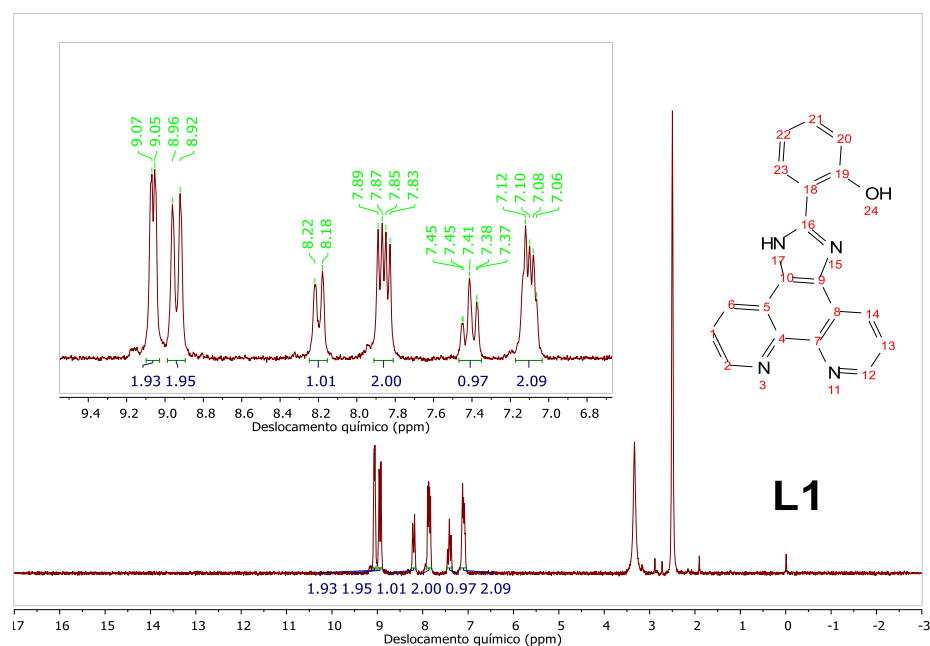
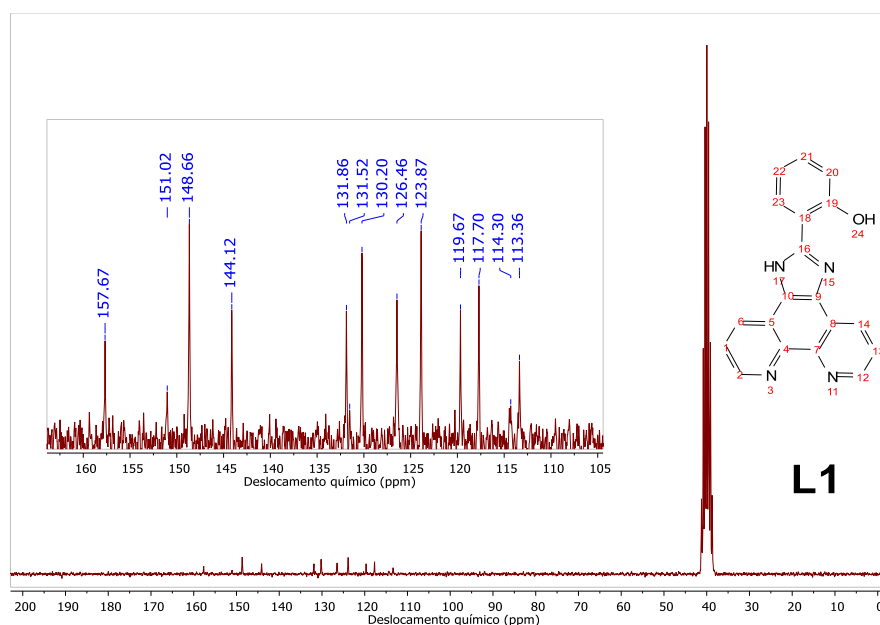
APÊNDICE B – Espectros de RMN de ^1H para os ligantes L1 – L4Figura 77 Espectros de RMN de ^1H para o ligante L1Figura 78 Espectros de RMN de ^{13}C para o ligante L1

