

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA**

*Curso de Pós-Graduação em Físico-Química*  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**MECANISMOS DE REAÇÕES REDOX ENTRE  
DL-METIONINA E COMPLEXOS DE  
FERRO (III) -  $\alpha$  - DIIMINOS**

**DISSERTAÇÃO SUBMETIDA À UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA  
CATARINA PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS.**

**MARIA BERTILIA OSS GIACOMELLI**

**FLORIANÓPOLIS  
SANTA CATARINA - BRASIL  
Fevereiro de 1990**

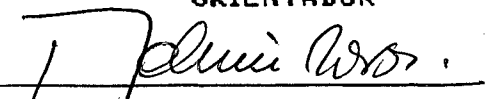
II

MECANISMOS DE REAÇÕES REDOX ENTRE DL-METIONINA  
E COMPLEXOS DE FERRO (III) - α - DIIMINOS


MARIA BERTILIA OSS GIACOMELLI

ESTA TESE FOI JULGADA E APROVADA EM SUA FORMA FINAL PELO  
ORIENTADOR E MEMBROS DA BANCA EXAMINADORA.

  
Prof. Mauro C. M. Laranjeira, Dr.  
ORIENTADOR

  
Prof. Ademir Neves, Dr.  
COORDENADOR

Banca Examinadora:

  
Prof. Mauro C. M. Laranjeira, Dr.

  
Prof. Rosendo Augusto Yunes, Dr.

  
Prof. José Roberto Bertolino, Dr.

### III

*\*Ao meu esposo José Antonio, pelo carinho e apoio na realização deste trabalho, ao meu filho Renan, por ser o começo de um novo amanhecer e aos meus pais Vitório e Mariana por serem a razão da minha existência.*

## IV

### AGRADECIMENTOS

- Ao prof. Dr. Mauro C. M. Laranjeira, por sua amizade e orientação no decorrer deste trabalho.
  
- Aos Professores Drs. Rosendo A. Yunes, Juan Jacob Eduardo Humeres Allende, pela colaboração na realização dos trabalhos experimentais.
  
- Aos colegas Noel Levi, Rosenei Brun, Jaime Rodrigues, pela amizade, apoio e incentivo.
  
- Aos professores Jarbas José Cardoso e Fernando José Aquino, pelo carinho e amizade demonstrado em todos esses anos.
  
- Ao CNPq e CAPES pelo auxílio financeiro.
  
- Ao meu avô ( in memoriam ) Osvaldo Necchi pela eterna lembrança.

## RESUMO

Os complexos de  $[Fe(III)L_3]^{3+}$ , (L = fenantrolina ou bipyridina) tem sido amplamente usado na oxidação de substratos orgânicos de interesse biológico tais como catecóis, quindóis, benzenodióis, cisteína e tiouréia, com o objetivo de explicar as correlações entre parâmetros cinéticos e termodinâmicos com base na teoria de Marcus.

Estudos cinéticos da oxidação da DL-metionina por tris (1,10-fenantrolina) ferro (III) e tris (2,2' - bipyridina) ferro (III) foram realizados em meio sulfúrico, sendo  $I = 1,5 M$  para a dependência da concentração da DL-metionina e temperatura e  $I = 0,75 M$  para a dependência do pH. Todas as reações foram de primeira ordem para ambos complexos.

A redução do complexo de ferro (III) foi conduzida através da metionina numa faixa compreendida entre 0,6 e 3,3 unidades de pH, na qual foi observada uma dependência de pH, sendo determinado o primeiro pKa da metionina igual a 1,6 que corresponde ao grupo carboxilato.

A estequiometria indicou que 1 mol de metionina reagiu com 2 moles do complexo de  $Fe(III)L_3^{3+}$ .

Os produtos das reações foram identificados como metionina-sulfóxido e os correspondentes complexos de  $Fe(II)L_3^{2+}$ , os quais sugerem a formação de um cátion radical  $METH^+$  como intermediário na etapa determinante da velocidade.

Uma mecanismo de esfera externa para estas reações foi atribuído com base na teoria de Marcus para reações de esfera externa,

## VI

na qual a razão entre as constantes de velocidade para as reações cruzadas  $k_{12}/k_{13} = 5,8$  está em boa concordância com a razão observada experimentalmente  $k_{12}/k_{13} = 3,3$ . Estes dados possibilitaram estimar o potencial redox de 1,80 V e velocidade de auto-troca do elétron de  $4 \times 10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  para o par redox  $\text{METH}^+/\text{METH}$ .

Uma evidência indireta para o mecanismo de esfera externa foi fornecida pelos valores de  $\Delta S^\ddagger = -21,98 \text{ cal/mol grau}$  e  $-12,06 \text{ cal/mol grau}$  respectivamente para a reação com  $\text{Fe(III)(phen)}_3^{3+}$  e  $\text{Fe(III)(bipy)}_3^{3+}$ .

A reação de oxidação da DL-metionina pelo  $\text{Fe(III)(phen)}_3^{3+}$  também foi estudada em presença de  $\text{H}_2\text{O}_2$  à  $15^\circ\text{C}$ . Um aumento no valor de  $k_{\text{obs}}$  foi verificado, mantendo a concentração do aminoácido constante. Estes resultados sugerem que no sistema redox  $\text{METH} - \text{Fe}^{\text{III}}(\text{phen})_3^{3+} - \text{H}_2\text{O}_2$  existe um efeito catalítico.

## VII

### ABSTRACT

The complexes of Fe (III) $L_3^{3+}$ , ( L = phenanthroline or bipyridine), have been extensively used in the oxidation of organic substrates of biological interest such as catechols, quinols, benzenediols, cysteine and thiourea, in order to explain the correlation between kinetic and thermodynamic parameters based on the Marcus theory.

Kinetics studies of oxidation of metionine by tris (1,10 - phenanthroline) iron (III) and tris (2,2' - bipyridine) iron (III) were performed in sulfur acid media, I = 1,5M for dependence of concentration and temperature of DL-metionine, I = 0,75 for dependence of pH. All the reactions were first-order in both complexes. The stoichiometry was 2:1.

The products of reactions were identified as metionine-sulfóxido and the corresponding complexes of Fe (II) $L_3^{2+}$ , which suggest the formation of a radical cation MET H<sup>+</sup> as intermediate in the rate determining step.

An outer sphere mechanism for all the reactions was ascribed on the basis of Marcus for outer sphere reactions, in which the ratio between the rate constants for cross reactions  $k_{12}/k_{13} = 5,8$  are in good agreement with the observed experimental ratio  $k_{12}/k_{13} = 3,3$ .

These data enable to estimate for the couple MET H<sup>+</sup>/MET H the redox potencial of 1,80 V and the electron self exchange rate of  $4 \times 10^7 M^{-1} s^{-1}$ .

An indirect evidence for the mechanism outer-sphere was given by the values of  $\Delta S^\ddagger = - 21,98 \text{ cal/mol grade}$  and  $- 12,06 \text{ cal/mol grade}$  respectively for the reaction with Fe (III) (phen) $_3^{3+}$  and Fe (III) (bipy) $_3^{3+}$ .

## VIII

The oxidation of reaction by the  $\text{Fe(III)(phen)}_3^{3+}$  was also studied in presence of  $\text{H}_2\text{O}_2$  at  $15^\circ\text{C}$ . An increase in the Kobs value of was verified, mantaining the concentration of aminoacid constant.

These results suggest that in the redox system MET H -  $\text{Fe(III)(phen)}_3^{3+}$   $\text{H}_2\text{O}_2$  has a catalitic effect.



## IX

### INDICE GERAL

#### CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO

|   |    |
|---|----|
| 1.1 - Objetivo.....   | 1  |
| 1.2 - Reações de Transferência de Elétron ..... 1   | 1  |
| 1.3 - Mecanismo de Esfera Interna ..... 2   | 2  |
| 1.4 - Mecanismo de Esfera Externa ..... 5   | 5  |
| 1.5 - Teoria de Marcus ..... 7  | 7  |
| 1.6 - Química dos Complexos de Ferro ..... 8  | 8  |
| 1.7 - Mecanismos de Reações de Complexos de Ferro   |    |
| (III) - $\alpha$ - Diiminos ..... 9   | 9  |
| 1.7.1 - Cinética e Mecanismos de Oxidação de Es-<br>fera do Ciclohexanona pelo tris (Polilipiridil) Com-<br>plexos de Ferro (III) e Rutênio (III) ..... 9         | 9  |
| 1.7.2 - Cinéticas e Mecanismos de Oxidação do tio-<br>cianato pelo tris (1,10-fenantrolina Ferro (III) e<br>seus Derivados ..... 11                               | 11 |
| 1.7.3 - Cinéticas e Mecanismos de Oxidação de Qui-<br>nóis pelos complexos de Ferro (III), tris (1,10-fe-<br>nantrolina) em meio aquoso ácido perclórico ..... 15 | 15 |
| 1.7.4 - Cinéticas e Mecanismos de Oxidação da Cis-<br>teína e Tiouréia pelos Complexos de Ferro (III)-<br>$\alpha$ - Diiminos ..... 16                            | 16 |

|   |    |
|---|----|
| 1.8 - Química dos Tioéteres .....                       | 17 |
| 1.8.1 - Compostos Organosulfurados .....                | 17 |
| 1.9 - Bioquímica da Metionina .....                     | 21 |
| 1.10. - Oxidação e Redução da Metionina Sulfóxido ..... | 26 |

**CAPÍTULO II - PARTE EXPERIMENTAL**

|  |    |
|--|----|
| 2.1 - Principais Reagentes .....   | 30 |
| 2.2 - Aparelhagens e Técnicas Experimentais .....  | 30 |
| 2.3 - Síntese e Caracterização dos Complexos .....   | 31 |
| 2.3.1 - Síntese dos Complexos de $[\text{Fe(II)(L)}_2]^{2+}$<br>e $[\text{Fe(III)(L)}_3]^{3+}$ ..... | 31 |
| 2.3.2 - Caracterização dos Complexos .....   | 34 |
| 2.3.3 - Síntese da DL-Metionina Sulfóxido .....  | 37 |
| 2.3.4 - Síntese da DL-Metionina Sulfona .....  | 40 |
| 2.4 - Estequiometria .....   | 43 |
| 2.5 - Obtenção e Tratamento dos Dados Cinéticos .....  | 43 |
| 2.5.1 - Constantes de Velocidade de Pseudo-Primeira Ordem .....                                      | 43 |

## XI

|   |    |
|---|----|
| 2.5.2 - Parâmetros de Ativação .....  | 44 |
| 2.6 - Identificação dos Produtos .....  | 45 |
| <b>CAPÍTULO III - RESULTADOS</b>  |    |
| 3.1 - Estequiometria das Reações .....  | 47 |
| 3.2 - Cinética da Oxidação da Metionina através dos Ions Complexos $[\text{Fe(III)(phen)}_3]^{3+}$ e $[\text{Fe(III)(bipy)}_3]^{3+}$ .....                                  | 51 |
| 3.3 - Determinação dos Parâmetros de Ativação para Oxidação da Metionina através dos Ions Complexos $[\text{Fe(III)(phen)}_3]^{3+}$ e $[\text{Fe(III)(bipy)}_3]^{3+}$ ..... | 58 |
| 3.4 - Dependência da Concentração do Ácido .....  | 63 |
| 3.5 - Efeito da $\text{H}_2\text{O}_2$ sobre a Reação entre o Complexo de $[\text{Fe(III)(phen)}_3]^{3+}$ e o Aminoácido DL-Metionina .....                                 | 68 |
| 3.6 - Cinética de Oxidação da Metionina Sulfóxido através do Complexo de $[\text{Fe(III)(phen)}_3]^{3+}$ .....  | 68 |
| 3.7 - Produto da Reação .....   | 69 |
| <b>CAPÍTULO IV - DISCUSSÃO</b>  |    |
| 4.1 - Estequiometria .....  | 70 |
| 4.2 - Cinética da Reação .....  | 71 |

## XII

|   |    |
|---|----|
| 4.3 - Dependência da Temperatura .....  | 72 |
| 4.4 - Dependência da Concentração de Ácido .....  | 75 |
| 4.5 - Mecanismos de Reações Redox .....   | 76 |
| 4.5.1 - Oxidação da Metionina com $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$ e $[Fe(III)(bipy)_3]^{3+}$ .....   | 76 |
| 4.6 - Cálculo para as Constantes de Velocidades das Reações Cruzadas para o $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$ e $[Fe(III)(bipy)_3]^{3+}$ ..... | 79 |
| 4.7 - Cálculo do Potencial Redox e Constante de Auto-Troca para $METH^+/METH$ .....   | 80 |
| 4.8 - Sistema $METH - [Fe(III)(phen)_3]^{3+} - H_2O_2$ .....  | 85 |

## CAPÍTULO V

|  |    |
|--|----|
| 5.1 - Conclusões .....                 | 87 |
| 5.2 - Sugestões .....                  | 88 |
| 5.3 - Referências Bibliográficas ..... | 90 |

### XIII

#### INDICE DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| <i>Figura 1</i> - Perfil de energia potencial de superfície dos reagentes R ( $Ox_1 + Red_2$ ) e dos produtos, P ( $Red_1 + Ox_2$ ) de uma reação de auto-troca de elétrons. ....  | 4  |
| <i>Figura 2</i> - Gráfico de $\log (K_{obs}/[SCN]_T^2)$ vs $E^0$ para os complexos de Ferro (III) substituídos à 25°C e 1M de $H_2SO_4$ ..   | 14 |
| <i>Figura 3</i> - Estrutura dos complexos de $FeL_3^{n+}$ ; (a) $Fe(phen)_3^{n+}$ e (b) $Fe(bipy)_3^{n+}$ , onde n pode assumir os valores de 3 e 2. ....  | 33 |
| <i>Figura 4</i> - a) Espectro de absorção no visível dos complexos de $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$ , em $H_2SO_4$ à 0,25 M e à 25°C.<br>b) Espectro de absorção no visível do complexo de $[Fe(II)(phen)_3]^{2+}$ , em $H_2SO_4$ à 0,25 M e à 25°C ..... | 35 |
| <i>Figura 5</i> - c) Espectro de absorção no visível dos complexos de $[Fe(III)(bipy)_3]^{3+}$ , em $H_2SO_4$ à 0,25 M e à 25°C.<br>d) Espectro de absorção no visível do complexo de $[Fe(II)(bipy)_3]^{2+}$ , em $H_2SO_4$ à 0,25 M e à 25°C ..... | 36 |
| <i>Figura 6</i> - Espectro infra-vermelho para o aminoácido DL-metionina sulfóxido em pastilhas de KBr .....   | 39 |
| <i>Figura 7</i> - Espectro infra-vermelho para o aminoácido metionina sulfona em pastilhas de KBr .....  | 42 |

#### XIV

|  |    |
|--|----|
| <i>Figura 8</i> - Constantes de velocidade observadas de pseudo-primeira ordem vs a concentração de metionina à 25°C, para reação com o complexo $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$ .....      | 54 |
| <i>Figura 9</i> - Constantes de velocidade observadas de pseudo-primeira ordem vs a concentração de metionina à 25°C, para a reação com o complexo de $[Fe(III)(bipy)_3]^{3+}$ ..... | 56 |
| <i>Figura 10</i> - Variação da constante de velocidade de segunda ordem em função da temperatura, para a oxidação da metionina pelo $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$ .....                   | 60 |
| <i>Figura 11</i> - Variação da constante de velocidade de segunda ordem em função da temperatura, para a oxidação da metionina pelo complexo $[Fe(III)(bipy)_3]^{3+}$ .....          | 62 |
| <i>Figura 12</i> - Variação da constante de velocidade de segunda ordem em função do pH à 25°C, para a oxidação da metionina através do complexo de $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$ .....   | 66 |

## INDICE DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| <i>Tabela 1</i> - Constantes de velocidade de terceira ordem para oxidação do tiocianato pelos complexos de Fe (III) -fenantrolina substituídos à 25°C e 1 M H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> .....  | 13 |
| <i>Tabela 2</i> - Valor da pKa para os grupos ionizáveis da metionina, à 25°C .....  | 23 |
| <i>Tabela 3</i> - Transições do campo ligante em complexos de pentacianoferrato (II) com aminoácidos .....   | 26 |
| <i>Tabela 4</i> - Resultados estequiométricos, para oxidação da metionina através do complexo de [Fe (III) (phen) <sub>3</sub> ] <sup>3+</sup> .....   | 49 |
| <i>Tabela 5</i> - Resultados estequiométricos para oxidação da metionina através do complexo de [Fe (III) (bipy) <sub>3</sub> ] <sup>3+</sup> .....  | 50 |
| <i>Tabela 6</i> - Constantes de velocidade observadas de pseudo-primeira ordem para oxidação da metionina pelo complexo de [Fe (III) (phen) <sub>3</sub> ] <sup>3+</sup> em H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0,5 M à 25°C, I = 1,5 M e a diferentes concentrações de metionina ..... | 53 |
| <i>Tabela 7</i> - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem para oxidação da metionina pelo complexo [Fe (III) (bipy) <sub>3</sub> ] <sup>3+</sup> em H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0,5 M à 25°C, I = 1,5 M, à diferentes concentrações de metionina .....                | 55 |

**XVI**

|  |    |
|--|----|
| <i>Tabela 8</i> - Constantes de velocidade de segunda ordem para oxidação da metionina através do complexo de [ Fe (III) (phen) <sub>3</sub> ] <sup>3+</sup> , com diferentes meios reacionais à 25°C, H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0,5 M, I = 1,5 M ..... | 57 |
| <i>Tabela 9</i> - Parâmetros termodinâmicos de ativação para a oxidação da metionina com [ Fe(III)(phen) <sub>3</sub> ] <sup>3+</sup> , em H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0,5M e [ METHI ] = 7,0 x 10 <sup>-2</sup> M, I = 1,5 M .....                       | 59 |
| <i>Tabela 10</i> - Parâmetros termodinâmicos de ativação para a oxidação da metionina com [ Fe (III) (bipy) <sub>3</sub> ] <sup>3+</sup> , em H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0,5M, I = 1,5 M e [ METHI ] = 5,0 x 10 <sup>-2</sup> .....                      | 61 |
| <i>Tabela 11</i> - Dependência da constante de velocidade de segunda ordem com a concentração de ácido para a oxidação da metionina através do complexo [ Fe (III) (phen) <sub>3</sub> ] <sup>3+</sup> , à 25°C e [ METHI ] = 5 x 10 <sup>-2</sup> .....     | 65 |
| <i>Tabela 12</i> - Dependência da constante de velocidade de segunda ordem com a concentração de ácido para a oxidação da metionina através do complexo [ Fe (III) (bipy) <sub>3</sub> ] <sup>3+</sup> , à 25°C e [ METHI ] = 5 x 10 <sup>-2</sup> .....     | 67 |
| <i>Tabela 13</i> - Parâmetros de ativação para as reações entre complexos Fe <sup>III</sup> L <sub>3</sub> <sup>3+</sup> e aminoácidos contendo enxofre .....  | 73 |
| <i>Tabela 14</i> - Constantes de velocidade de auto-troca para metionina, cisteína e tiouréia e os correspondentes potenciais padrão de redução do cátion radical .....  | 84 |



## CAPÍTULO I

### 1 - INTRODUÇÃO

#### 1.1 - OBJETIVOS DESTA TRABALHO

Tivemos o intuito de elucidar com este estudo, o comportamento cinético das reações químicas entre os complexos de Ferro (III) -  $\alpha$  - diaminos e a DL-metionina, assim como estabelecer relações com a teoria de Marcus. Objetivamos ainda, discutir os mecanismos de reações redox, com a finalidade de ampliar o conhecimento da oxidação de tioéteres através de complexos metálicos com possível aplicação na química fina.

#### 1.2 - REAÇÕES DE TRANSFERÊNCIA DE ELÉTRONS

Reações com transferência de elétrons envolvem uma interação bimolecular direta entre um agente redutor e um agente oxidante.<sup>1</sup> Essas reações apresentam um tipo de processo de oxidação-redução que inclui sistemas químicos e eletroquímicos.

As velocidades das reações com transferência de elétrons estão relacionadas com a probabilidade de ocorrer uma barreira energética, devido a uma elevada energia de ativação. Para que uma reação com transferência de elétrons possa processar-se é necessário que os reagentes estejam em contato um com o outro, isto é, o orbital doador do agente redutor interage com o orbital receptor do agente oxidante.

Os dois reagentes sob colisão levam à dois casos limites (figura 1):

a) Reação não adiabática : os reagentes saltam para o perfil dos produtos.

b) Reação adiabática : os reagentes vão naturalmente para o perfil dos produtos.

Nos anos de 1953 - 1954, Taube e colaboradores desenvolveram um estudo em que os processos redox, pudessem apresentar dois tipos de mecanismos de reação, um por esfera externa e outro por esfera interna.<sup>2</sup>

A distinção entre o mecanismo de esfera externa e o mecanismo de esfera interna têm sido um clássico na química inorgânica. Essas diferenças foram avaliadas em muitos estudos, como monografias, artigos, incluindo um estudo (1973), feito por Bennett, baseando-se em exemplos bioinorgânicos.

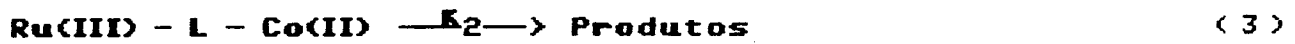
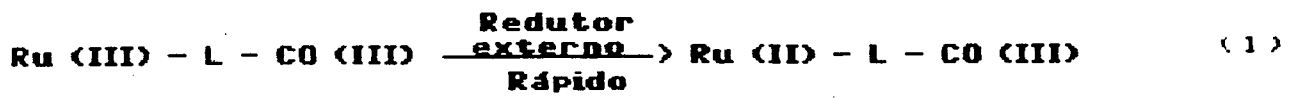
### 1.3 - MECANISMO DE ESFERA INTERNA

Os primeiros estudos sobre reação de transferência de elétron de esfera-interna foram feitos por Taube.<sup>2</sup> Durante esse processo de reação é necessário a formação de um intermediário e que um dos centros metálicos seja mais lábil, ficando o ligante preso ao centro metálico mais inerte.

O tratamento teórico dessas reações depende da estabilidade do intermediário binuclear, cuja química pode ser muito diferente da dos reagentes.<sup>3</sup>

Essas reações envolvem um estado de transição binuclear. As velocidades das reações de esfera interna dependem da natureza do ligante.

Wieghardt e colaboradores<sup>4</sup> detectaram com auxílio da espectroscopia UV-vis e eletroquímica (Voltametria Cíclica), um intermediário muito estável devido a redução do Ru(III).



Onde:

$K_1 = K_{et}$  (constante de velocidade de primeira ordem de transferência de elétron)

L = Ligante ponte

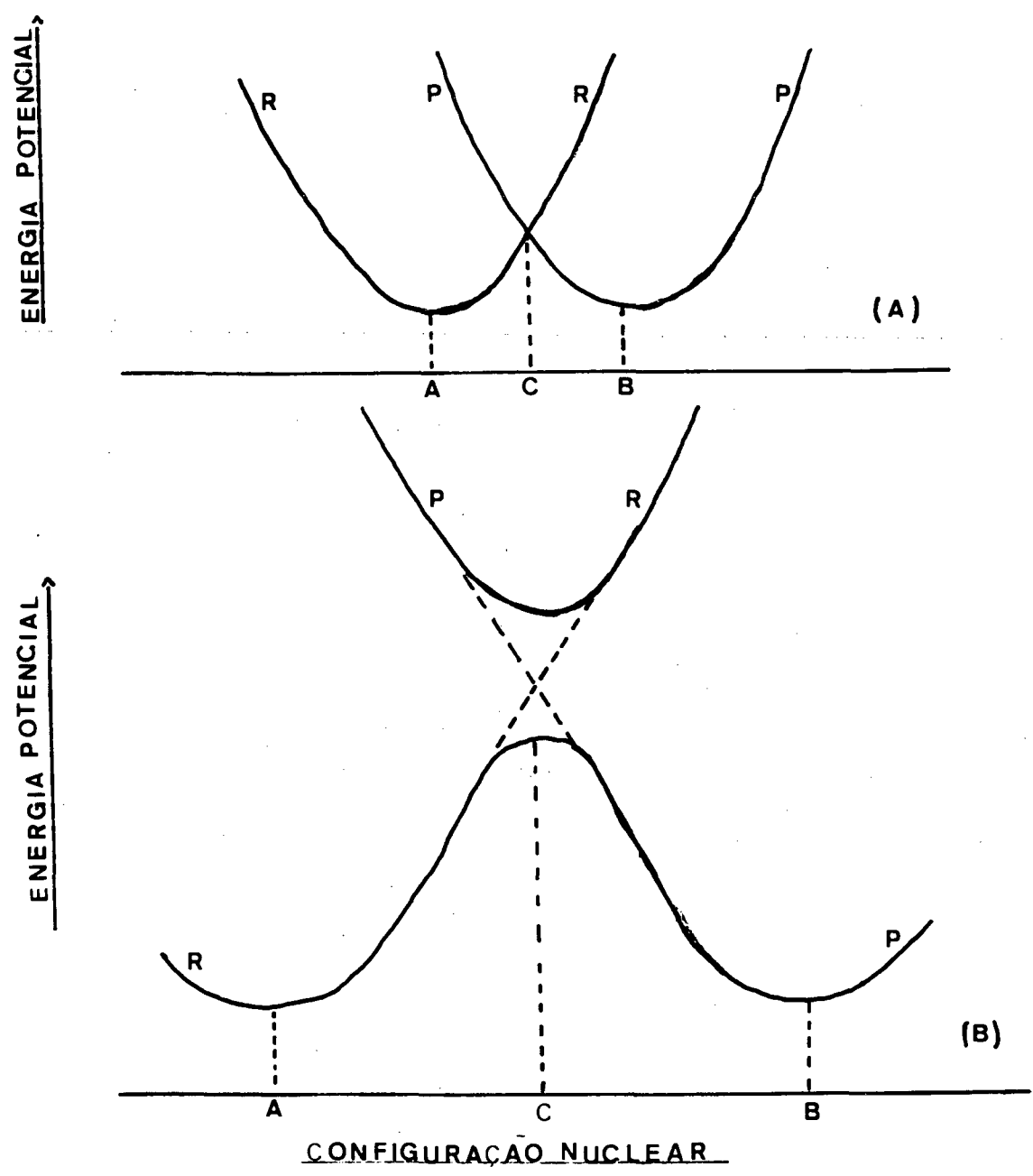


Figura 1 - Perfil de energia potencial de superfície dos reagentes  $R (Ox_1 + Red_2)$  e dos produtos,  $P (Red_1 + Ox_2)$  de uma reação de auto-troca de elétrons ( $\Delta G^0 = 0$ ) como uma função da configuração nuclear de todos os átomos do sistema (A) = não adiabático; (B) = adiabático.

#### 1.4 - MECANISMO DE ESFERA EXTERNA

O mecanismo de esfera externa é caracterizado pela ausência de ruptura de qualquer ligação química e de alteração estrutural dos componentes do sistema reativo, durante o processo de transferência de elétrons.<sup>2</sup>

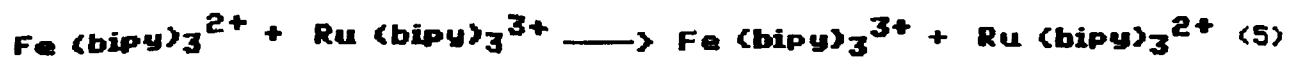
Um fator indispensável para a existência desse mecanismo é a velocidade da reação, a qual deve ser mais rápida do que a velocidade de substituição de qualquer ligante.

Podem ocorrer modificações na esfera externa de coordenação e vizinhanças dos reagentes e produtos, devido a mudanças do estado de oxidação após a transferência de elétrons.

Esse processo deve obedecer o princípio de Franck Condon, o qual exige um tempo de meia vida curta para as transições eletrônicas, ou seja o tempo necessário para transferir o elétron ( $10^{-15}$ s) é muito menor do que o tempo necessário para o núcleo trocar sua posição ( $10^{-13}$ s)<sup>5</sup>. A energia de ativação para esse processo químico, é menor do que para aquele no qual ocorre quebra de ligação para o metal e o ligante.

Oliveira<sup>6</sup> realizou um estudo cinético com complexos de Fe(III)-  $\alpha$  - diiminos com o aminoácido cisteína, cujo mecanismo proposto foi o de esfera-externa, pelo fato de que os ligantes fenantrolina e bipyridina e de um modo geral todos os ligantes  $\alpha$  - diiminos são muito resistentes para serem deslocados da camada de coordenação interna do metal.<sup>7</sup>

O mecanismo de esfera-externa pode ser ilustrado, conforme as equações (4) e (5).



Um suposto mecanismo de esfera-externa está sendo atribuído às equações (4) e (5), pelo fato de as esferas de coordenação de ambos, tanto o oxidante como o redutor, não mudarem durante a transferência do elétron.<sup>8</sup>

## 1.5 - TEORIA DE MARCUS

Marcus e outros<sup>9</sup> desenvolveram um modelo adiabático de transferência de elétrons pelo mecanismo de esfera-externa, o qual prediz que existe uma relação simples entre as velocidades de duas reações de transferência de elétrons e a velocidade da correspondente reação cruzada.

Considerando a seguinte reação cruzada:



E as respectivas reações de auto-troca de elétrons:



Onde:  $\text{OX}_1$  e  $\text{OX}_2$  = são oxidantes 1 e 2

$\text{Red}_1$  e  $\text{Red}_2$  = são redutores 1 e 2

A constante de velocidade da reação cruzada pode ser calculada pela equação (9)

$$k_{12} = (k_{11} k_{22} K_{12} f_{12})^{1/2} \quad (9)$$

$$\text{Onde: } \ln f_{12} = (\ln K_{12})^2 / 4 \ln (k_{11} k_{22} / z^2) \quad (10)$$

$k_{11}$  = Constante de velocidade de segunda ordem de auto-troca da reação (1)

$k_{22}$  = Constante de velocidade de segunda ordem de auto-troca da reação (2)

$k_{12}$  = Constante de velocidade de segunda ordem para a reação cruzada (1) e (2)

$K = K_{12}$  = Constante de equilíbrio para a reação cruzada

$Z$  = Frequência de colisão entre moléculas neutras em solução ( $10^{11} M^{-1} s^{-1}$ )

$f$  = Termo de correção para a diferença na energia livre de duas espécies reagentes

Se  $(\ln K_{12})^2$  e  $\ln k_{11} k_{22}$  na equação (10) forem suficientemente pequenos o valor de  $f$  será aproximadamente igual a unidade<sup>9</sup>.

#### 1.6 - QUÍMICA DOS COMPLEXOS DE FERRO

Na química do ferro um dos pontos de maior interesse é a mudança do comportamento cinético que acompanha a inversão do spin, tanto no estado de oxidação II como no estado de oxidação III.<sup>10</sup>

As duas possíveis configurações que os complexos de ferro e todos os sistemas  $d^5$  e  $d^6$  podem apresentar são: a configuração de spin alto e spin baixo. Na forma de spin baixo a estabilização pelo campo ligante é muito grande e os complexos apresentam-se como sendo os mais inertes dentre todas as configurações. Existe uma grande concentração de estudos em complexos de spin baixo, em virtude da relativa inércia em solução, a qual permite a utilização das técnicas convencionais de cinética lenta<sup>10</sup>, para reações de substituição de ligantes. Por outro lado, estes complexos inertes de ferro tem demonstrado serem excelentes agentes redox para mecanismo de esfera-externa.<sup>6,10,15.</sup>

O estudo cinético de reação envolvendo substratos orgânicos e inorgânicos têm sido feitos com o objetivo de explicar a correlação entre os parâmetros cinéticos e termodinâmicos utilizando-se a teoria de



Marcus. Os complexos de Fe (III) -  $\alpha$  - diiminos, tais como o ferro (III) - 1,10 - fenantrolina e ferro (III) - 2,2 bipiridina, têm sido utilizado na oxidação de substratos orgânicos, tais como catecóis<sup>11</sup>, quindóis<sup>11</sup>, cetonas, tiocianatos<sup>13</sup>, benzenodióis<sup>14</sup>, cisteína<sup>6</sup>, tiouréia<sup>15</sup>, e outros sistemas.

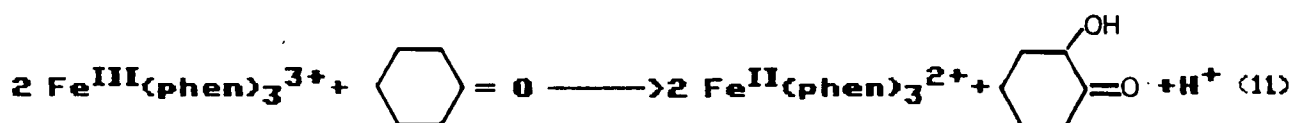
### 1.7 - MECANISMOS DE REAÇÕES DE COMPLEXOS DE FERRO (III) - $\alpha$ - DIIMINOS

A seguir serão descritos os mecanismos de reações de Complexos de Ferro (III) -  $\alpha$  - diiminos com substratos orgânicos.

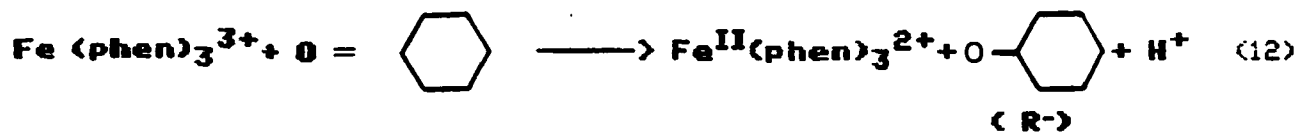
#### 1.7.1 - CINÉTICA E MECANISMO DE OXIDAÇÃO DE ESFERA-EXTERNA DO CICLOHEXANONA PELO TRIS (POLIPIRIDIL) COMPLEXOS DE FERRO (III) E ROTENIO (III)

As oxidações de ciclohexanona pelos complexos ( 1, 10 - fenantrolina e 2, 2' - biperidina) e derivados substituídos foram demonstrados por Ng e Henry<sup>16</sup>, serem de primeira ordem em relação à ciclohexanona e primeira ordem em relação aos complexos em 1M de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Foi descrito que a oxidação do ciclohexanona pelo tris (1, 10 - fenantrolina) ferro (III), ocorre via uma transferência de elétron de esfera-externa da cetona para Fe(III).

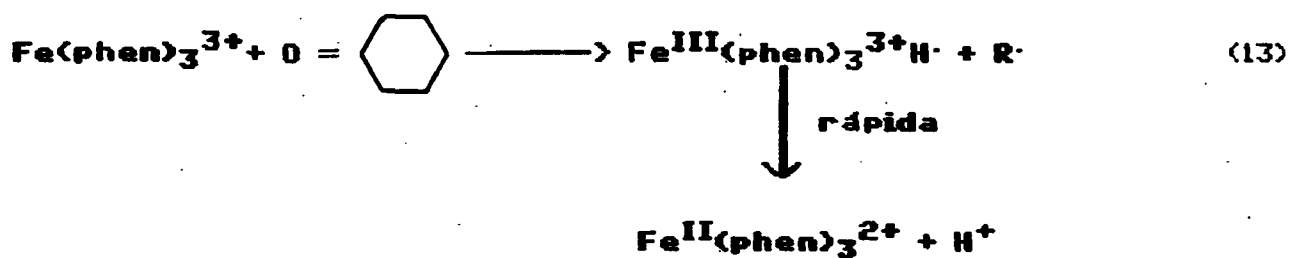
A estequiometria da oxidação em condições anaeróbicas é demonstrada na equação ( 11 ) .



A etapa determinante da reação foi postulada para envolver uma transferência de elétron de esfera-externa com a participação ciclohexil radical, R $\cdot$ (eq. 11), ou um átomo de hidrogênio abstraído. (eq. 13)

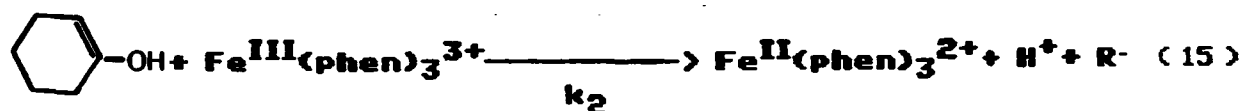
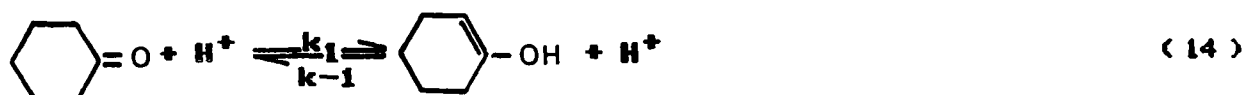


A rápida perda do próton gerou R<sup>-</sup> (eq. 13)



Relações lineares de energia livre foram obtidas para oxidação do ciclohexanona pelos complexos (polipiridil) de Fe (III) e Ru (III), com inclinação de 0,51. Estes resultados estão de acordo com a teoria de Marcus para a reação com transferência de elétrons, o qual prediz uma inclinação de 0,50.

O mecanismo considerado sobre os dados cinéticos para toda a série de complexos Fe (III) (L)<sub>3</sub><sup>3+</sup>, onde L correspondem aos derivados da fenantrolina, é exibido através das equações 14 e 15, onde o radical R<sup>-</sup> reage subsequentemente em um número de etapas rápidas para gerar o produto oxidado.



1.7.2 - CINÉTICAS E MECANISMOS DE OXIDAÇÃO DO TIOCIANATO PELO TRIS ( 1, 10 FENANTROLINA ) FERRO (III) E SEUS DERIVADOS

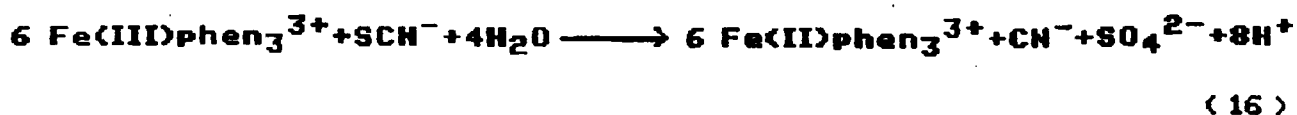
Henry e Ng também estudaram a oxidação do tiocianato pelo tris ( 1, 10 - fenantrolina ) Fe (III) cujos produtos foram os íons cianetos e sulfatos.<sup>13</sup>

A velocidade de oxidação exibiu uma dependência de primeira ordem sobre o tiocianato a uma concentração molar de tiocianato de potássio  $>, 4 \times 10^{-4} \text{ M}$ .