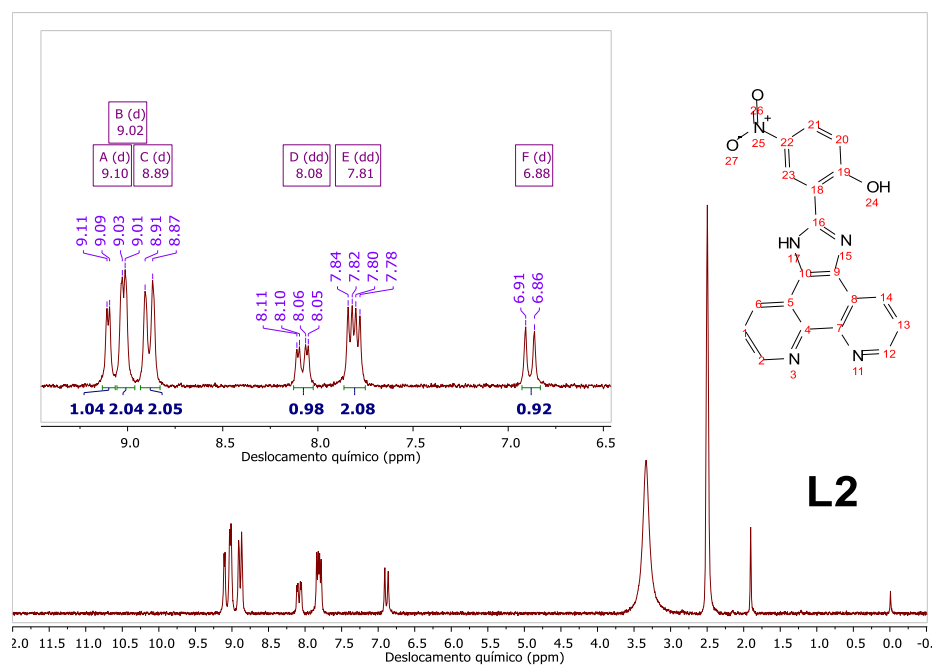
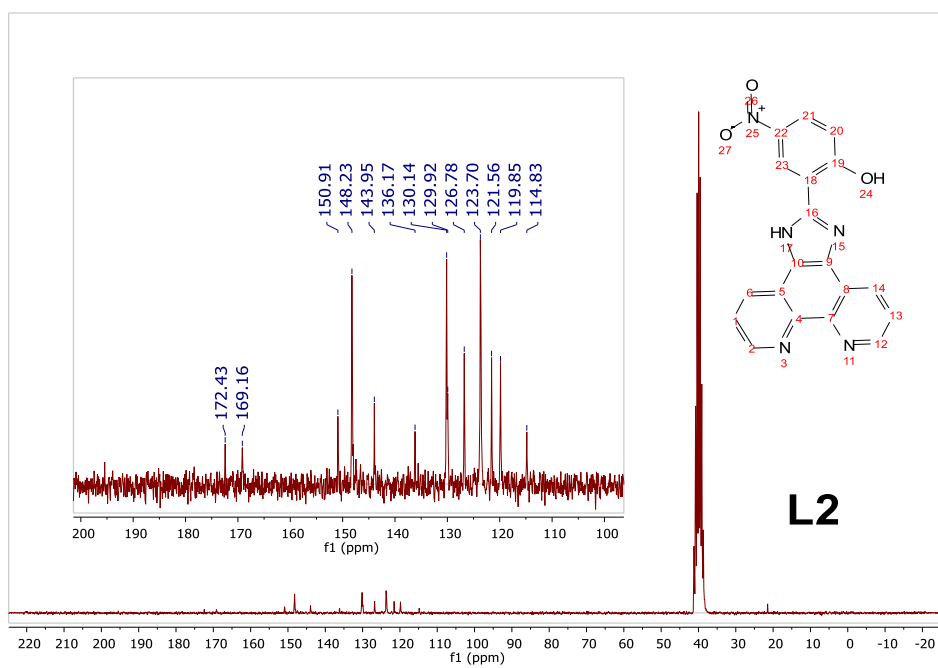
Figura 79 Espectros de RMN de ^1H para o ligante L2Figura 80 Espectros de RMN de ^{13}C para o ligante L2