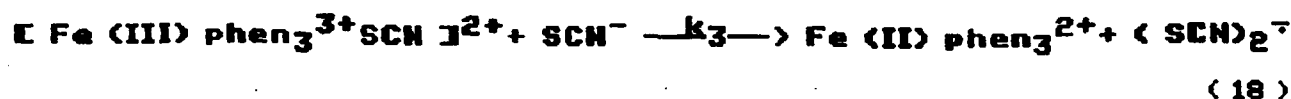
A estequiometria da reação foi determinada na presença de excesso de Fe(III) phen<sub>3</sub><sup>3+</sup>. O desaparecimento de Fe (III) phen<sub>3</sub><sup>3+</sup> foi acompanhada a 510 nm.

Para cada mol de KSCN presente na mistura da reação, uma proporção de  $5,8 \pm 0,2$  mol de Fe(II) phen<sub>3</sub><sup>2+</sup>, foi o produto final da reação.

Desta forma, a estequiometria da reação pode ser representada pela equação ( 16 ):



Os valores cinéticos encontrados por Henry<sup>13</sup> e Ng, sugerem o seguinte mecanismo:



O passo inicial da reação envolve a formação de um intermediário reativo 1.

O intermediário 1 reage com uma molécula de  $\text{SCN}^-$  para dar  $\text{Fe(II) phen}_3^{2+}$  e o radical  $(\text{SCN})_2^{\cdot-}$ . Uma reação rápida subsequente deste radical com  $\text{Fe(III) phen}_3^{3+}$  ou  $\text{H}_2\text{O}$  produz  $\text{Fe(II) phen}_3^{2+}$ ,  $\text{CN}^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ .

É interessante notar que a simples transferência de elétron pelo  $\text{SCN}^-$  para  $\text{Fe(III) phen}_3^{3+}$  para obter um radical  $\text{SCN}^{\cdot-}$  não é favorável termodinamicamente.

O valor  $E^0$  para  $\text{Fe(III) phen}_3^{3+} \longrightarrow \text{Fe(II) phen}_3^{2+}$  é 1,06V, enquanto para  $\text{SCN}^-$  é 1,8 V.

A formação do par iônico como é apresentada na ( eq. 17 ) provavelmente serve para baixar o potencial de energia para transferir o elétron subsequente. O termo de primeira ordem reportado por Wilmart e colaboradores poderia resultar da decomposição de 1 para dar  $\text{Fe(II) phen}_3^{2+}$  e  $\text{SCN}^{\cdot-}$ .

A seguir está descrito alguns valores experimentais, (tabela 1) encontrados por Henry<sup>13</sup>, o qual é de extrema importância para um melhor entendimento da teoria de Marcus para esse estudo. Esses valores estão representados na tabela 1 e figura 2.

Tabela 1 - Constantes de velocidade de terceira ordem para oxidação do tiocianato pelos complexos de Fe (III) - fenantrolina substituídos à 25°C e 1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

| Complexo <sup>a</sup>   | E <sup>o</sup> | K <sub>obs</sub> [SCN] I <sub>T</sub> <sup>2</sup> × 10 <sup>-4</sup> ( M <sup>-2</sup> S <sup>-1</sup> ) |
|---|----------------|---|
| (1) tris ( 4,7 - dimetil-<br>1,10 - fenantrolina )<br>Ferro III | 0,86           | 0,012   |
| (2) ( 5 - metil - 1,10 -<br>fenantrolina )<br>Ferro III         | 1,02           | 1,4   |
| (3) tris ( 1,10 - fenantro-<br>lina ) Ferro III                 | 1,06           | 2,8   |
| (4) ( 5 - cloro - 1,10 fe-<br>nantrolina ) Ferro III            | 1,12           | 37,4  |
| (5) ( 5 - bromo - 1,10 - fe-<br>nantrolina ) Ferro III          | 1,13           | 35,0 ± 10,0   |
| (6) ( 5 - nitro - 1,10 - fe-<br>nantrolina ) Ferro III          | 1,25           | 100,0 ± 50,0  |

Onde: a = Fe (III) ( L<sub>1</sub> )<sub>3</sub>

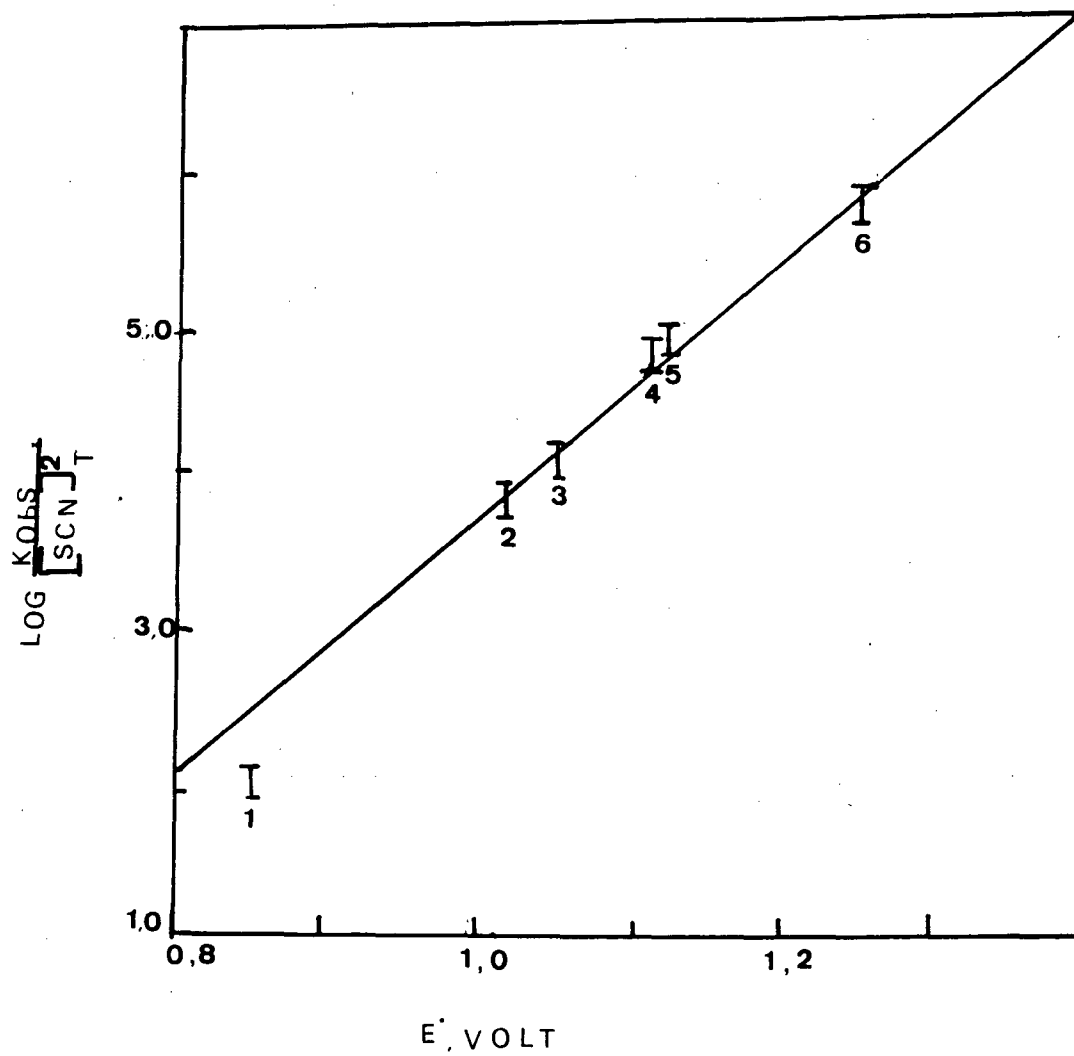


Figura 2 - Gráfico de  $\log (K_{\text{OBS}} / [\text{SCN}]_T^2)$  vs  $E^\circ$  para os complexos de Ferro(III) substituídos à 25°C e 1M de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

Se o ponto 6 é eliminado, uma inclinação maior do que a inclinação obtida por Marcus, é obtida. Se o ponto 1 é eliminado um gráfico com coeficiente angular igual a 0,5 pode ser obtido, através de um gráfico  $\Delta G^\circ$  versus  $\Delta G^\ddagger$ .

A relação de Marcus estará de acordo com os dados, se o ponto 1, o qual está fora da linha na figura ( 2 ) surgiu do fato que este complexo tem 4,7 - substituintes enquanto que os outros têm 5 - substituintes.

### 1.7.3 - CINÉTICAS E MECANISMOS DA OXIDAÇÃO DE QUINÓIS PELOS COMPLEXOS DE FERRO (III), TRIS ( 1,10 - FENANTROLINA ) EM MEIO AQUOSO ACIDO PERCLÓRICO

Mentasti e Pelizzetti<sup>12</sup> estudaram a cinética de oxidação de quinóis por um número de complexos tris (1,10-fenantrolina) de Fe (III) substituintes. Essas reações são rápidas, onde a velocidade lenta de substituição dos ligantes no complexo oxidante sugere atribuir um mecanismo via esfera-externa no complexo ativado.

A equação estequiométrica obtida após sucessivas adições de solução de hidroquinona sobre soluções de Fe (III) L<sub>3</sub>, exibiu que dois íons Fe (III) L<sub>3</sub> são reduzidos por moléculas de substrato oxidado.



O mecanismo proposto para essas reações está demonstrado a seguir:





Comparando com as reações anteriores<sup>13,16</sup>, os valores experimentais para as reações investigadas neste estudo, estão de acordo com os valores preditos por Marcus, desta forma um mecanismo de esfera-externa é operativo, onde uma simples transferência de um átomo de hidrogênio, é o passo da velocidade determinante.

#### 1.7.4 - CINETICAS E MECANISMOS DA OXIDAÇÃO DA CISTEÍNA E TIUREIA PELOS COMPLEXOS DE FERRO (III) - α - BIIMINOS

Estudos cinéticos da oxidação da cisteína<sup>6</sup> e tioureia<sup>15</sup> pelos complexos de tris (1,10 - fenantrolina) ferro (III) foram realizados em meio sulfúrico (I = 0,75 M).

A estequiometria foi 1 : 1 . Os produtos das reações foram identificados como cisteína e formamidina dissulfeto e os correspondentes complexos de Fe (II) L<sub>3</sub><sup>2+</sup>, os quais sugerem a formação do cátion radical RSH<sup>+</sup> como intermediário na etapa determinante de velocidade.

Todas as reações foram de primeira ordem em ambos os reagentes.

Um mecanismo de esfera-externa para todas as reações foi atribuído com base na teoria de Marcus para reações de esfera-externa.

Maiores detalhes mecanísticos serão discutidos no capítulo IV .

As equações estequiométricas para as reações entre os complexos Fe L<sub>3</sub><sup>3+</sup> com cisteína e tioureia estão demonstrados a seguir:





Onde: RSH indica a cisteína e RS - SR a cistina. Com relação ao trabalho cinético realizado com a tiouréia<sup>15</sup>. Os produtos formados foram Fe (II) e formamidina dissulfeto.

Estudos da oxidação da cisteína e tiouréia realizados respectivamente por Oliveira<sup>6</sup> e Ceccato<sup>15</sup>, apresentaram uma similar etapa determinante de velocidade, representado pela equação 24.



## 1.8 - QUÍMICA DOS TIÓETERES

### 1.8.1 - COMPOSTOS ORGANSULFURADOS

Os sulfetos são oxidados a sulfóxidos e sulfonas.

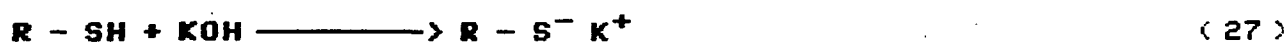


Nitrato cérico de amônio (CAN) favorece a oxidação seletiva de diaril sulfetos para dar sulfóxidos à temperatura ambiente com excelentes rendimentos, mesmo em presença de excesso de oxidantes, as sulfonas não são formadas<sup>18</sup>.

Trabalhos mais recentes têm mostrado que um sistema oxidante de sulfetos de diarilas que contém quantidades catalíticas de CAN pode ser usado para oxidar sulfetos com vantagens<sup>18</sup>.

As condições não ácidas permitem a obtenção de sulfetos de dialquilas com dtimos rendimentos.

O hidrogênio ligado ao enxofre num tiol é suficientemente ácido para formar um íon alquilsulfeto em presença de hidróxido de potássio. Assim, se não for empregado em excesso de  $H_2S$  gasoso na reação de formação de tidis, o produto principal será tioéter<sup>19</sup>.



Onde:  $X = Br^-$  ou  $I^-$

A obtenção seletiva de sulfóxido a partir de tioéteres pode ser realizada através de uma lenta auto-oxidação (um a três dias) em solventes polares a altas pressões de  $O_2$  e temperaturas acima de  $90^\circ C$ <sup>20</sup>.

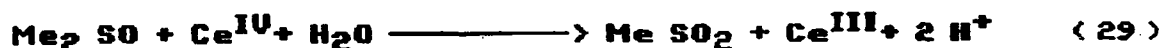
Por outro lado, Rilley e Correa<sup>20</sup> têm informado que, a adição de uma quantidade catalítica de sais de Ce (IV) aceleram a auto-oxidação de tioéteres a sulfóxidos, pelo menos num fator de  $10^3$ , quando a pressão e a temperatura são baixas, produzindo uma reação sinteticamente conveniente. Todas as reações de Ce (IV) com aril e alquil tioéteres são seletivas para sulfóxidos, e apresentam uma dependência da concentração de pseudo primeira ordem para o tioéter a uma pressão de oxigênio constante.

A seletividade para sulfóxidos é maximizada a pressão de oxigênio igual ou maior à 15 bar.

A oxidação seletiva de sulfetos a sulfóxidos é uma reação importante devido à versatilidade sintética de sulfóxidos<sup>21</sup>, visto que dependendo das condições eles podem se oxidar para sulfonas ou se reduzir para sulfetos. Uma variedade de complexos de metais de transição têm sido utilizados para obter esta oxidação.

Com reagentes oxo-metálicos tais como ácido crômico, permanganato ou OsO<sub>4</sub>, a seletividade não é observada porque os sulfóxidos são na sua maioria mais reativos que os correspondentes sulfetos.

O Ce (IV) oxida o DMSO para dimetil sulfona em meio ácido perclórico<sup>22</sup>, conforme a equação descrita a seguir:



Uma dependência de primeira ordem foi observada sobre a concentração do [DMSO] e a formação de um complexo entre os reagentes sugere o seguinte mecanismo.

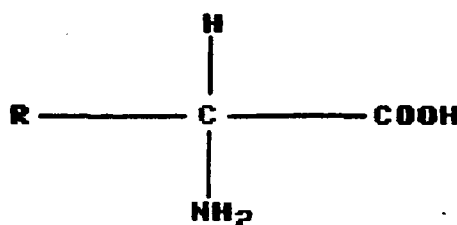




### 1.9 - BIORQUÍMICA DA METIONINA

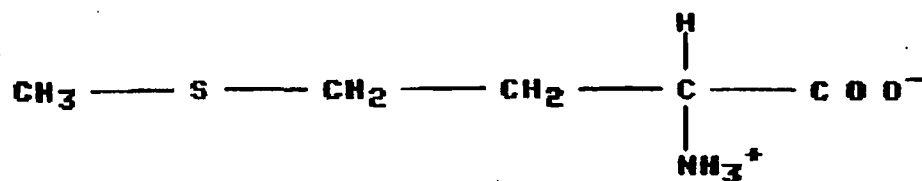
A metionina é um dos principais vinte aminoácidos que compõem a cadeia proteica.<sup>23,24</sup>

Estudos em animais ou células intactas com aminoácidos radioativos ou marcados, logo revelaram que as proteínas dos tecidos animais sofrem alterações metabólicas e que os aminoácidos e não os peptídeos simples são os precursores imediatos da proteína. Na entamoeba coli ( E. coli ) e em todos os outros procariontes a síntese de todas as proteínas começa com o aminoácido metionina.<sup>23</sup> A metionina pode diferir dos outros aminoácidos pela estrutura de sua cadeia lateral, aqui denominada grupamento R,<sup>24</sup>



como sendo um aminoácido não polar e hidrofóbico, contendo um átomo de enxofre.

O esquema abaixo, representa a estrutura da metionina na forma zwitteriônica predominante na faixa de pH 6,0 à 7,0.



O oxigênio, o nitrogênio e enxofre, presentes nos aminoácidos, são átomos doadores que marcam significativa presença em sistemas

biológicos. A participação em sistemas biológicos de um grupo funcional contendo esses doadores, depende de sua disponibilidade para coordenar o pH fisiológico.

O valor do pKa para o grupo ionizável da metionina, a 25°C, está listado na tabela 2.<sup>24,25</sup>

Tabela 2 - Valor do pKa para os grupos ionizáveis da metionina, à 25°C.

| Aminoácido | pKa<br>- COOH     | pKa<br>- NH <sub>3</sub> | pH isoelétrico   |
|------------|-------------------|--------------------------|------------------|
| Metionina  | 2,28 <sup>a</sup> | 9,21 <sup>a</sup>        | 5,8 <sup>a</sup> |
|            | 2,22 <sup>b</sup> | 9,27 <sup>b</sup>        | —                |
|            | 2,20 <sup>c</sup> | 9,05 <sup>c</sup>        | —                |

Onde:

a - referência 24; b - referência 25; c - referência 26

Existe um pH característico para cada aminoácido chamado pH isoelétrico ou pH de ponto isoelétrico, pelo qual há um balanço igual de grupos carregados positivamente e negativamente, produzindo moléculas eletricamente neutras.

O pH isoelétrico para metionina é mostrado na tabela acima.

A maioria dos grupos coordenantes nos aminoácidos têm afinidade apreciável por prótons, com valores de pKa relativamente altos.

Em meios neutros, os aminoácidos estão sob a forma Zwitteriônica, isto é,  $RCH(NH_3^+)COO^-$ , onde apenas os resíduos carboxílicos e amínicos não estão protonados, contudo em virtude da competição com próton, os equilíbrios de complexação de aminoácidos com íons metálicos dependem acentuadamente do pH.

Os modos de coordenação tridentada é possível com aminoácidos que apresentam resíduos coordenantes, como na histidina, cisteína, ácido ascórbico, metionina, etc... Os complexos tridentados são mais estáveis que os bidentados<sup>24</sup>.