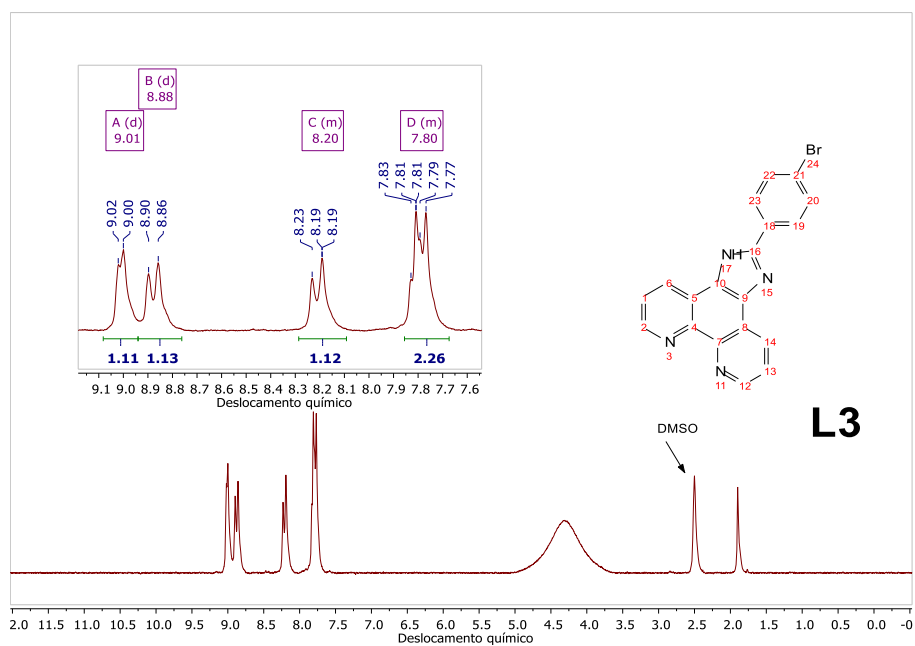
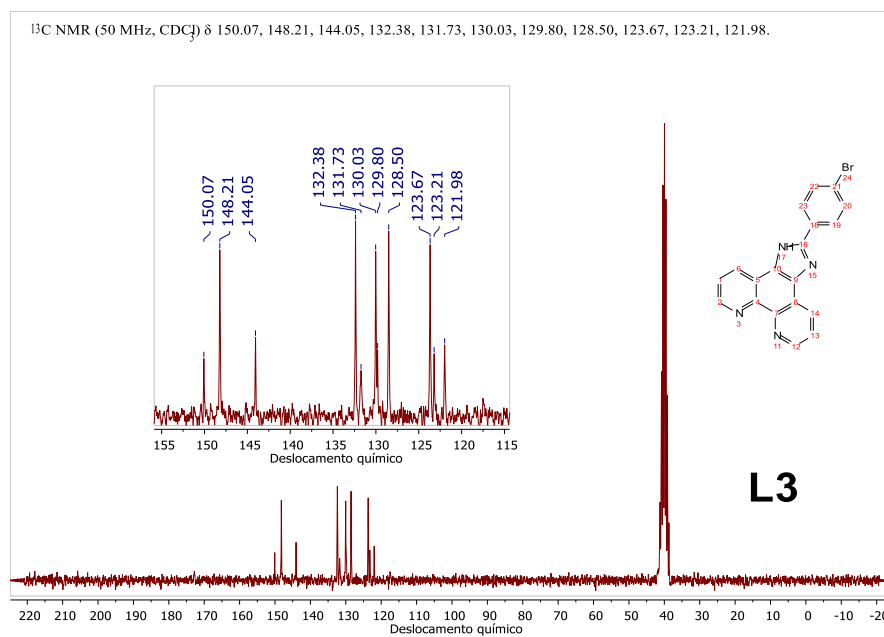
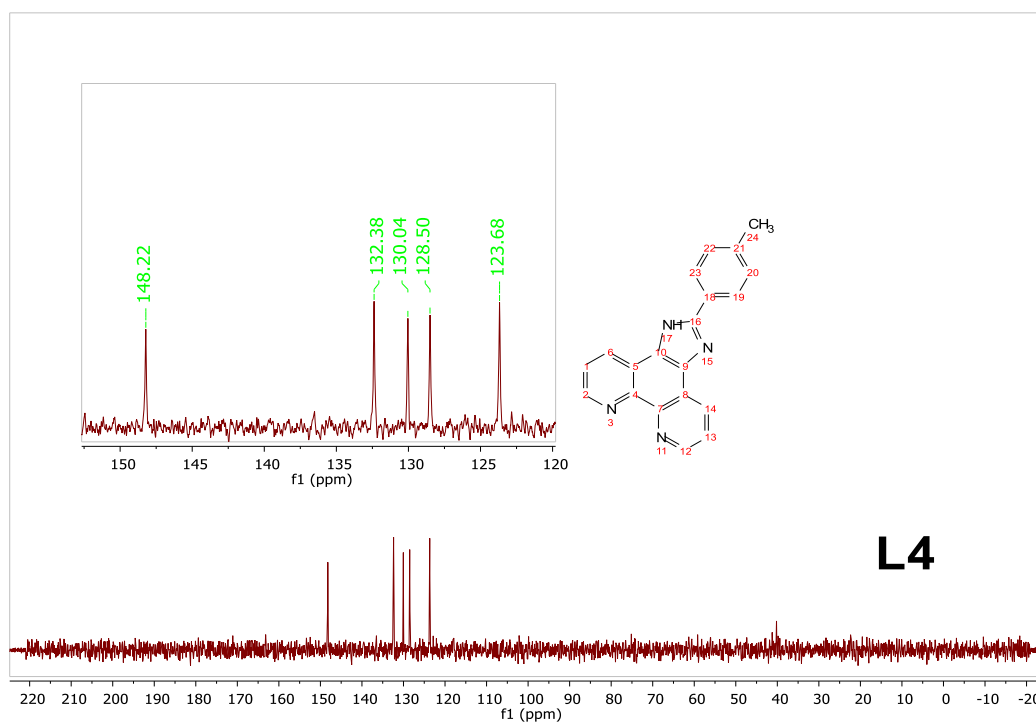
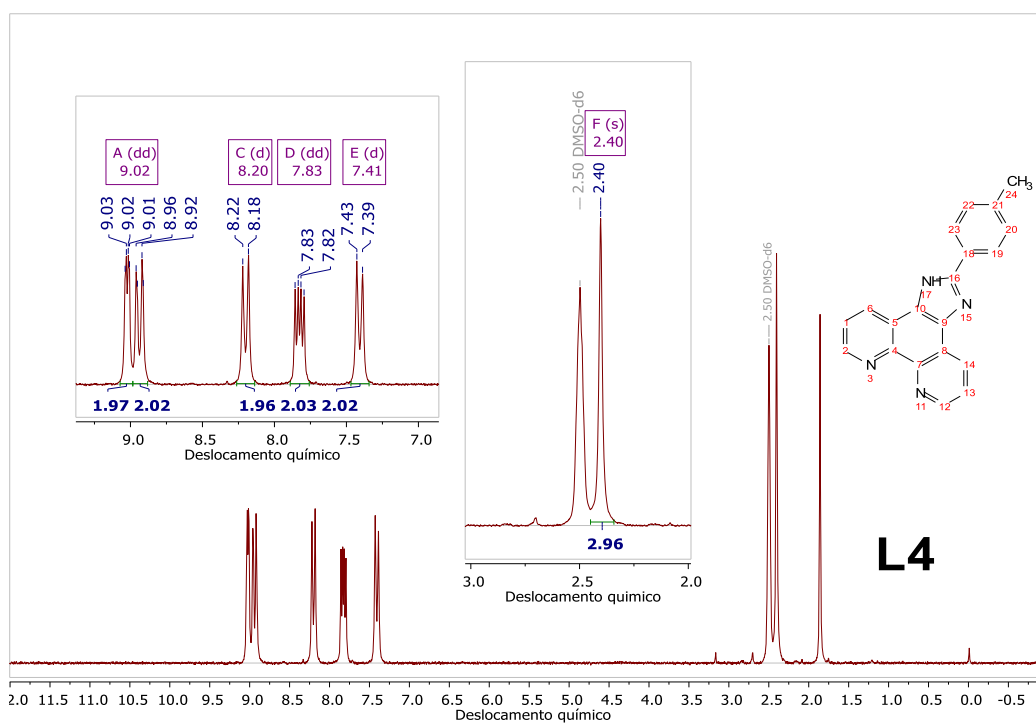
Figura 81 Espectros de RMN de ^1H para o ligante L3Figura 82 Espectros de RMN de ^{13}C para o ligante L3

Figura 83 Espectros de RMN de ^1H para o ligante L4Figura 84 Espectros de RMN de ^{13}C para o ligante L4

APÊNDICE C – Espectros na região do Infravermelho para os ligantes **L1** – **L4** e os complexos **C1**–**C4**.

Figura 85 Espectros na região do Infravermelho do ligante **L1** e o complexo **C1**.