A constante de estabilidade, de modo geral, diminui com o aumento do tamanho do anel quelato, sendo mais frequentes estruturas com 5 ou 6 membros. Ao mesmo tempo ela cresce com o número de anéis quelatos. O poder de coordenação dos resíduos presentes nos aminoácidos também depende do tipo de íon metálico. No caso de íons duros, a coordenação se dá preferencialmente pelo carboxilato ao passo que para íons moles, a coordenação por meio do enxofre da cisteína ou metionina é mais provável.<sup>26</sup>

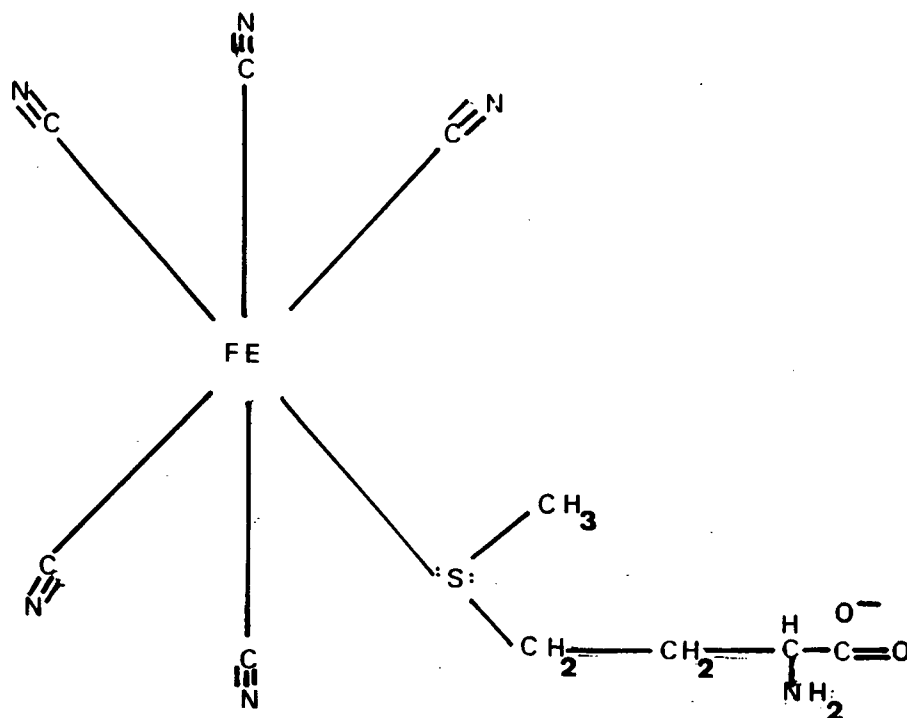
Nas metaloproteínas, a afinidade dos íons metálicos pelos grupos disponíveis é importante para a determinação do sítio de ligação.

O grupo tioéter da metionina, sendo base fraca, é pouco coordenante com respeito a íons duros, ou da primeira série de transição.

Contudo tem grande afinidade por íons moles como Pt(II), Ag(I), Hg(I), Hg(II), e Pd(II).

A semelhança de reatividade do  $[Fe(CN_5)]^{-3}$ , com o ferro (II) - heme, seria confirmado comparando-se a afinidade destes íons metálicos pela metionina. A coordenação mais estável deveria ocorrer através do enxofre presente no aminoácido produzindo um complexo conforme está representado na estrutura a seguir:





O estudo dos compostos de pentacianoferrato com moléculas biológicas<sup>24</sup>, podem mostrar alguns aspectos cinéticos, mecanísticos e redox em determinadas reações, o qual podem servir de forma auxiliar para o melhor entendimento das funções dos compostos de ferro no organismo.

Batista<sup>24</sup> demonstrou em seu trabalho alguns valores sobre transições do campo ligante, em complexos de pentacianoferrato (II) com aminoácidos. Os valores seguintes foram retirados do trabalho mencionado acima.<sup>24</sup>

*Tabela 3* - Transições do campo ligante em complexos de pentacianoferrato (II) com aminoácidos.

| Fe (CN) <sub>5</sub> L  | $\lambda$ (nm) | $\epsilon$ máx. (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ) | $\nu$ (kk) |
|-------------------------|----------------|--|------------|
| L                       |                |  |            |
| metionina               | 391            | 270  | 25,6       |
| metionina-<br>sulfóxido | 355            | 200  | 28,6       |

Onde: (kk) = 1000 cm<sup>-1</sup>

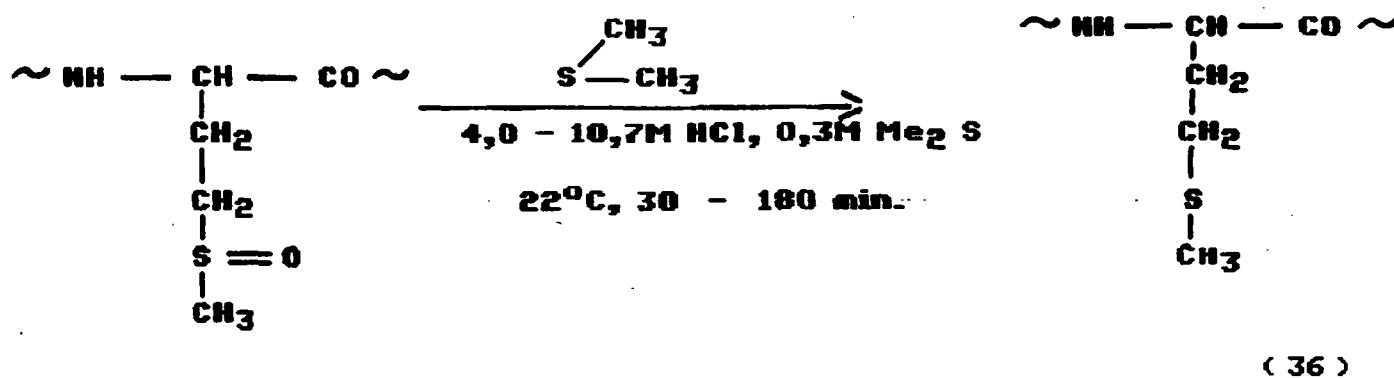
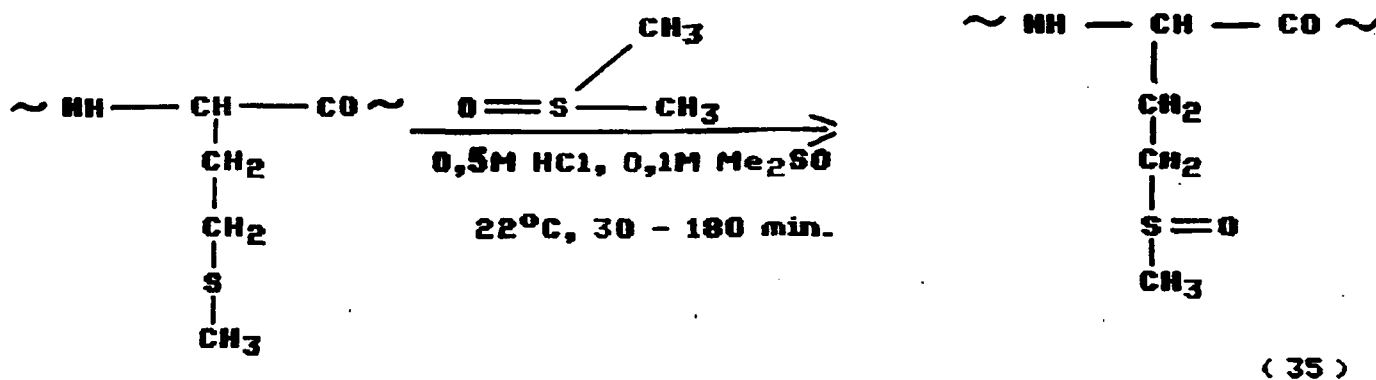
Os dados cinéticos e eletroquímicos obtidos nesse trabalho<sup>24</sup> permitiram concluir que apesar da desfavorável estabilidade, o grupo amino é capaz de competir com grupos tioéteres, presentes em solução, formando intermediários com tempo de vida curto. Também permitem concluir que a coordenação entre a metionina e o íon pentacianoferrato (II) efetua-se através do átomo de enxofre. Esta coordenação deve ser causada pela presença de pares de elétrons livre no enxofre, os quais podem interagir com os orbitais d do metal e baixar o valor de 10 Dq.

A estabilidade da metionina pode ser superada pela metionina-sulfóxido, em consequência das fortes propriedades  $\pi$  - acceptoras deste último ligante.<sup>24</sup>

#### 1.10 - OXIDAÇÃO E REDUÇÃO DA METIONINA-SULFÓXIDO

O tratamento de aminoácidos, peptídeos e proteínas em solução aquosa de dimetil sulfóxido (Me<sub>2</sub>S O) e ácido clorídrico (HCl), pode resultar

na oxidação da metionina para metionina sulfóxido.<sup>27</sup> Incubação da metionina sulfóxido com (Me<sub>2</sub> S) e HCl resulta na conversão de metionina sulfóxido para metionina.<sup>27</sup> Esta reação é rápida ( $t_{1/2} = 4$  min em temperatura ambiente). O esquema que ilustra a oxidação e redução da metionina pelo (Me<sub>2</sub> SO) e Me<sub>2</sub>S está representado a seguir.



A troca de oxigênio entre Me<sub>2</sub> SO e a metionina é dependente da acidez. O ânion cloro é efetivo nesta promoção de troca. A reação é completada com a concentração de HCl à 0,5 - 1,0M e de Me<sub>2</sub> S à 0,01M, eliminando possibilidade de desnaturação da proteína em altas concentrações de solventes orgânicos.

Usando Me<sub>2</sub>S e HCl, no caso da reação oposta, normalmente

ocorre a redução da metionina sulfóxido para metionina. Esta reação pode ser completada somente a altas concentrações de HCl (4 - 10,7M), sendo desfavorável para a reação um aumento de água no meio reacional. A concentração na faixa de 0,3 - 0,5M Me<sub>2</sub>S foi indicado para ser suficiente na completa conversão de metionina para correspondente sulfóxido em proteínas. A influência desta concentração de Me<sub>2</sub>S tem sido usada para estudar as propriedades físicoquímicas e biológicas de proteínas.<sup>28,29</sup>

Os processos para conversão de metionina para sulfóxido permite determinar a reversibilidade do grupo tioéter durante a modificação química do restante dos aminoácidos. Tendo em vista o caráter nucleofílico da função tioéter, e considerando a metionina um reativo promissor na maioria dos reagentes eletrofílicos usados quimicamente para modificar aminoácidos unidos em cadeias proteicas.<sup>29,30</sup>

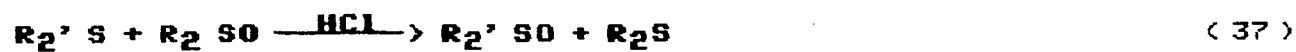
A redução da metionina sulfóxido pode ocorrer durante a hidrólise com HCl 6N em condições anaeróbicas,<sup>28</sup> onde a presença de oxigênio na hidrolização pode resultar na oxidação parcial da metionina para sulfóxido.<sup>31</sup>

Determinação quantitativa da metionina e metionina sulfóxida em proteínas pode ser feita pelo tratamento da proteína com bromo cianogênio, com conversão da metionina para homoserina, mas não modifica a metionina sulfóxido.<sup>32</sup>

Oxidação da metionina em peptídeos para sulfóxido pode ocorrer sob muitas condições. Um exemplo seria durante a exposição de soluções peptídicas diluídas em ar atmosférico.<sup>33,34</sup>

A transferência de oxigênio para sulfóxido por um sulfeto tem sido descrito por Modena<sup>35</sup> e Rynbrandt<sup>36</sup>, onde pouco ou nenhum efeito catalítico tem sido demonstrado pelo ácido sulfúrico e outros ácidos.<sup>35,36</sup>

A reação com transferência formal de oxigênio está demonstrado abaixo:



Se os  $K'$ 's são semelhantes, o equilíbrio pode ser alcançado por muitos meios.<sup>35,37</sup> De qualquer maneira, usando dimetil sulfóxido (DMSO) em excesso, a reação pode ser voltada para a formação da metionina sulfóxido e dimetil sulfeto.<sup>38,39</sup>

## CAPITULO II

### 2 - PARTE EXPERIMENTAL

#### 2.1 - PRINCIPAIS REAGENTES

Os reagentes 1,10 - fenantrolina monohidratada, 2,2' bipyridina, perclorato de sódio, dióxido de chumbo, ácido perclórico e sulfúrico foram de procedência da Merck. A DL-metionina, o sulfato de ferro heptahidratado foram obtidos da Carlo Erba e o nitrogênio da White Martins.

#### 2.2 - APARELHAGENS E TÉCNICAS EXPERIMENTAIS

Os dados cinéticos, os espectros UV-visível foram determinados através de um espectrofotômetro Shimadzu UV-visível modelo UV-190, equipado com registrador RB-101 da E.C.B. (Equipamentos Científicos do Brasil) e também foram obtidos por um espectrofotômetro ultra violeta-visível modelo Cary 219.

A análise dos produtos foi realizada em um espectrofotômetro HP (Hewlett Pockard), modelo 8450 A, Diode Array.

A temperatura foi controlada, utilizando-se um termostato Haake F. J. e um reostato ética (Equipamentos Científicos).

Os espectros infra-vermelho foram tirados num espectrofotômetro Perkin Elmer modelo 781.

As pesagens foram realizadas em uma balança analítica Metler, modelo AE-100. O pH das soluções foram medidos em um pH-metro Micronal B.375

## 2.3 - SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS

### 2.3.1 - SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE $[Fe(II)(L)_2]^{2+}$ e $[Fe(III)(L)_3]^{3+}$ .

A síntese dos complexos de  $[Fe(II)(L)_2]^{2+}$  e  $[Fe(III)(L)_3]^{3+}$  foram realizadas de acordo com metodologia descrita na literatura. 40,41

Os complexos de  $Fe(II) L_3^{2+}$  foram sintetizados adicionando uma quantidade equivalente do ligante apropriado numa solução de sulfato de ferro (II) heptahidratado numa razão de 3:1, e precipitado como sal de perclorato pela adição de perclorato de sódio.

Os complexos de  $Fe(II) L_3^{2+}$  foram dissolvidos numa solução de ácido sulfúrico diluído (5 g de complexo para 200 ml. de ácido) e oxidados a  $Fe(III) L_3^{3+}$ , com a adição de dióxido de chumbo (IV) em excesso. O sulfato de chumbo e o excesso de dióxido de chumbo (IV) foram removidos através de filtração a vácuo. Os complexos de  $Fe(III) L_3^{3+}$  foram precipitados na forma de sal de perclorato pela adição de ácido perclórico 0,5M à 0°C. Esses complexos em solução possuem uma coloração azul e são bastante instáveis em meio neutro e em soluções diluídas de ácidos, trocando de cor rapidamente.

Na síntese destes complexos foram tomadas as seguintes precauções:

- 1) Secar completamente os materiais de vidro utilizados.

2) Precipitar o complexo formado, com sais de perclorato ou ácido perclórico concentrado.

3) Manter a temperatura do meio reacional a 0°C, para que ocorra uma melhor precipitação.

Na figura 3 é apresentada a estrutura destes complexos.



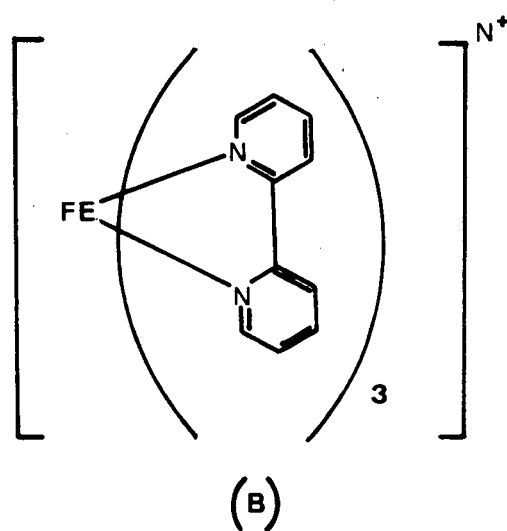
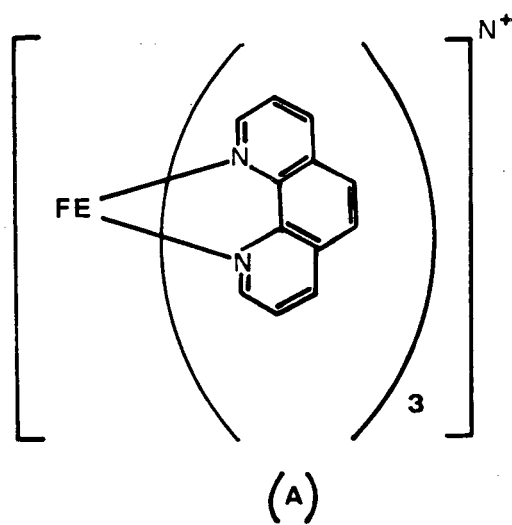


Figura 3 - Estrutura dos complexos de  $\text{FeL}_3^{n+}$ ; (a)  $\text{Fe}(\text{phen})_3^{n+}$  e (b)  $\text{Fe}(\text{bipy})_3^{n+}$ , onde n pode assumir os valores de 3 e 2.

### 2.3.2 - CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS

Os complexos  $[Fe(II)(phen)_3]^{2+}$  e  $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$ ,  $[Fe(II)(bipy)_3]^{2+}$  e  $[Fe(III)(bipy)_3]^{3+}$ , apresentaram respectivamente comprimentos de onda máximo ( $\lambda_{m\acute{a}x.}$ ) em 510 nm, 602 nm, 522 nm, 617 nm e coeficientes de extinção ( $\epsilon$ ) com os seguintes valores: 11.100  $Mcm^{-1}$ , 870  $Mcm^{-1}$ , 8.650  $Mcm^{-1}$ , 320  $Mcm^{-1}$ , os quais estão caracterizados nas figuras 4 e 5.

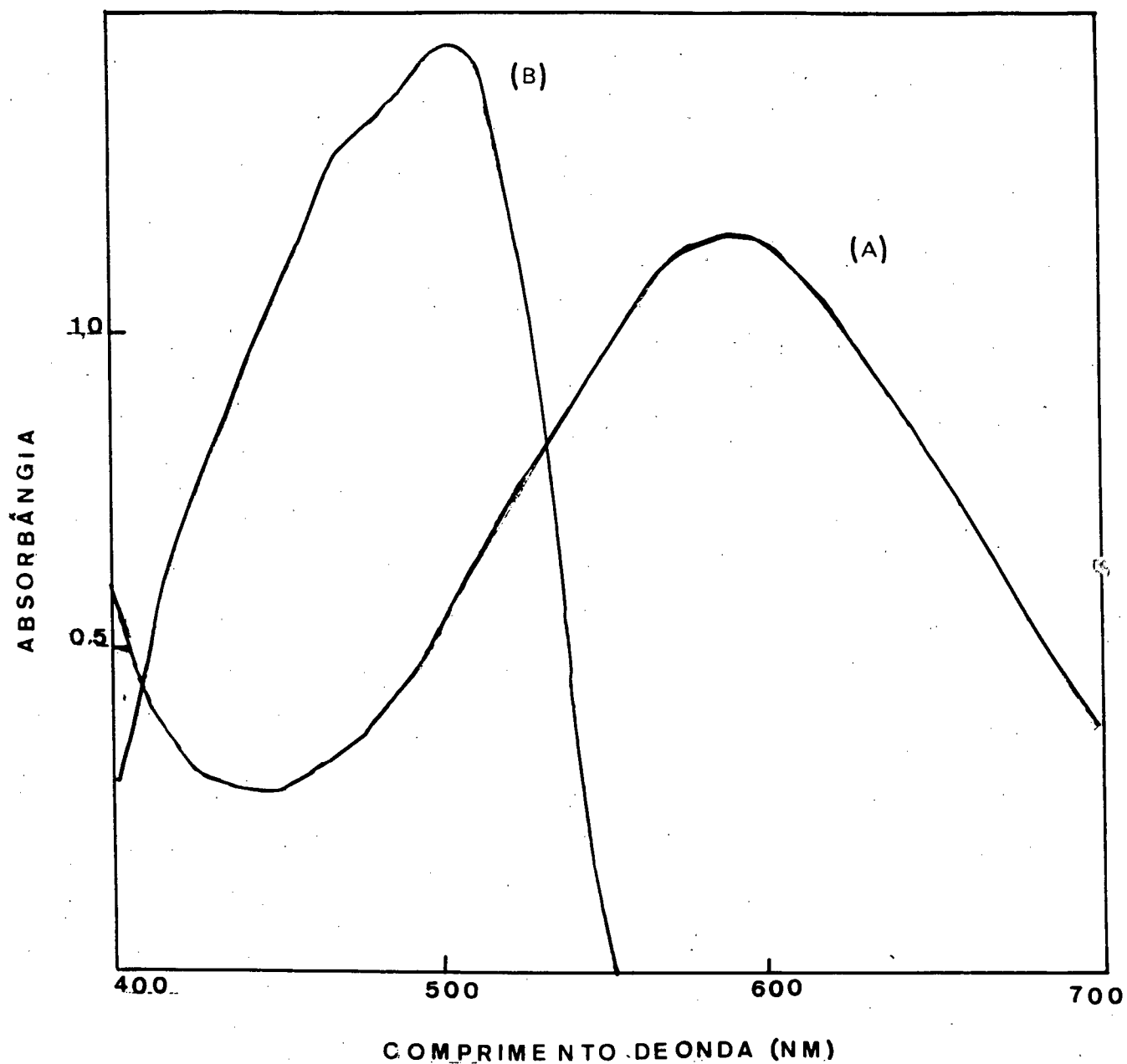


Figura 4 - a) Espectro de absorção no visível dos complexos de  $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$ , em  $H_2SO_4$  à 0,25 M e à  $25^\circ C$ .

b) Espectro de absorção no visível do complexo de  $[Fe(II)(phen)_3]^{2+}$ , em  $H_2SO_4$  à 0,25 M e à  $25^\circ C$ .