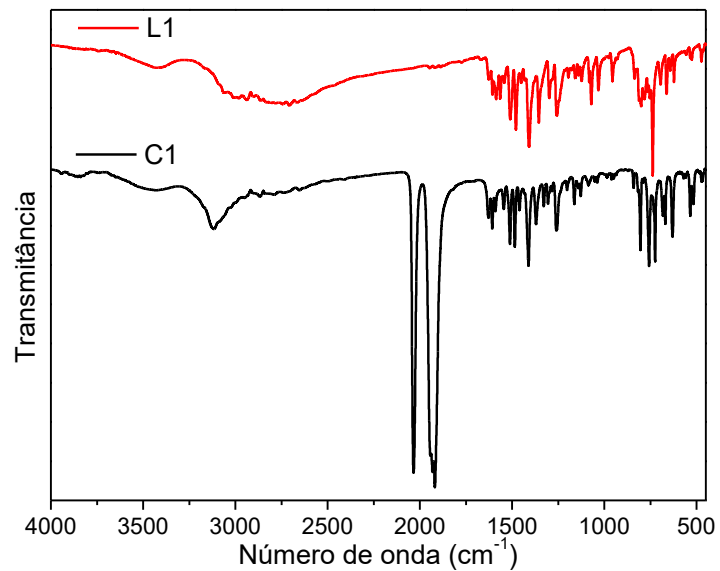


Figura 86 Espectros na região do Infravermelho do ligante **L2** e o complexo **C2**

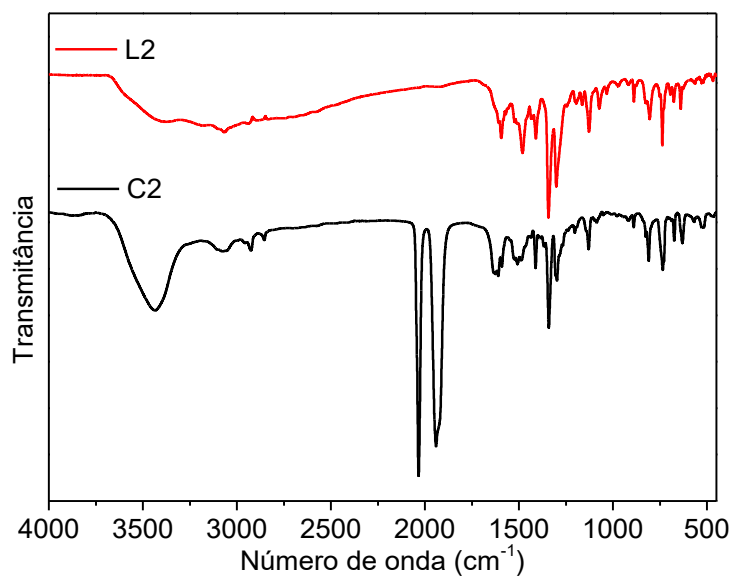
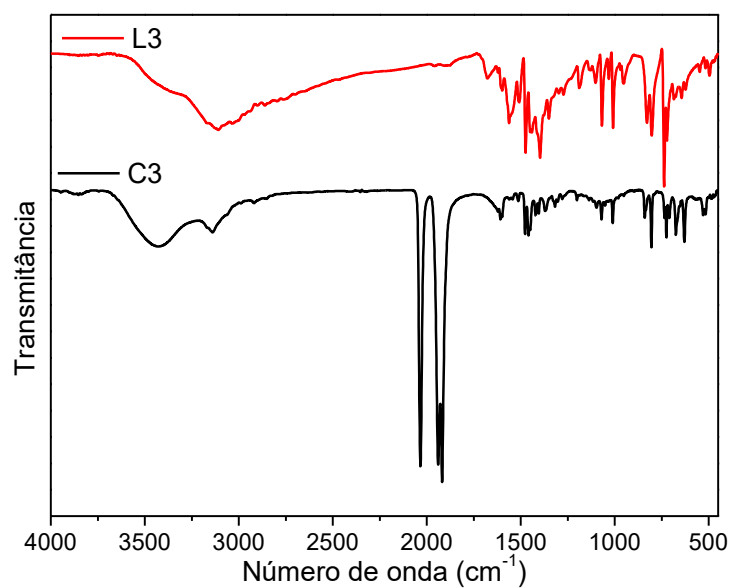
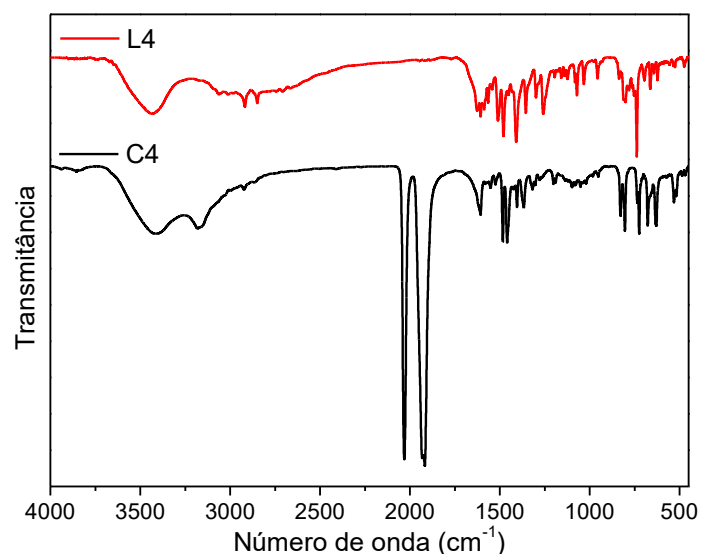


Figura 87 Espectros na região do Infravermelho do ligante **L3** e o complexo **C3**Figura 88 Espectros na região do Infravermelho do ligante **L4** e o complexo **C4**

APÊNDICE D – Espectros eletrônicos para os compostos **C1–C4**, obtidos em solvente DMF, e as respectivas curvas de calibração.

Figura 89 Espectro eletrônico do composto **C1**, e a referida curva de calibração

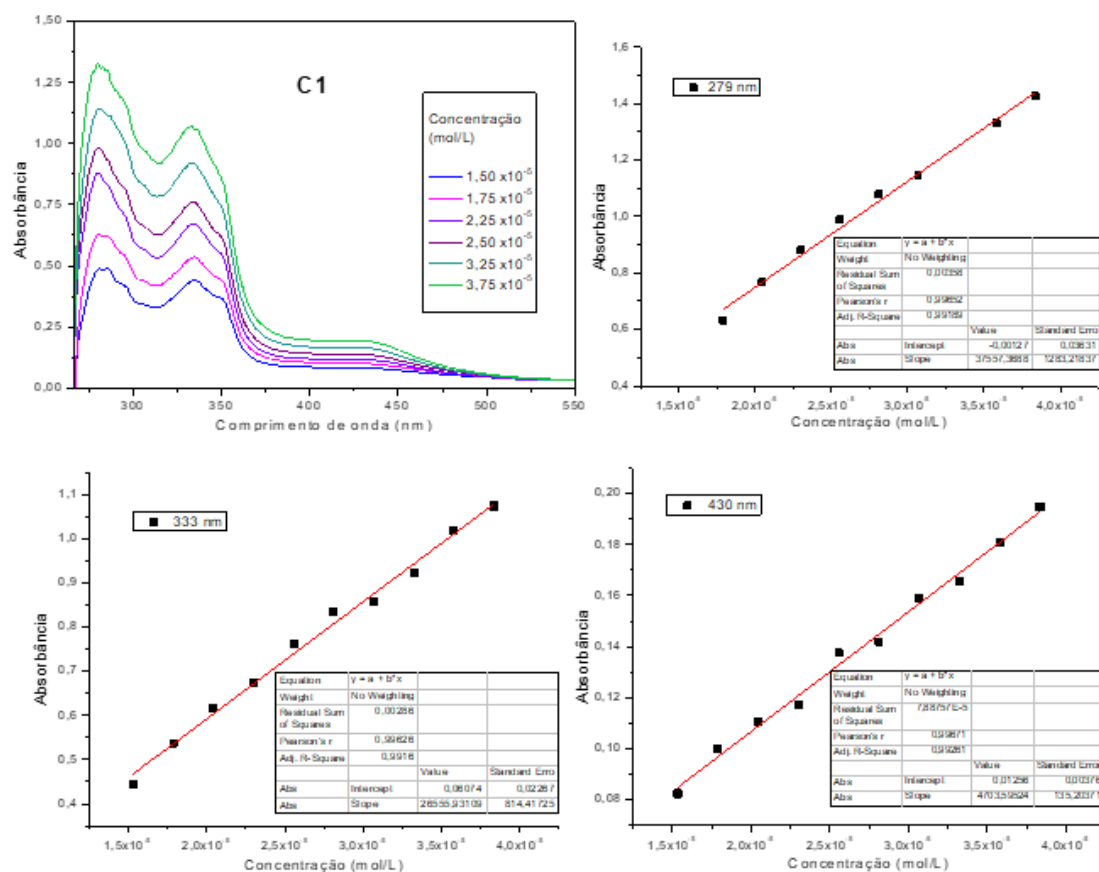


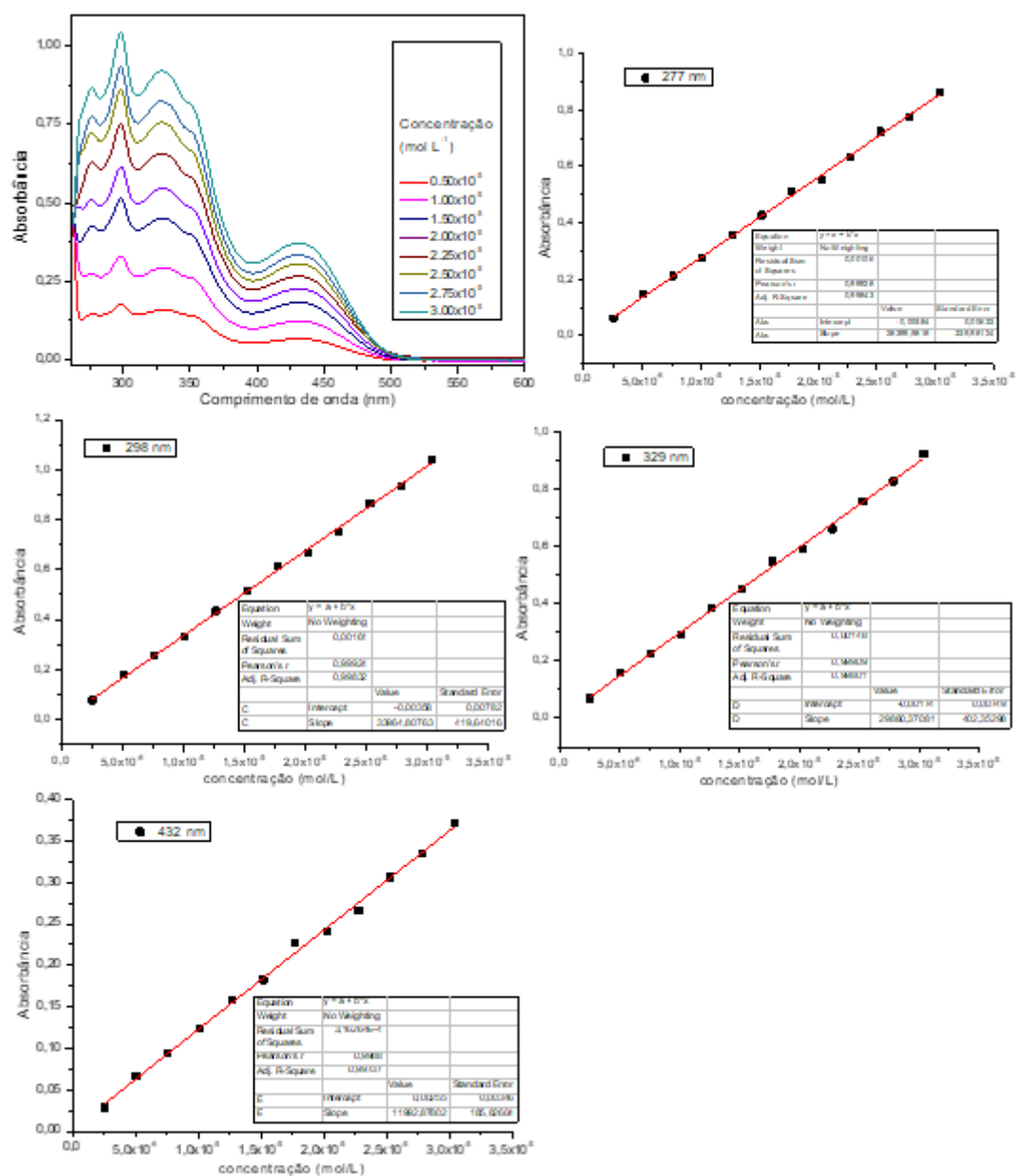
Figura 90 Espectro eletrônico do composto **C2**, e a referida curva de calibração