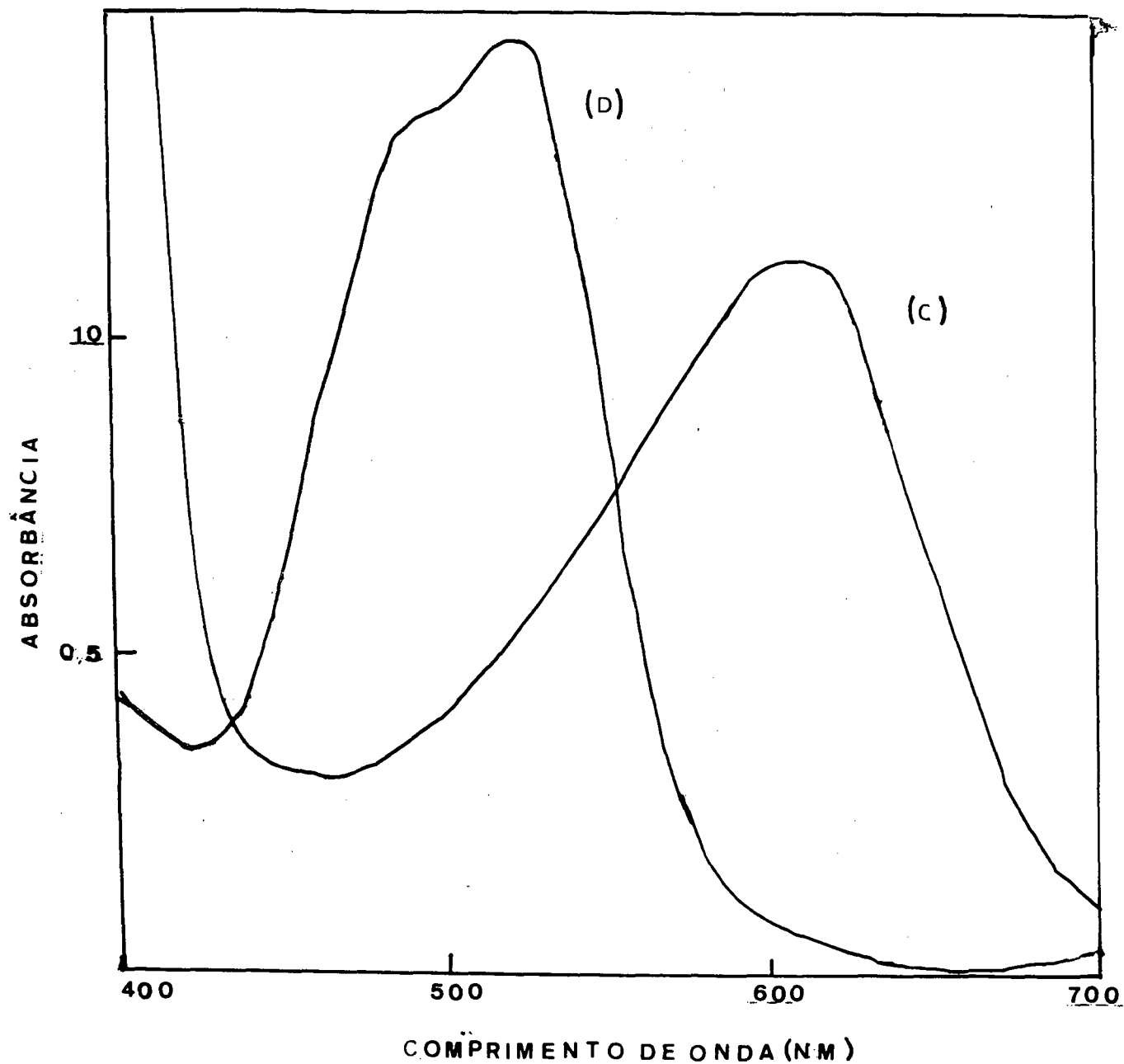
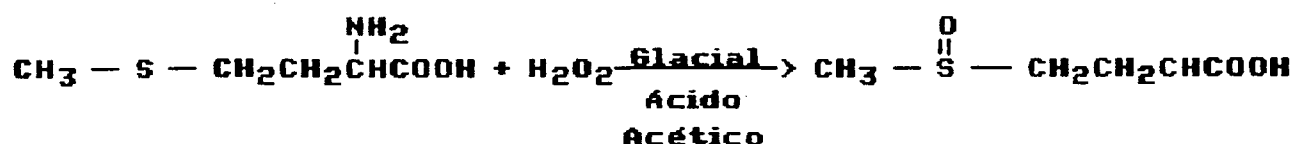


Figura 5 - c) Espectro de absorção no visível dos complexos de [Fe(III)(bipy)<sub>3</sub>]<sup>3+</sup>, em H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> à 0,25 M e à 25°C.

d) Espectro de absorção no visível do complexo de [Fe(II)(bipy)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup>, em H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> à 0,25 M e à 25°C.

## 2.3.3 - SÍNTESE DA DL - METIONINA SULFÓXIDO



O método utilizado para a síntese destes aminoácidos foi o método de Roper e McIlwain.<sup>42</sup>

Foram misturados 6g de DL - metionina com 30 ml de ácido acético glacial até formar uma massa pastosa branca. Foram adicionados dez porções de 0,3 ml de peróxido de hidrogênio de 2 em 2 minutos, sendo que a temperatura da reação foi mantida a 60°C, com o auxílio de um banho de água e gelo. Após um intervalo de 15 minutos foi adicionado o restante do peróxido de hidrogênio, em 4 porções de 0,6 ml. A solução foi mantida por 10 horas na temperatura de 30 - 40°C. Um volume de etanol (39 ml) foi adicionado, e depois que a solução foi resfriada um segundo volume de etanol foi também adicionado (39 ml) e a solução foi mantida por 24 horas na temperatura de 0 - 5°C, sob agitação branda.

O precipitado da metionina sulfóxido foi filtrado e lavado com 15 ml de etanol. A massa pastosa foi dissolvida em (15 ml) de água quente (80 - 100°C). Para clarear a solução foi colocado 0,75 g de norite (carvão ativado) e 0,3 g de celite (terra diatomácea), e após a mistura foi fervida por cinco minutos.

O filtrado da solução foi resfriado e posteriormente 15 ml de etanol foram adicionados, sendo mantido numa temperatura de 0 - 5°C por 12 horas. A seguir, um segundo volume de etanol (15 ml) foi adicionado e mantido novamente por 24 horas na temperatura de 0 - 5°C. O produto DL-metionina sulfóxido foi filtrado e lavado com 15 ml de etanol.

A confirmação do produto obtido se deu através de um espectro infra-vermelho ( figura - 6) e o ponto de fusão 231°C .

A banda principal da metionina sulfóxido foi caracterizada em 1040  $\text{cm}^{-1}$ , que compõe a ligação enxofre e oxigênio. Em 2950  $\text{cm}^{-1}$  foi caracterizada a banda para ligação carbono-hidrogênio, assim como em 3400  $\text{cm}^{-1}$  para o grupo  $\text{-NH}_2$  e 1600  $\text{cm}^{-1}$  para a ligação carbono-oxigênio.

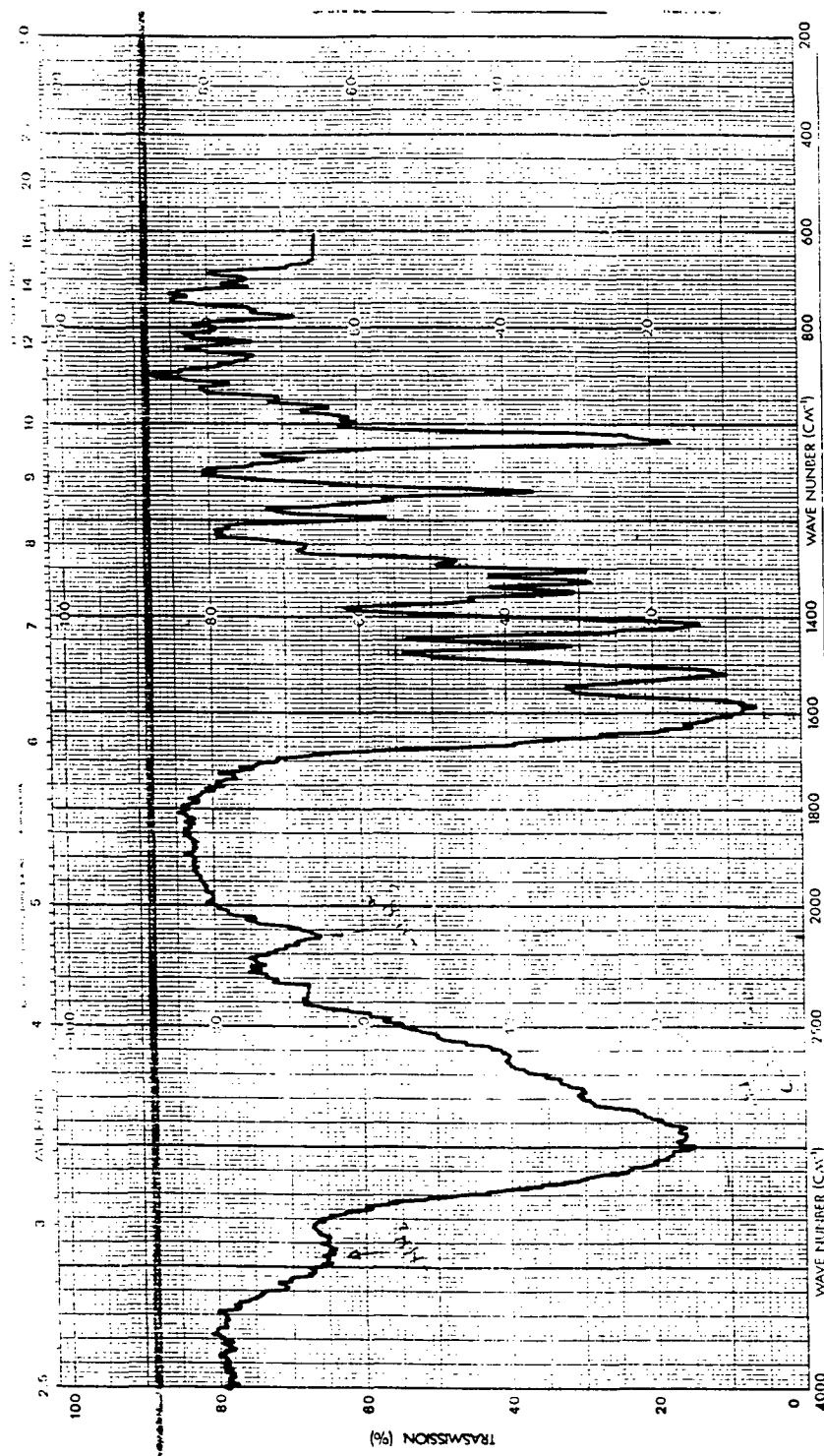
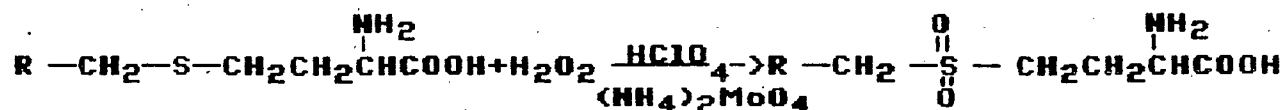


Figura 6 - Espectro infra-vermelho para o aminoácido DL-metionina sulfóxido em pastilhas de KBr.

## 2.3.4 - SÍNTESE DA DL - METIONINA SULFONA



A síntese da metionina sulfona, também foi elaborada baseando-se no método de Roper e McIlwain.<sup>42</sup> Foram dissolvidos 0,17 g de molibdato de amônio em 1,35 ml de ácido perclórico (60%) e posteriormente foi adicionado 5 ml de água destilada.

A mistura foi fervida por 5 minutos e foi descartado o material que não reagiu através da filtração. O filtrado foi aquecido e posteriormente 6 g de DL- metionina foram adicionados para formar uma massa pastosa branca, a qual foi resfriada para 50°C. Dez porções de 0,4 ml de peróxido de hidrogênio foram adicionados num intervalo de 2 em 2 minutos. O frasco foi mantido sobre um banho de água e gelo. Após um intervalo de 15 minutos foram adicionados sete porções de 1,6 ml de peróxido de hidrogênio. O frasco contendo a mistura foi isolado e a solução foi mantida em repouso por 10 horas na temperatura de 30 - 40°C.

A solução amarela clara foi basificada para pH = 5,0 com etanolamina. Logo após foram adicionados sucessivamente dois volumes de etanol ou metanol e a solução foi mantida por 24 horas na temperatura de 0 - 5°C. A sulfona cristalina foi filtrada e lavada com 4 ml de água e 8 ml de etanol. Para recrystalizar o produto, a sulfona foi dissolvida em água e foi adicionado celite. A seguir, foi mantida numa temperatura de 90°C ou superior.

O filtrado foi resfriado e a solução foi mantida numa temperatura de < 0 - 5°C) por 10 horas, e logo após, cristais de metionina sulfona foram formados.



Para uma segunda recristalização, o produto foi lavado com 4 ml de água e com 8 ml de etanol e secado numa temperatura de 40°C por 2 - 4 dias. O rendimento obtido foi de 75%.

O produto (metionina sulfona) foi confirmado através de espectro infra-vermelho (figura 7).

A banda principal da metionina sulfona foi caracterizada em 1120  $\text{cm}^{-1}$ , que compõe a ligação enxofre-oxigênio. Para a ligação carbono-oxigênio a banda foi caracterizada em 1600  $\text{cm}^{-1}$ , assim como em 3400  $\text{cm}^{-1}$  para o grupo  $-\text{NH}_2$ .

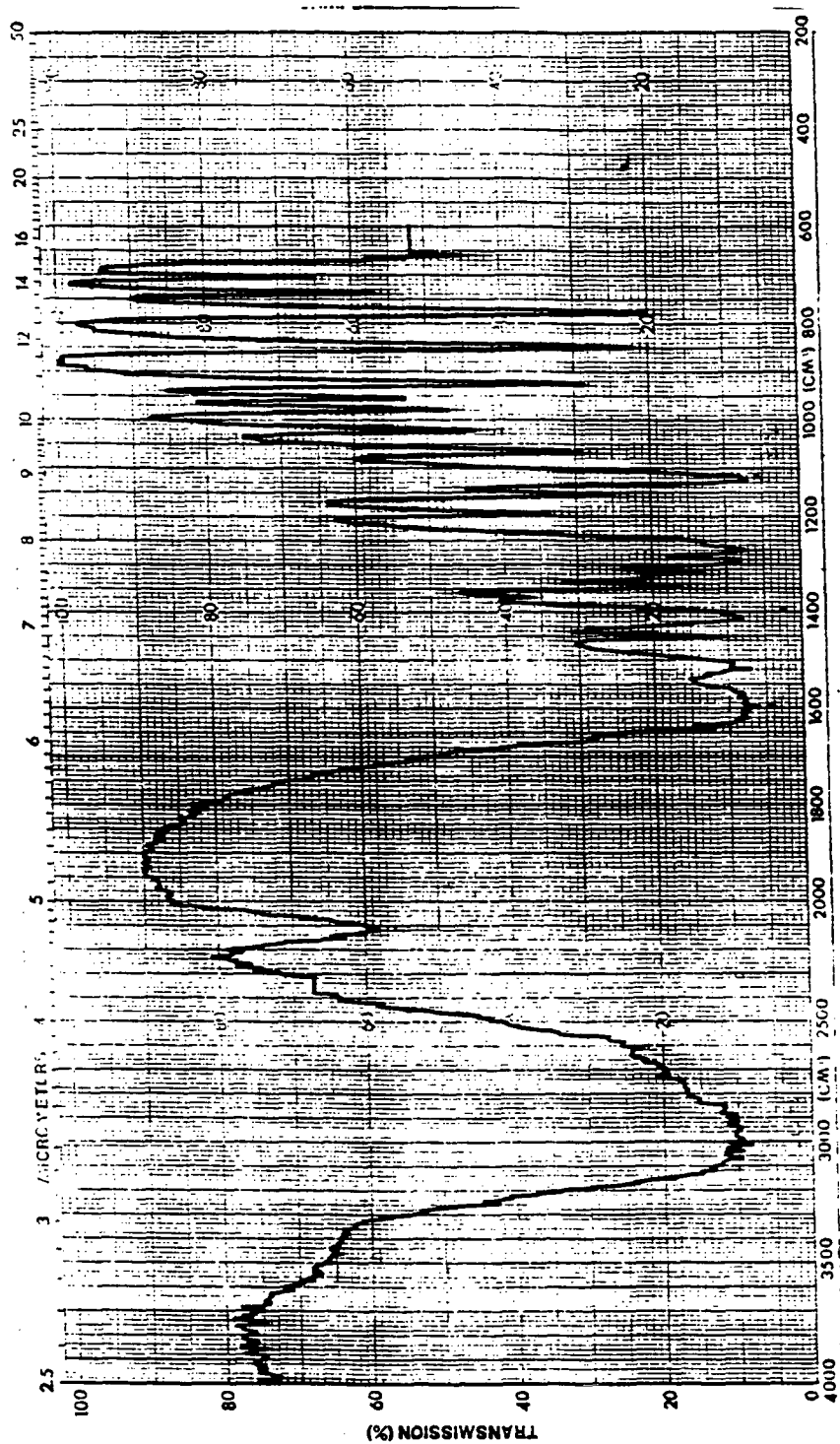


Figura 7 - Espectro infra-vermelho para o aminoácido metionina sulfona em pastilhas de KBr.

## 2.4 - ESTEQUIOMETRIA

A estequiometria das reações foi acompanhada usando a concentração dos complexos de  $[\text{Fe (II) (phen)}_3]^{3+}$  e  $[\text{Fe (III) (bipy)}_3]^{3+}$ , no mínimo 10 vezes em excesso com relação a concentração do DL-metionina.

A formação de  $[\text{Fe (II) (L)}_3]^{2+}$  e os moles consumidos nos seguintes comprimentos de onda de absorção máxima, para o  $[\text{Fe (phen)}_3]^{3+}$ , foi acompanhado em 510 nm, e para o  $[\text{Fe III (bipy)}_3]^{3+}$  foi acompanhado em 522 nm.

## 2.5 - OBTENÇÃO E TRATAMENTO DOS DADOS CINÉTICOS

### 2.5.1 - CONSTANTES DE VELOCIDADE DE PSEUDO-PRIMEIRA ORDEM

As cinéticas foram realizadas na condição de pseudo-primeira ordem, isto é, a concentração da DL-metionina pelo menos 10 vezes maior que a concentração do complexo. A velocidade de formação dos complexos foram acompanhados em 510 nm para a fenantrolina e 522 nm para a bipyridina.

A cinética de oxidação da metionina foi efetuada em meio ácido sulfúrico 0,5 M,  $I = 1,5M$ . Todas as soluções dos complexos, foram preparadas antes de cada experimento cinético. As soluções de metionina foram saturadas com nitrogênio, para evitar a oxidação com ar. As constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem foram calculadas, utilizando o método de Guggenheim,<sup>2</sup> o qual será descrito à seguir.

Guggenheim propõe que se determinem os valores da concentração nos tempos  $t_1, t_2, t_3, \text{etc...}$  e nos tempos  $t_1 + \Delta, t_2 + \Delta, t_3 + \Delta, \text{etc...}$  onde  $\Delta$  é um acréscimo constante.

De acordo com a equação integrada das reações de primeira ordem:

$$C_1 = C_0 \cdot e^{-Kt_1} \quad (38)$$

$$C_1' = C_0 \cdot e^{-K(t_1 + \Delta)} \quad (39)$$

ou

$$C_1' = C_0 \cdot e^{-Kt_1} \cdot e^{-K\Delta} \quad (40)$$

$$C_1' = C_1 \cdot e^{-K\Delta} \quad (41)$$

$$\text{Logaritmando: } \ln C_1' / C_1 = -K\Delta \quad (42)$$

$$\text{Portanto: } K = -1/\Delta \ln C_1' / C_1 \quad (43)$$

O método de Guggenheim foi utilizado devido a possibilidade de ocorrer reações consecutivas ou paralelas no processo estudado.

### 2.5.2 - PARAMETROS DE ATIVAÇÃO

Obtendo-se os valores das constantes de velocidade de segunda ordem em diferentes temperaturas, podemos determinar os valores dos parâmetros de ativação,  $\Delta G^\ddagger$ ,  $\Delta S^\ddagger$  e  $\Delta H^\ddagger$  através da equação de Eyring descrita a seguir.

$$K = K_B T / h \exp \left( - \Delta G^\ddagger / RT \right) \quad (44)$$

Como  $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger$ , logo substituindo na equação (44) obtem-se a equação (45).

$$\ln K/T = K_B/h - \Delta H^\ddagger/RT + \Delta S^\ddagger/R \quad (45)$$

$$\ln K/T = 23,76 - \Delta H^\ddagger/RT + \Delta S^\ddagger/R \quad (46)$$

Onde:

$K_B$  = Constante de Boltzmann

$h$  = Constante de Planck

$K$  = Constante de velocidade da segunda ordem

$T$  = Temperatura absoluta

$R$  = Constante dos gases

$\Delta G^\ddagger$  = Energia livre de ativação

$\Delta H^\ddagger, \Delta S^\ddagger$  = Entalpia e entropia de ativação

O gráfico do  $\ln K/T$  vs  $T^{-1}$  (equação 45) é linear e a inclinação será igual a  $-\Delta H^\ddagger/2,3 R$ .

## 2.6 - IDENTIFICAÇÃO DOS PRODUTOS

Para a análise dos produtos, foi preparada uma coluna cromatográfica com resina catiônica, onde posteriormente foi passada uma solução da reação entre DL-metionina e o complexo de  $[Fe(phen)_3]^{3+}$ , onde a concentração do complexo estava no mínimo dez vezes em excesso em relação à concentração da metionina.

Foram coletadas oito frações do produto orgânico de aproximadamente 5 ml cada uma. Após este processo, as amostras foram deaeradas com nitrogênio e transferidas para o espectrofotômetro, onde foram obtidos os respectivos espectros UV-vis com os comprimentos de onda máximo ( $\lambda_{máx.}$ ) na faixa de 202 nm à 250 nm.

Os complexos de  $[Fe(II)(L)_3]^{2+}$  formados foram identificados através de seus comprimentos de onda máximo e respectivas

absortividades molares.

As soluções de metionina sulfóxido e metionina sulfona sintetizadas no laboratório foram submetidas ao tratamento com  $\text{KMNO}_4$ . Após a mistura das soluções com uma solução diluída de  $\text{KMNO}_4$  foi observado que somente a solução de metionina sulfóxido descorou a solução de permanganato, visto que a metionina sulfona não pode ser modificada pela ação do permanganato de potássio.

O mesmo tratamento foi realizado com a solução da amostra da reação de maior concentração retirado da coluna catiônica e que apresentava um odor característico da metionina sulfóxido. Foi verificado também um descoramento da solução de permanganato de potássio, indicando provavelmente a presença de metionina sulfóxido na amostra.

## CAPÍTULO III

## 3 - RESULTADOS

## 3.1 - ESTEQUIOMETRIA DAS REAÇÕES

Os valores experimentais para a estequiometria das reações foram obtidos conforme está citado no capítulo anterior.

Os resultados estequiométricos para a oxidação da metionina através do complexo de  $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$ , foram calculados através da equação (48), representada a seguir:

$$A b s_{510} = \epsilon Fe^{II}_{510} \cdot C_1 + \epsilon Fe^{III}_{510} \cdot C_2 \quad (47)$$

$$A b s_{602} = \epsilon Fe^{II}_{602} \cdot C_1 + \epsilon Fe^{III}_{602} \cdot C_2 \quad (48)$$

Onde:

$C_1$  = Concentração de  $Fe^{II}$  formado

$C_2$  = Concentração de  $Fe^{III}$  residual

$$\epsilon Fe^{II}_{510} = 11.100 M cm^{-1}$$

$$\epsilon Fe^{III}_{510} = 590 M cm^{-1}$$

$$\epsilon Fe^{III}_{602} = 870 M cm^{-1}$$

$$\epsilon Fe^{II}_{602} = 374 M cm^{-1}$$

Para o caso do complexo  $[Fe(III)(bipy)_3]^{3+}$ , as expressões referentes às equações (47), (48), não foram utilizadas devido ao valor do  $\epsilon Fe^{III}$  do complexo de  $[Fe^{III}(bipy)_3]^{3+}$  em 522 nm ser muito pequeno.

Os resultados estequiométricos para esse complexo foram calculados, conforme está demonstrado pela equação (49).

$$A_{b \ 522} = \epsilon_{\text{Fe}^{\text{II}}} \cdot C_1 \quad (49)$$

Onde:

$$\epsilon_{\text{Fe}^{\text{II}}} 522 = 8.650 \text{ M cm}^{-1}$$

$C_1$  = Concentração do  $\text{Fe}^{\text{II}}$  formado

As tabelas 4 e 5 estão demonstrando os valores estequiométricos para os complexos de  $[\text{Fe}(\text{III})(\text{phen})_3]^{3+}$  e  $[\text{Fe}(\text{III})(\text{bipy})_3]^{3+}$ , respectivamente.



Tabela 4 - Resultados estequiométricos, para oxidação da metionina através do complexo de  $[Fe(II)(phen)_3]^{3+}$

| $[Fe(II)] \times 10^4, M$<br>(a) | $[METH] \times 10^5, M$<br>(a) | $[Fe(II)] \times 10^5, M$<br>(f) | $\frac{[Fe(II)](f)}{[METH](a)}$ |
|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 3,00                             | 5,00                           | 9,00                             | 1,80                            |
| 9,74                             | 5,00                           | 12,30                            | 2,45                            |
| 12,20                            | 5,00                           | 10,60                            | 2,10                            |
| 11,30                            | 5,00                           | 9,11                             | 1,82                            |
| 12,50                            | 5,00                           | 9,57                             | 1,91                            |

Onde:

(a) = adicionado

(f) = formado

Uma média de  $2,01 \pm 0,24$  moles de  $[Fe(II)(phen)_3]^{2+}$  foi obtida.

Tabela 5 - Resultados estequiométricos para oxidação da metionina através do complexo de  $[Fe(III)(bipy)_3]^{3+}$

| $[Fe(III)] \times 10^4, M$<br>(a) | $[METH] \times 10^5, M$<br>(a) | $[Fe(II)] \times 10^5, M$<br>(f) | $\frac{[Fe(II)](f)}{[METH](a)}$ |
|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 17,0                              | 5,00                           | 1,14                             | 2,20                            |
| 16,3                              | 5,00                           | 1,09                             | 2,10                            |
| 15,0                              | 5,00                           | 1,00                             | 2,00                            |

Unde:

(a) = adicionado

(f) = formado

Uma média de  $2,10 \pm 0,08$  moles de  $[Fe(II)(bipy)_3]^{2+}$ , foi obtida.

3.2 - CINÉTICA DA OXIDAÇÃO DA METIONINA ATRAVÉS DOS  
 IONS COMPLEXOS  $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$  e  $[Fe(III)$   
 $(bipy)_3]^{3+}$

As constantes de velocidade sob condições de pseudo-primeira ordem, utilizando reagente orgânico DL-metionina em excesso foram linearmente dependente da concentração deste reagente. Para as reações estudadas, a equação geral da velocidade é dada pela equação (50), demonstrada a seguir:

$$-\frac{d[Red]}{dt} = K_{obs}[Red] = \frac{K_{et} K [Red][OX]}{1 + K[OX]} \quad (50)$$

Onde:  $K_{et}$  é constante de velocidade de transferência de elétrons, e  $K$  é a constante de equilíbrio de formação do par iônico. Duas hipóteses podem ser consideradas para a expressão (50):

a) quando  $K[OX] \ll 1$ , a lei da velocidade apresenta a forma simplificada abaixo.

$$K_{obs} = K[OX] \quad (51)$$

$K$  é a constante velocidade de segunda ordem, dada pelo produto da constante de transferência de elétrons ( $K_{et}$ ) pela constante de equilíbrio de formação do par iônico ( $k$ ).

b) quando  $K[OX] \gg 1$ , a lei da velocidade adquire uma forma ainda mais simples, como segue:

$$K_{obs} = K_{et} \quad (52)$$

onde a velocidade da reação observada é igual a velocidade de transferência de elétrons.

Nas tabelas (6) e (7), estão resumidas as constantes de velocidades obtidas pela condição de pseudo- primeira ordem de acordo com a equação (51) respectivamente para as reações com  $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$  e  $[Fe(III)(bipy)_3]^{3+}$  em 0,5 M de  $H_2SO_4$ .

As figuras (8) e (9), representam os gráficos dos valores cinéticos tabelados.

As constantes de velocidade de segunda ordem  $k_{12} = 1 \times 10^{-1} M^{-1}s^{-1}$  e  $k_{13} = 9 \times 10^{-2} M^{-1} s^{-1}$  foram obtidos através dos coeficientes angulares dos gráficos da dependência da concentração de metionina com relação às constantes de pseudo-primeira ordem observadas.

As constantes de velocidade de segunda ordem obtidas para a oxidação da metionina através do complexo  $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$ , na presença e ausência de oxigênio foram as mesmas considerando o erro experimental (tabela 8).

Tabela 6 - Constantes de velocidade observadas de pseudo-primeira ordem para oxidação da metionina pelo complexo de  $^a[\text{Fe (III) (phen)}_3]^{3+}$  em  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0,5 M à 25°C, I = 1,5 M e a diferentes concentrações de metionina

| $[\text{METHI}] \times 10^2, \text{M}$ | $k_{\text{obs}} \text{ s}^{-1} \times 10^2$ |
|--|---|
| 1,0                                    | 0,0689 ( $\pm 0,005$ )                      |
| 5,2                                    | 0,420 ( $\pm 0,12$ )                        |
| 25,0                                   | 2,37 ( $\pm 0,06$ )                         |
| 30,0                                   | 2,90 ( $\pm 0,04$ )                         |

onde:

$a = [1 \times 10^{-4}] =$  Concentração do complexo  $[\text{Fe (III) (phen)}_3]^{3+}$

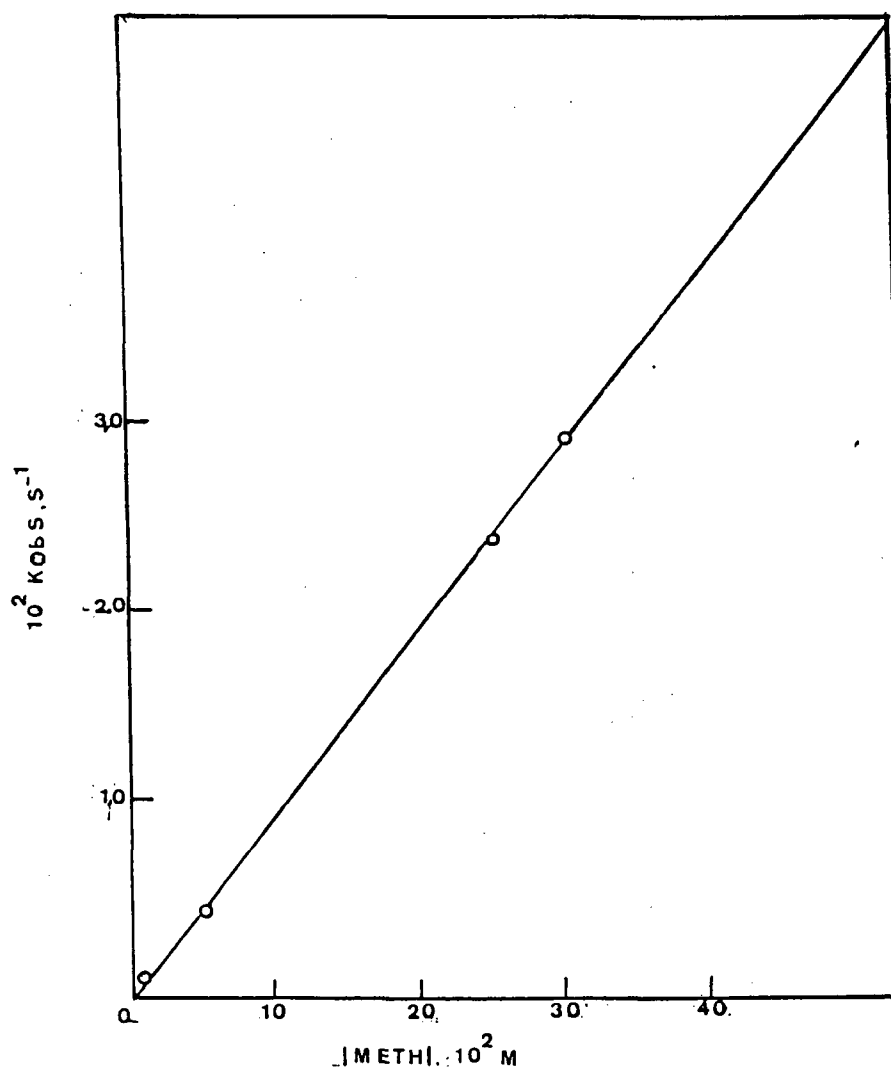


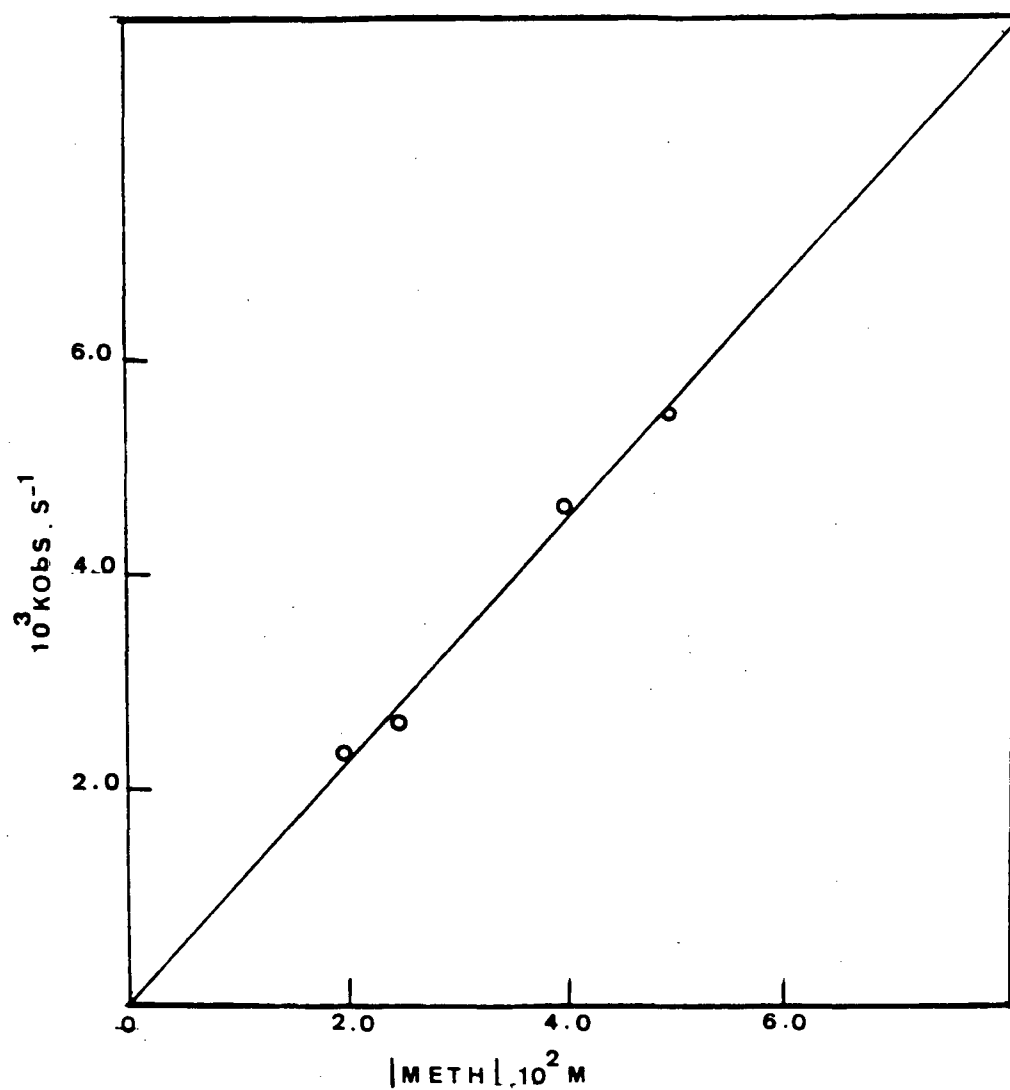
Figura 8 - Constantes de velocidade observadas de pseudo-primeira ordem vs a concentração de metionina à 25°C, para reação com o complexo  $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$

*Tabela 7* - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem para oxidação da metionina pelo complexo  $^a[\text{Fe (III) (bipy)}_3]^{3+}$  em  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0,5 M à  $25^\circ\text{C}$ ,  $I = 1,5$  M, à diferentes concentrações de metionina

| $[\text{METHI}] \times 10^2, \text{M}$ | $k_{\text{obs}} \text{ s}^{-1} \times 10^3$ |
|--|---|
| 2,0                                    | 2,38 ( $\pm 0,13$ )                         |
| 2,5                                    | 2,63 ( $\pm 0,34$ )                         |
| 4,0                                    | 4,68 ( $\pm 0,22$ )                         |
| 5,0                                    | 5,51 ( $\pm 0,55$ )                         |

onde:

$a = [1 \times 10^{-4}] = \text{Concentração do complexo } [\text{Fe (III) (bipy)}_3]^{3+}$



*Figura 9* - Constantes de velocidade observadas de pseudo-primeira ordem vs a concentração de metionina à 25°C, para a reação com o complexo de  $[Fe(III)(bipy)_3]^{3+}$



Tabela 8 - Constantes de velocidade de segunda ordem para oxidação da metionina através do complexo de  $^a[\text{Fe (III) (phen)}_3]^{3+}$ , com diferentes meios reacionais à 25°C,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0,5 M,  $I = 1,5 \text{ M}$

|                           | $k \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1} \times 10^2$ |
|---------------------------|---|
| Ausência de $\text{O}_2$  | $9,20 \pm 0,30$                               |
| Presença de $\text{O}_2$  | $9,66 \pm 0,80$                               |
| Saturada com $\text{O}_2$ | $8,40 \pm 0,50$                               |

onde:

$$^a = [1 \times 10^{-4}] = \text{Concentração do complexo } [\text{Fe (III) (phen)}_3]^{3+}$$

3.3 - DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS DE ATIVAÇÃO PARA  
OXIDAÇÃO DA METIONINA ATRAVÉS DOS IONS COMPLEXOS  
 $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$  e  $[Fe(III)(bipy)_3]^{3+}$ .