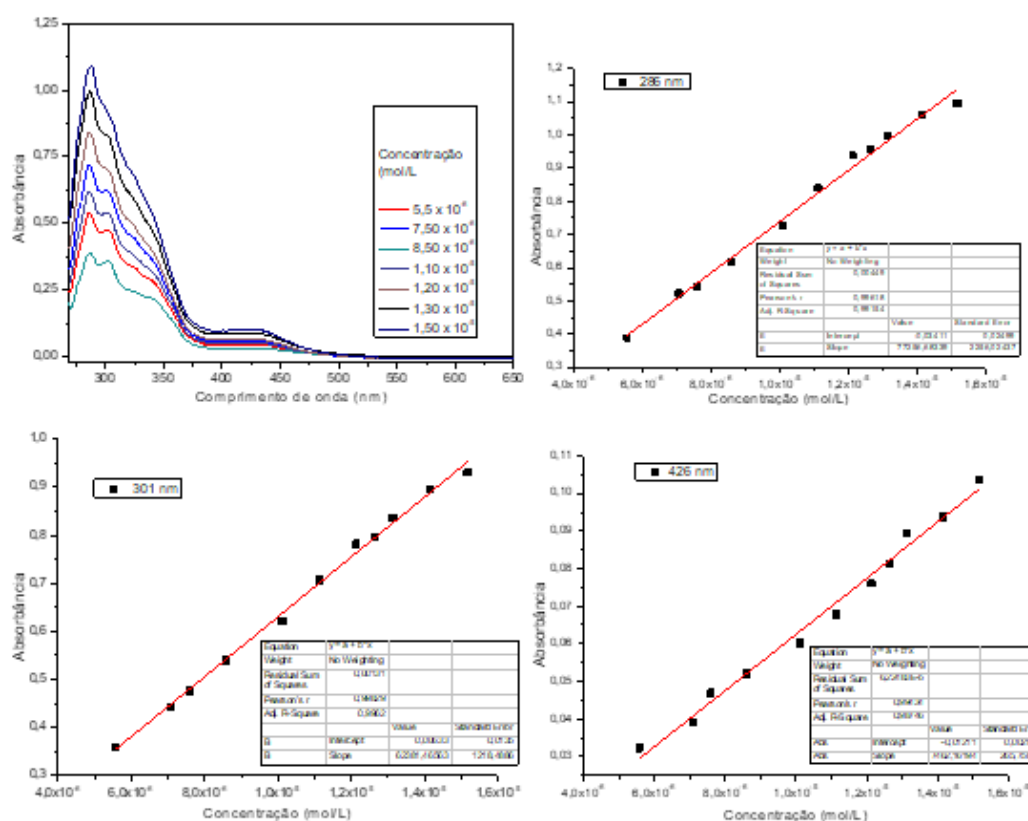
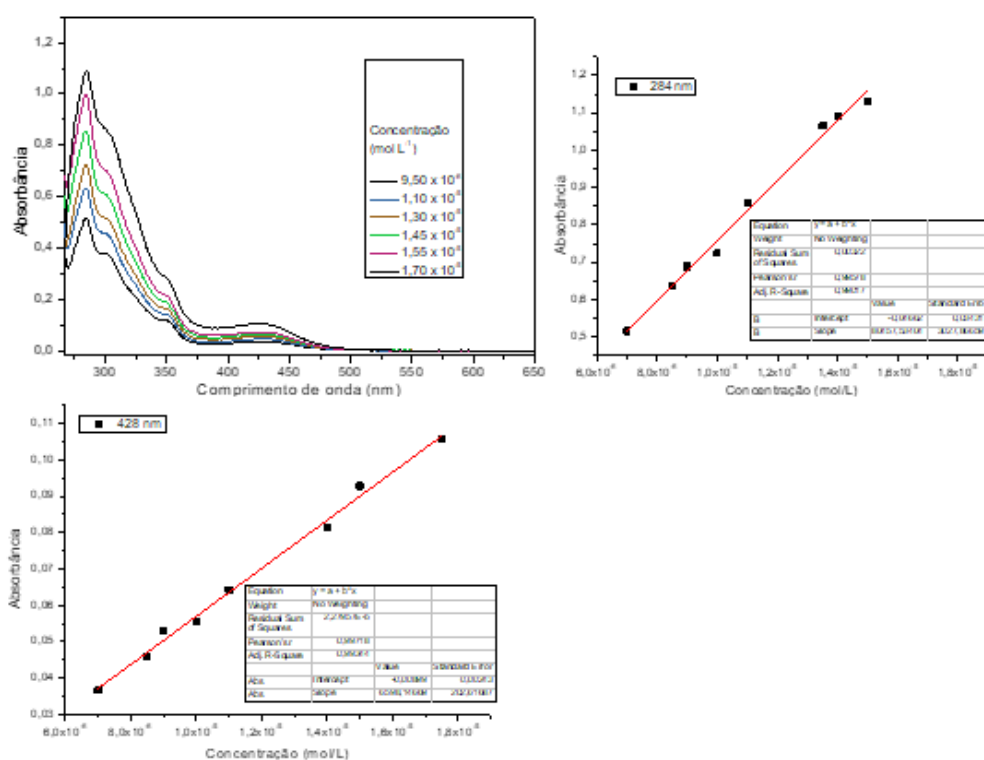
Figura 91 Espectro eletrônico do composto **C3**, e a referida curva de calibraçãoFigura 92 Espectro eletrônico do composto **C4**, e a referida curva de calibração.

Figura 93 Voltamogramas cíclicos para os ligantes em DMF; [ligantes] = $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹, [TBAPF₆] = $1,0 \times 10^{-1}$ mol L⁻¹; eletrodo de trabalho: carbono vítreo, eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/Ag⁺.