Os parâmetros de ativação termodinâmicos,  $\Delta H^\ddagger$ ,  $\Delta G^\ddagger$  e  $\Delta S^\ddagger$ , foram obtidos através das constantes de velocidade de segunda ordem.

As tabelas 9 e 10, contém resultados experimentais obtidos numa faixa de temperatura de 15°C à 35°C. As figuras (10) e (11) mostram uma dependência linear de  $\ln (k/T)$  com a temperatura. Os parâmetros de ativação foram calculados através da equação Eyring (44), demonstrada anteriormente.

Tabela 9 - Parâmetros termodinâmicos de ativação para a oxidação da metionina com  $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$ , em  $H_2SO_4$  0,5 M e  $[METH] = 7,0 \times 10^{-2}$  M,  $I = 1,5$  M.

| T°C | $k_{12} \times 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ |
|-----|--|
| 15  | 5,68   |
| 25  | 10,00  |
| 28  | 19,20  |
| 35  | 23,75  |

$$\Delta H_{12}^\ddagger = 12,12 \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta S_{12}^\ddagger = - 21,98 \text{ cal/mol grau}$$

$$\Delta G_{12}^\ddagger = 18,67 \text{ Kcal/mol}$$

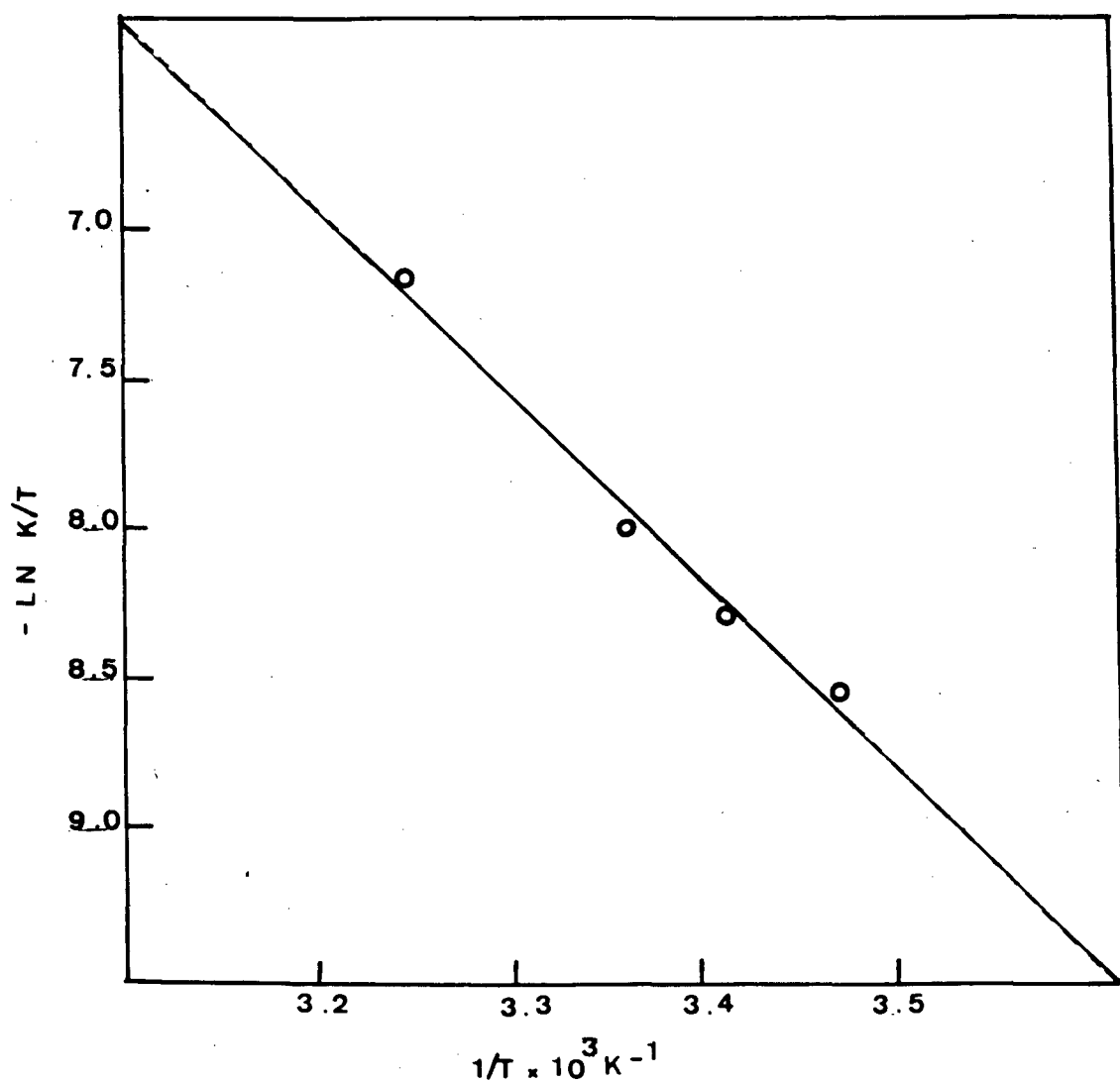


Figura 10 - Variação da constante de velocidade de segunda ordem em função da temperatura, para a oxidação da metionina pelo  $[\text{Fe}(\text{III})(\text{phen})_3]^{3+}$

Tabela 10 - Parâmetros termodinâmicos de ativação para a oxidação da metionina com  $[Fe(III)(bipy)_3]^{3+}$ , em  $H_2SO_4$  0,5 M,  $I = 1,5$  M e  $[METHI] = 5,0 \times 10^{-2}$

| T <sup>o</sup> C | $k_{13} \times 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ |
|------------------|--|
| 15               | 6,12   |
| 25               | 11,00  |
| 30               | 26,0   |
| 35               | 32,4   |

$$\Delta H_{13}^\ddagger = 14,63 \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta S_{13}^\ddagger = -12,06 \text{ cal/mol grau}$$

$$\Delta G_{13}^\ddagger = 18,22 \text{ Kcal/mol}$$

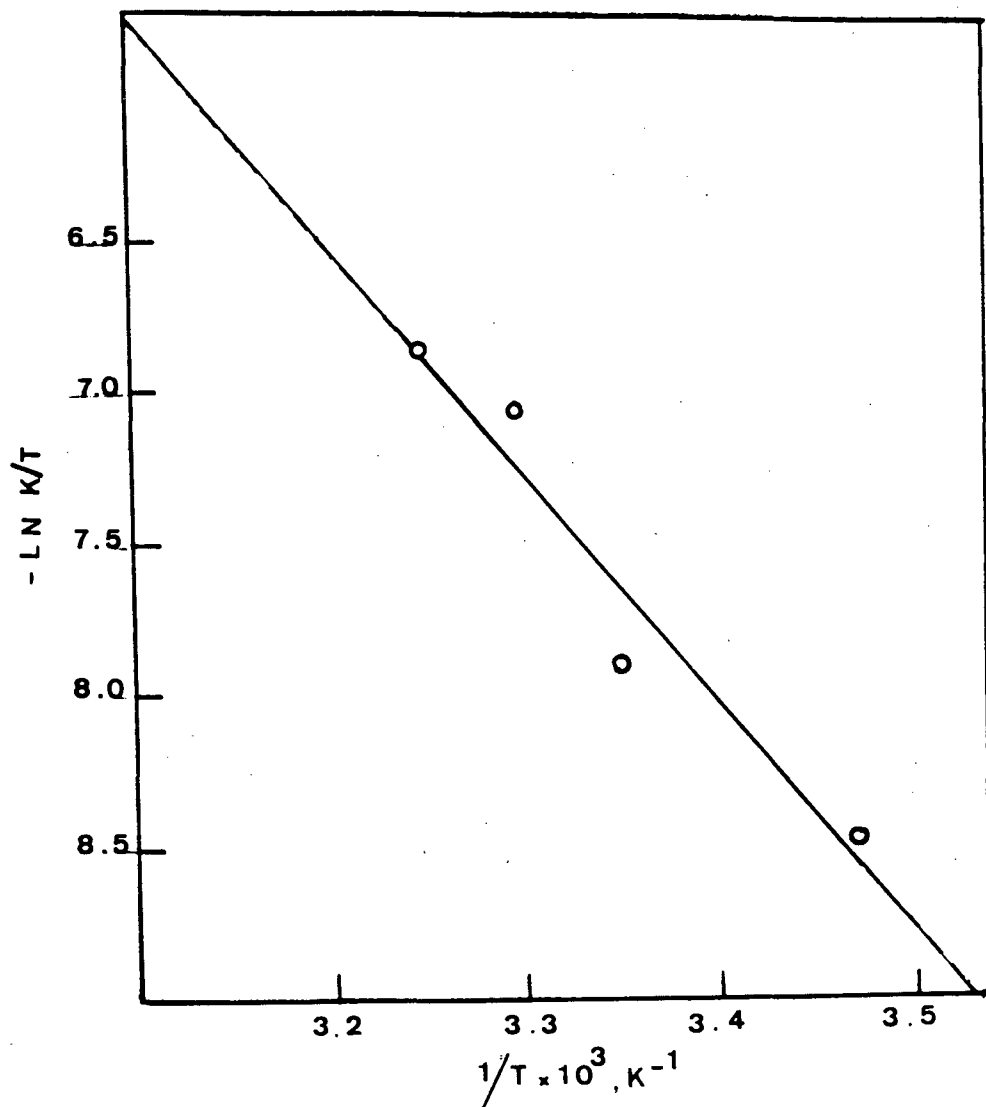


Figura 11 - Variação da constante de velocidade de segunda ordem em função da temperatura, para a oxidação da metionina pelo complexo  $[Fe(III)(bipy)_3]^{3+}$

### 3.4 - DEPENDÊNCIA DA CONCENTRAÇÃO DO ÁCIDO.

Os complexos de Fe (III)  $L_3^{3+}$  são estáveis em meio ácido até um pH aproximadamente 3. O trabalho cinético da dependência de concentração dos reagentes e da temperatura foi realizado numa concentração de ácido sulfúrico 0,5 M.

Devido ao fato de que uma das espécies reagentes, a metionina, apresenta equilíbrio prótico ( $pK_a$  2,2)<sup>25</sup> foi realizada uma dependência da concentração de  $H_2SO_4$  com relação às constantes de velocidade de segunda ordem, numa faixa de pH onde o complexo Fe (III)  $L_3^{3+}$  pudesse atuar sem oxidar a água.

Estes resultados são mostrados nas tabelas 11 e 12 e na figura (12).

A variação da constante de velocidade de segunda ordem em função do pH para oxidação da metionina pelo complexo  $[Fe(III)(fhen)_3]^{3+}$  apresentou os valores limites das constantes de velocidade de segunda ordem  $k_a = 2,25 \times 10^{-1}$  (espécie protonada) e  $k_b = 7,65 \times 10^{-1}$  (espécie desprotonada), figura 12.

Somente para a reação com  $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$ , o valor da constante de equilíbrio prótico para a DL- metionina de 1,6 pode ser estimado a partir dos dados cinéticos mostrados na figura (12) e da equação (53), o qual está descrita a seguir:

$$K = \frac{k_a [H^+] + k_b K_a}{[H^+] + K_a} \quad (53)$$

Onde:  $k_a$  = constante de velocidade de segunda ordem para espécie protonada

$k_b$  = constante de velocidade de segunda ordem para espécie desprotonada

$K_a$  = constante de equilíbrio

---



*Tabela II* - Dependência da constante de velocidade de segunda ordem com a concentração de ácido para a oxidação da metionina através do complexo  $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$ , à 25°C e  $[METHI] = 5 \times 10^{-2}$

| pH  | $10^1 k_{12} M^{-1} s^{-1}$ |
|-----|-----------------------------|
| 0,6 | 1,0                         |
| 0,9 | 3,2                         |
| 1,3 | 4,65                        |
| 1,6 | 5,95                        |
| 2,3 | 6,26                        |
| 3,3 | 6,99                        |

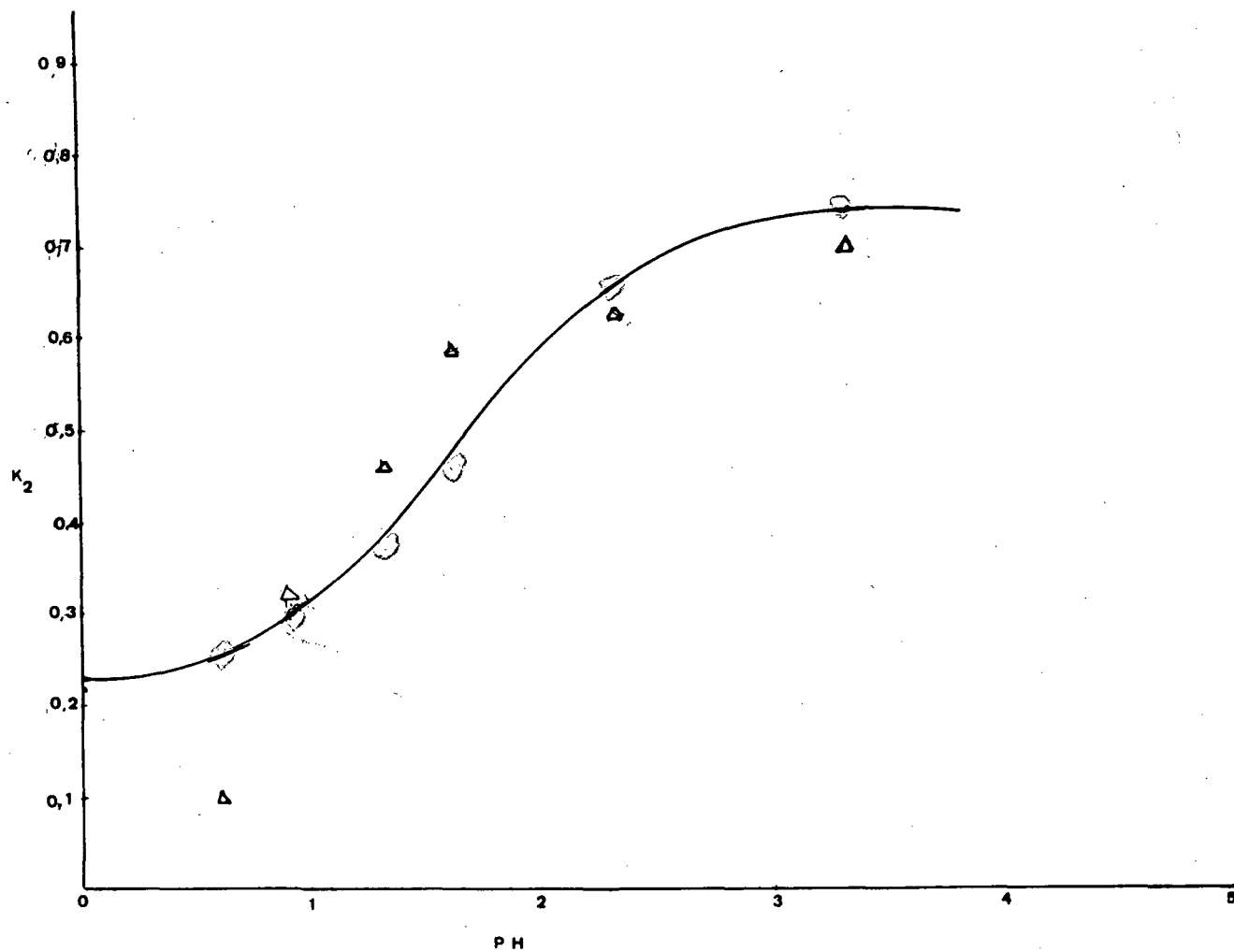


Figura 12 - Variação da constante de velocidade de segunda ordem em função do pH à 25°C, para a oxidação da metionina através do complexo de  $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$

*Tabela 12* - Dependência da constante de velocidade de segunda ordem com a concentração de ácido para a oxidação da metionina através do complexo  $[Fe(III)(bipy)_3]^{3+}$ , a  $25^\circ C$  e  $[METH] = 5 \times 10^{-2}$

| pH  | $10^1 k_{13} M^{-1} s^{-1}$ |
|-----|-----------------------------|
| 0,9 | 0,955                       |
| 2,3 | 1,25                        |
| 2,7 | 4,32                        |
| 2,9 | 5,29                        |

### 3.5 - EFEITO DA $H_2O_2$ SOBRE A REAÇÃO ENTRE O COMPLEXO DE $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$ E O AMINOÁCIDO DL-METIONINA

O experimento cinético para o complexo de  $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$  e o aminoácido DL-metionina foi realizado na ausência de  $O_2$ , à  $15^\circ C$ . As cinéticas foram observadas na ausência e presença de  $H_2O_2$ , usando-se em ambas as condições a mesma concentração de metionina igual à  $[METH] = 6,86 \times 10^{-2} M$ .

Para a cinética observada na presença de  $H_2O_2$ , usou-se a concentração de  $[H_2O_2] = 9,8 \times 10^{-4} M$ .

Os valores cinéticos obtidos para as constantes de velocidade de segunda ordem foram respectivamente de  $k_{so} = 8,30 \times 10^{-2} \pm 0,6 M^{-1} s^{-1}$  em presença de  $H_2O_2$  e  $k_{so} = 2,50 \times 10^{-2} \pm 0,5 M^{-1} s^{-1}$  na ausência de  $H_2O_2$ .

### 3.6 - CINÉTICA DE OXIDAÇÃO DA METIONINA SULFÓXIDO ATRAVÉS DO COMPLEXO DE $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$ .

A cinética de oxidação da metionina sulfóxido pelo complexo de  $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$ , foi realizada usando-se a concentração da metionina sulfóxido pelo menos 10 vezes maior que a concentração do complexo. Não foi possível monitorar esta cinética, pelo fato de que a oxidação da metionina sulfóxido demonstrou-se ser muito lenta, podendo estar competindo com a decomposição do complexo  $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$ .