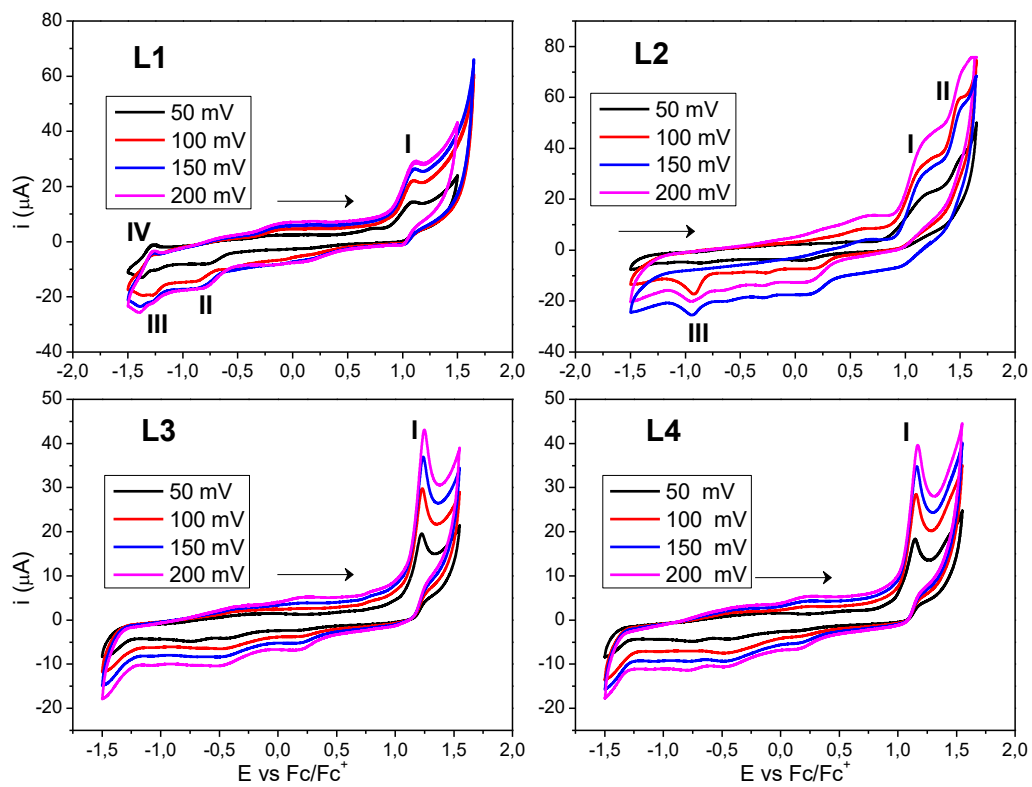


Figura 94 Voltamogramas cíclicos da região correspondente aos processos do ferroceno em DMF; [ligantes] = $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹, [TBAPF₆] = $1,0 \times 10^{-1}$ mol L⁻¹; eletrodo de trabalho: carbono vítreo, eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/Ag⁺.

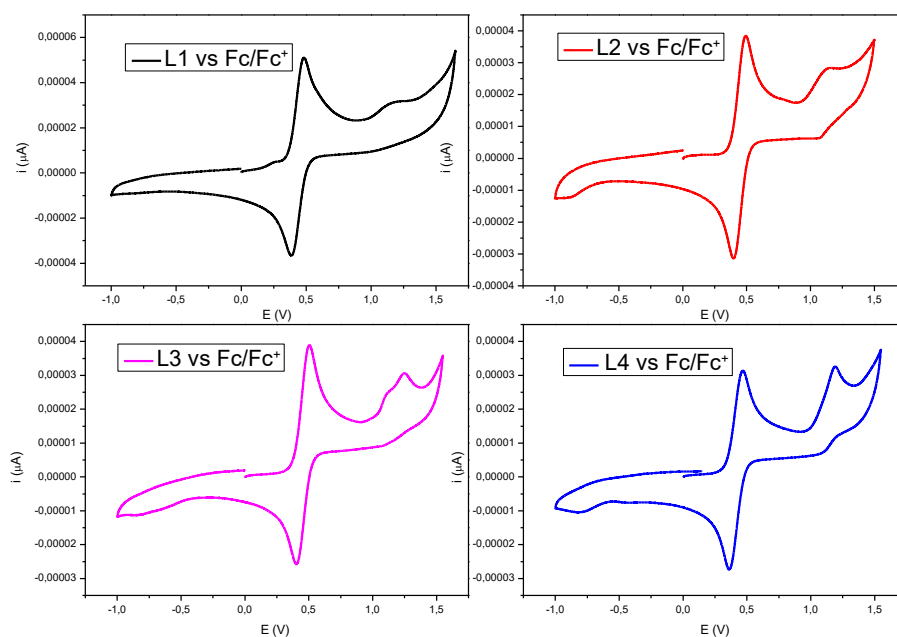


Figura 95 Voltamogramas de onda quadrada da região correspondente aos processos do ferroceno em DMF; [ligantes] = $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹, [TBAPF₆] = $1,0 \times 10^{-1}$ mol L⁻¹; eletrodo de trabalho: carbono vítreo, eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/Ag⁺.

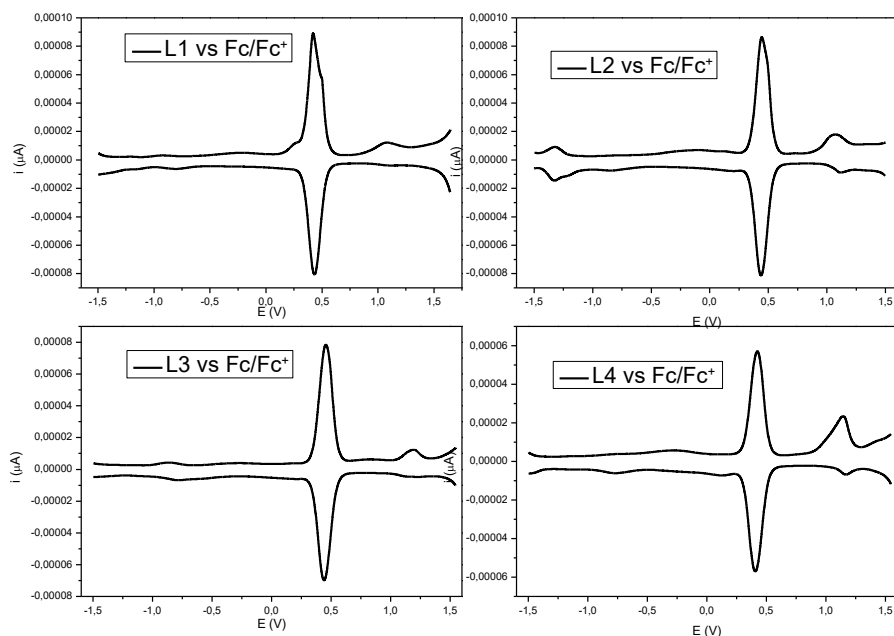


Figura 96 Voltamogramas cíclicos para os fotoCORMs em DMF; [complexo] $\approx 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol} \times \text{L}^{-1}$, [TBAPF₆] = $1,0 \times 10^{-1} \text{ mol L}^{-1}$; eletrodo de trabalho: carbono vítreo, eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/Ag⁺.

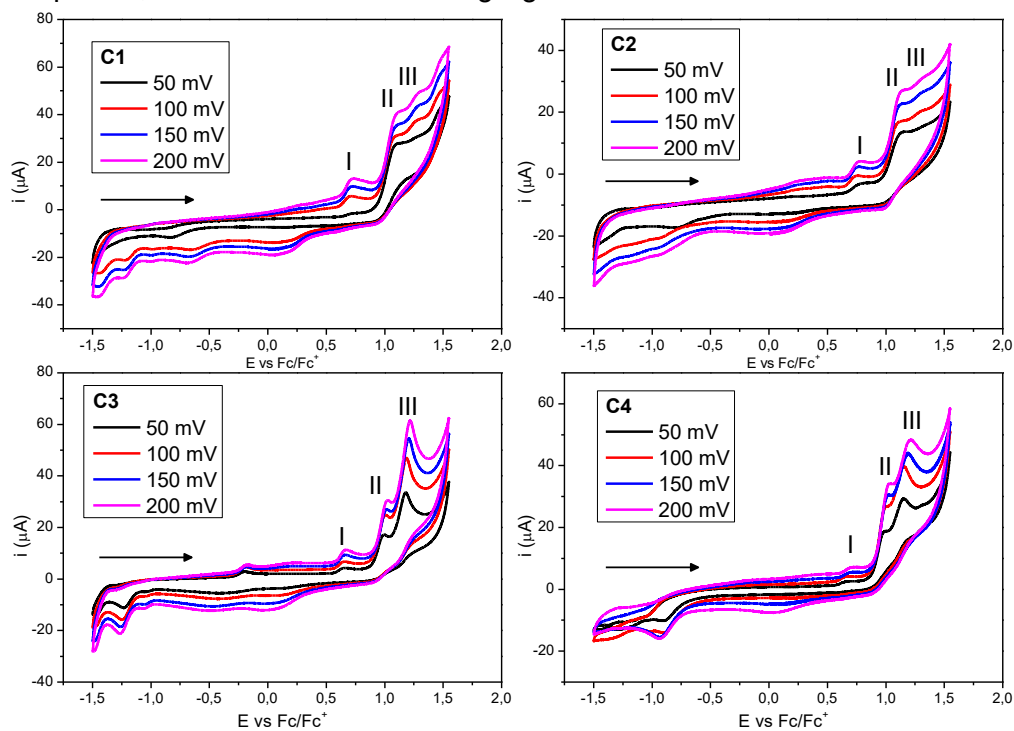


Figura 97 Voltamogramas cíclicos da região correspondente aos processos do ferroceno em DMF; [complexo] $\approx 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol} \times \text{L}^{-1}$, [TBAPF₆] = $1,0 \times 10^{-1} \text{ mol L}^{-1}$; eletrodo de trabalho: carbono vítreo, eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/Ag⁺.

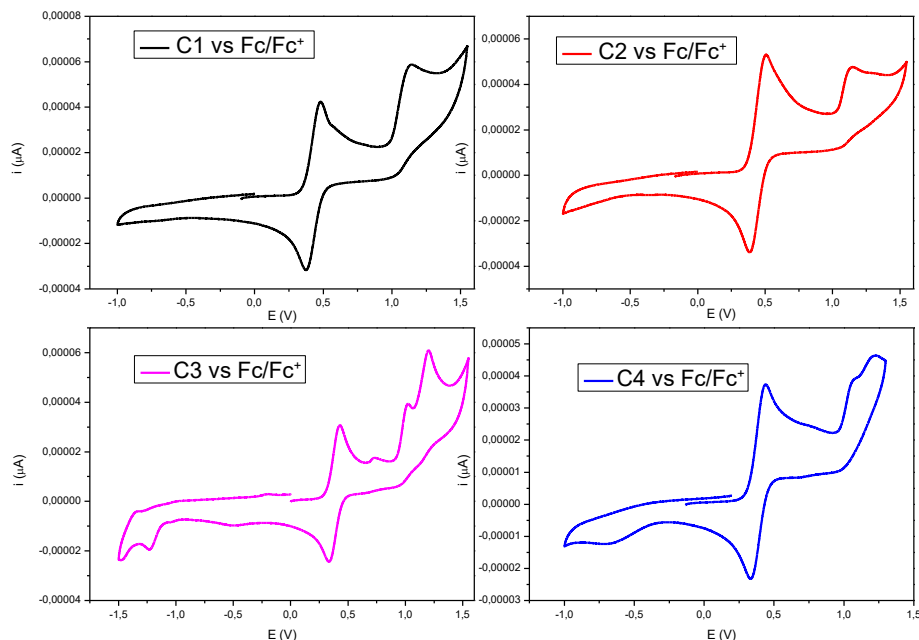


Figura 98 Voltamogramas de onda quadrada da região correspondente aos processos do ferroceno em DMF; [complexo] $\approx 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol} \times \text{L}^{-1}$, [TBAPF₆] = $1,0 \times 10^{-1} \text{ mol L}^{-1}$; eletrodo de trabalho: carbono vítreo, eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/Ag⁺.