### 3.7 - PRODUTO DA REAÇÃO

O espectro tirado no final da reação, apresenta a formação do complexo de Fe (II)  $L_3^{2+}$  conforme as figuras 4 e 5, no capítulo II deste trabalho. Todo o complexo de Fe (III)  $L_3^{3+}$ , foi reduzido para Fe (II)  $L_3^{2+}$  durante a reação.

A análise dos produtos foi realizada conforme está escrito no capítulo II. A metionina sulfóxido é provavelmente o único produto formado. Este produto foi confirmado através da reação de oxidação com o permanganato de potássio, além de apresentar o odor característico da metionina sulfóxido.

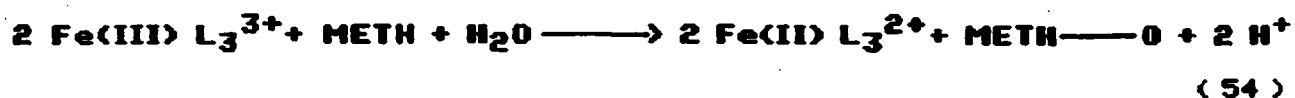
Os resultados experimentais descritos acima, confirmam os produtos da reação como metionina sulfóxido e Fe (II)  $L_3^{2+}$  e estão de acordo com a estequiometria.

## CAPÍTULO IV

## 4 - DISCUSSÃO

## 4.1 - ESTEQUIOMETRIA

De acordo com os resultados obtidos a equação estequiométrica pode ser escrita como:



Onde METH representa a metionina e METH—O metionina sulfóxido. A estequiometria indica que 1 mol da metionina reagiu com 2 moles do complexo de Fe (III)  $L_3^{3+}$  e 1 mol de água, para formar 2 moles de Fe (II)  $L_3^{2+}$ , 1 mol de metionina sulfóxido e 2 moles de íon  $\text{H}^+$  com a possível participação de um intermediário metionina radical ( $\text{METH}^\dagger$ ).

A oxidação do aminoácido cisteína descrito por Oliveira<sup>6</sup> obteve uma equação estequiométrica que pode ser representada como:



A equação (54) indica que dois elétrons da cisteína foram transferidos para o complexo de Fe (III)  $L_3^{3+}$  para formar o Fe (II)  $L_3^{2+}$  e cistina com a possível participação de um intermediário cisteína radical ( $\text{RSH}^\dagger$ ).

Entretanto uma relação estequiométrica similar a do presente trabalho foi obtida por Pratihari e colaboradores na oxidação de DMSO para Dimetil sulfona através de íon Ce (IV) em solução aquosa de  $\text{HClO}_4$ <sup>22</sup>, conforme é mostrado na equação (56).



A equação estequiométrica (54) sugere que o oxigênio transferido para metionina sulfóxido provém da água em meio ácido.

Isto foi reforçado pelos experimentos cinéticos realizados em condições inertes, eliminando dessa forma a possibilidade da participação do oxigênio dissolvido no meio reacional na formação do produto metionina sulfóxido. No entanto, essa possibilidade existiria segundo a relação estequiométrica onde 1 mol de  $\text{O}_2$  reagiria com 2 moles de METH, através da possível reação de auto-oxidação catalisada pelo complexo de Fe (III)  $\text{L}_3^{3+}$  (eq. 55).



Este resultado foi confirmado por Riley e Correa para reação envolvendo oxidações de tioéteres para sulfóxidos<sup>20</sup> envolvendo a presença de oxigênio molecular na pressão de 5 à 15 bar catalisada pelo íon Ce (IV).

#### 4.2 - CINÉTICA DA REAÇÃO

As constantes de velocidade de segunda ordem à 25°C para as reações de  $[\text{Fe}(\text{III})(\text{bipy})_3]^{3+}$  e  $[\text{Fe}(\text{III})(\text{phen})_3]^{3+}$  com metionina medidas à 0,50 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  são respectivamente de  $k_{13} = 9 \times 10^{-2} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  e

$$k_{12} = 1 \times 10^{-1} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1} .$$

Para as reações ocorridas à 0,25 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> os valores de  $k_{12} = 3,2 \times 10^{-1} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  e  $k_{13} = 9,5 \times 10^{-2} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  foram também obtidos. As reações dirigidas cineticamente para a absorção máxima do correspondente complexo de Fe (II) L<sub>3</sub><sup>2+</sup>, apresentou um bom comportamento de primeira ordem na concentração de ácido estudada. A mudança de absorbância é atribuída a oxidação da metionina como etapa determinante da reação, por ser etapa de transferência do elétron, como mostra a equação (58).



Os complexos de Fe (III) L<sub>3</sub><sup>3+</sup> e Fe (II) L<sub>3</sub><sup>2+</sup> são cineticamente inertes a substituição e seus potenciais de redução são elevados, o que os torna agentes oxidantes próprios para mecanismos de transferência de elétron de esfera externa.

Estudos da oxidação da cisteína e tiouréia realizados respectivamente por Oliveira<sup>6</sup> e Ceccato<sup>15</sup>, apresentaram uma similar etapa determinante de velocidade, com a formação de um intermediário radical.

#### 4.3 - DEPENDENCIA DA TEMPERATURA

Os parâmetros de ativação termodinâmicos  $\Delta S^{\ddagger}$ ,  $\Delta G^{\ddagger}$  e  $\Delta H^{\ddagger}$ , obtidos através das constantes de segunda ordem ( $k_{12}$  e  $k_{13}$ ) e da equação de Eyring (44) estão demonstrados a seguir na tabela 13, onde também estão incluídos os valores de  $\Delta S^{\ddagger}$ ,  $\Delta G^{\ddagger}$  e  $\Delta H^{\ddagger}$  de outros trabalhos cinéticos que envolvem um suposto mecanismo de esfera externa. A tabela 13 exibiu alguns resultados cinéticos sobre reações redox de complexos  $\alpha$  - diiminós com substratos orgânicos.



Tabela 13 - Parâmetros de ativação para as reações entre complexos  $\text{Fe}^{\text{III}} \text{L}_3^{3+}$  e aminoácidos contendo enxofre.

| Reação  | $\Delta H^\ddagger$<br>Kcal/mol | $\Delta S^\ddagger$<br>cal/mol grau | $\Delta G^\ddagger$<br>Kcal/mol | Referências |
|---|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------|
| $\text{Fe}^{\text{III}} (\text{phen})_3^{3+} + \text{METH}$           | 12,12                           | - 21,98                             | 18,67                           | —           |
| $\text{Fe}^{\text{III}} (\text{bipy})_3^{3+} + \text{METH}$           | 14,63                           | - 12,06                             | 18,22                           | —           |
| $\text{Fe}^{\text{III}} (\text{phen})_3^{3+} + \text{RSH}^{\text{a}}$ | 11,25                           | - 10,9                              | 14,50                           | 11          |
| $\text{Fe}^{\text{III}} (\text{bipy})_3^{3+} + \text{RSH}^{\text{a}}$ | 12,42                           | - 8,56                              | 14,94                           | 11          |
| $\text{Fe}^{\text{III}} (\text{phen})_3^{3+} + \text{Th}^{\text{b}}$  | 13,13                           | - 5,66                              | 14,82                           | 20          |
| $\text{Fe}^{\text{III}} (\text{bipy})_3^{3+} + \text{Th}^{\text{b}}$  | 15,04                           | 0,9                                 | 15,30                           | 20          |

Onde:

$\text{RSH}^{\text{a}}$  = Cisteína

$\text{Th}^{\text{b}}$  = Tiouréia

Muitas vezes a determinação do mecanismo da reação de transferência de elétrons é feita de forma indireta, onde alguns critérios podem auxiliar na identificação no mecanismo da reação.

Esses critérios de identificação se baseiam na entropia de ativação, volume de ativação, entalpia de ativação e troca de ligante não ponte<sup>6</sup>.

No presente trabalho, as reações de transferência de elétrons estudadas, foram diagnosticadas indiretamente através dos parâmetros termodinâmicos de ativação, com ênfase em relação à entropia de ativação.

A perda de uma molécula de água (ou outro ligante) na formação de um complexo ativado que possua um ligante ponte, implica no aumento da entropia e do volume de ativação para as reações de esfera interna<sup>6</sup>.

A entropia de ativação é bastante negativa para reações de esfera externa e valores menos negativos são atribuídos às reações de esfera interna.

A tabela 13 está demonstrando alguns valores de  $\Delta S^\ddagger$  e  $\Delta H^\ddagger$  para as reações dos compostos metionina, cisteína e tiouréia com o complexo de  $[\text{Fe}(\text{III})(\text{phen})_3]^{3+}$  e  $[\text{Fe}(\text{III})(\text{bipy})_3]^{3+}$ . Para o complexo  $[\text{Fe}(\text{III})(\text{phen})_3]^{3+}$  os valores de  $\Delta S^\ddagger$  estão mais negativos que os valores de  $\Delta S^\ddagger$  para o correspondente complexo de  $[\text{Fe}(\text{III})(\text{bipy})_3]^{3+}$ .

Observa-se que os valores  $\Delta H^\ddagger$  mais positivos contrabalançam os valores de  $\Delta S^\ddagger$  mais negativos resultando um  $\Delta G^\ddagger$  mais positivo. A metionina apresenta um valor de  $\Delta S^\ddagger$  mais negativo comparado com a

cisteína e tiouréia para as reações com ambos complexos. Estes valores de - 21,90 cal/mol grau e - 12,06 sugerem que a reação se processa através de um mecanismo de esfera externa.

#### 4.4 - DEPENDÊNCIA DA CONCENTRAÇÃO DE ÁCIDO

As cinéticas das oxidações da DL- metionina foram dependentes da  $[H^+]$ .

Uma dependência de pH para as constantes de velocidades de segunda ordem ( $k_{12}$  ou  $K_{13}$ ), para a reação entre o complexo de ferro (III) -  $\alpha$  - diimino e DL- metionina ( tabela 11 ) e figura (12) é explicada pelo equilíbrio prótico, devido à presença das espécies METH e MET, onde METH é a espécie totalmente protonada e MET a espécie com o grupo carboxilato desprotonado.



A dependência do pH, apresentada nesta reação, deve-se exclusivamente aos efeitos do primeiro pKa (grupo carboxilato) da DL- metionina cujo o valor de 2,20 foi determinado por titulação potenciométrica<sup>25,26</sup> e cineticamente estimado como 1,60.

A espécie deprotonada METH que apresenta o grupo carboxilato é mais reativa do que a espécie totalmente protonada. Os valores de k de segunda ordem medidos em pH acima do valor do pKa da literatura provavelmente foram afetados por um desvio devido a formação do par iônico entre a espécie deprotonada da metionina e o complexo de Fe (III), justificando assim a dificuldade de obter o gráfico nessa faixa.

As equações (60) a (63) mostram o mecanismo para a reação de transferência de elétrons com equilíbrio prótico, onde as constantes de

velocidade de segunda ordem limites  $k_a$  e  $k_b$  são respectivamente  $2,25 \times 10^{-1}$  e  $7,6 \times 10^{-1}$ .



$$\frac{d[\text{Fe}^{\text{II}}]}{dt} = \{ k_a [\text{METH}] + k_b [\text{MET}] \} [\text{Fe}(\text{III})(\text{phen})_3]^{3+} \quad (62)$$

$$\text{Onde: } \frac{\text{vel}}{[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{phen})_3]^{3+}} = \frac{k_a [\text{H}^+] + k_b K_a [\text{MET}]_T}{K_a + [\text{H}^+]}$$

$$[\text{MET}]_T = [\text{METH}] + [\text{MET}] \quad (63)$$

#### 4.5 - MECANISMOS DE REAÇÕES REDOX

##### 4.5.1 - OXIDAÇÃO DA METIONINA COM $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{phen})_3^{3+}$ E



A metionina e seus derivados oxidados são agentes redox capazes de formar ligações com íons metálicos através do átomo de enxofre como ocorre nas metaloproteínas, conforme descrito nos trabalhos de Batista<sup>24</sup> e Shechter<sup>32</sup>. Por outro lado, tem sido observado na literatura, reações de transferência de elétron envolvendo tíóis e tioéteres com complexos metálicos tais como Fe(III) -  $\alpha$  - diiminos<sup>6,15</sup> e

ion cérico<sup>23</sup>.

Os complexos de tris (1,10 - fenantrolina) ferro (III) e o tris (2,2' - bipyridina) ferro (III), são agentes oxidantes de um elétron. O mecanismo mais provável para a reação com a DL- metionina pode ser semelhante ao proposto por Pratihari e colaboradores<sup>22</sup>, para a oxidação do DMSO com íon Ce (IV), onde a reação de formação do radical METH<sup>†</sup> seria a etapa determinante de velocidade (eq. 64).

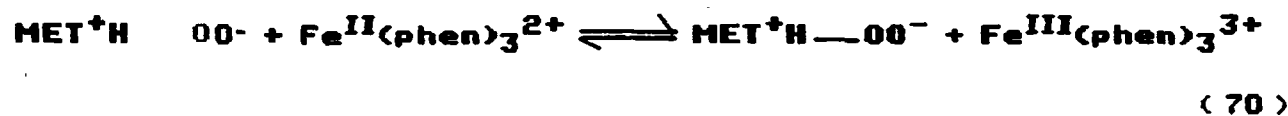


As equações acima estão de acordo com a equação estequiométrica da reação.



No mecanismo acima, a formação do METH O provém da transferência do oxigênio da água para o radical METH<sup>†</sup>.

Por outro lado, um mecanismo alternativo poderia ser proposto, onde a formação do produto METH—O requereria a participação do oxigênio dissolvido no meio reacional, conforme o mecanismo apresentado por Riley e Correa<sup>20</sup>.



Também neste mecanismo, a etapa determinante de velocidade seria a formação do radical METH<sup>†</sup>. As reações descritas acima mostram uma auto-oxidação catalisada pelo complexo de ferro (III). Isto somente seria possível em pressões de O<sub>2</sub> relativamente elevadas<sup>20</sup>. Entretanto este mecanismo pode ser descartado, visto que as cinéticas medidas nas condições reacionais do presente trabalho não apresentaram mudanças nas constantes de velocidade de segunda ordem na (pressão atmosférica) e ausência de O<sub>2</sub>. Além disso, a estequiometria e análise dos produtos também não confirmaram este mecanismo. As considerações acima, sugerem que o mecanismo apresentado pelas equações (64) à (66) seria o mais provável.

A possibilidade da ocorrência de uma segunda oxidação no processo, para formar metionina-sulfona a partir do intermediário sulfóxido foi eliminada, através do estudo da reação entre a

metionina-sulfóxido sintetizada e o complexo  $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$  nas mesmas condições reacionais. Uma reação extremamente lenta foi observada, o qual pode ser confundida com a redução do complexo de ferro (III) pelo meio reacional.

4.6 - CALCULO PARA AS CONSTANTES DE VELOCIDADES DAS REAÇÕES CRUZADAS PARA O  $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$  E  $[Fe(III)(bipy)_3]^{3+}$

O complexo de  $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$  é mais reativo que o complexo de  $[Fe(III)(bipy)_3]^{3+}$ , devido a diferença de potencial redox. Quanto maior for o potencial redox mais reativa será a espécie.

A diferença de reatividade das duas espécies pode ser justificada utilizando a equação de Marcus (eq. 72)

$$k_{12}/k_{13} = (k_{22} K_{12}/k_{33} K_{13})^{1/2} \quad (72)$$

$k_{22}$  e  $k_{33}$  representam as constantes de velocidade de auto-troca para os pares da espécie  $[Fe(phen)_3]^{3+/2+}$  -  $k_{22} = 3 \times 10^8 M^{-1}s^{-1}$  e  $[Fe(bipy)_3]^{3+/2+}$  -  $k_{33} = 3 \times 10^8 M^{-1}s^{-1}$  respectivamente.

$K_{12}$  e  $K_{13}$  representam a constante de equilíbrio para as reações cruzadas  $k_{12}$  e  $k_{13}$  as quais podem ser calculadas a partir dos potenciais  $[Fe(phen)_3]^{3+/2+}$  -  $E^{\circ}_{22} = 1,06 V^{16,45}$  e  $[Fe(bipy)_3]^{3+/2+}$  -  $E^{\circ}_{22} = 0,97 V^{45,49}$  e a equação (73).

$$\log k = \log ( k_{12}/k_{13} ) = ( E^{\circ}_{22} - E^{\circ}_{33} ) / 0,059 \quad (73)$$

Desta forma a equação ( 73 ) pode ser transformada para a equação ( 74 )

$$k_{12}/k_{13} = ( k_{23} )^{1/2} \quad (74)$$

O valor de  $k_{12}/k_{13} = 5,8$  calculado a partir da equação ( 74 ) está em boa concordância com o valor obtido experimentalmente  $k_{12}/k_{13} = 3,3$  à 0,25 M, onde  $k_{12}$  refere-se ao  $\text{Fe}(\text{phen})_3^{3+}$  e  $k_{13}$  ao  $\text{Fe}(\text{bipy})_3^{3+}$ .

#### 4.7 - CÁLCULO DO POTENCIAL REDOX E CONSTANTE DE AUTO-TROCA PARA $\text{METH}^{\ddagger}/\text{METH}$ .

As equações descritas a seguir foram utilizadas para o cálculo do potencial redox e a constante de auto-troca para  $\text{METH}^{\ddagger}/\text{METH}$ .

As equações (75) e (76) são empregadas conforme a teoria de Marcus<sup>44</sup>, para reações de transferência de elétrons de esfera externa, onde a energia livre de ativação para a reação cruzada ( $\Delta G_{12}^{\ddagger}$ ) na etapa determinante (Ket).

$$\Delta G_{12}^{\ddagger} = W_{12} + \lambda_{12} ( 1 + \Delta G_{12}^{\circ} / \lambda_{12} )^2 / 4 \quad (75)$$

$$\lambda_{12} = 2 ( \Delta G_{11}^{\ddagger} - W_{11} + \Delta G_{22}^{\ddagger} - W_{22} ) \quad (76)$$



Onde:

$\Delta G_{11}^\ddagger$  e  $\Delta G_{22}^\ddagger$  energia livre de ativação para as reações de auto-troca:

$W_{11}$  e  $W_{22}$  = correspondem aos trabalhos envolvidos na mesma reação:

$W_{12}$  = trabalho necessário para aproximar os reagentes no complexo ativado.

O parâmetro  $\lambda_{12}$ , pode ser representado como sendo igual<sup>44</sup> a soma de  $\lambda_0$  (termo relacionado com a reorganização do solvente, esfera externa) e  $\lambda_i$  (energia relacionada com as variações na esfera interna, como comprimento e ângulos de ligações nas moléculas. O valor de  $\lambda_i$  é muito pequeno, sendo aproximadamente igual a zero para os complexos  $[\text{Fe}(\text{phen})_3]^{3+/2+}$  e  $[\text{Fe}(\text{bipy})_3]^{3+/2+}$ , logo  $\lambda_{12} = \lambda_0$ , onde:

$$\lambda_0 = \left( \frac{1}{2r_1} + \frac{1}{2r_2} - \frac{1}{r_{12}} \right) \left( \frac{1}{n} - \frac{1}{DS} \right) (e)^2 \quad (77)$$

Sendo:

$r_1$  e  $r_2$  = são os raios reagentes

$r_{12} = (r_1 + r_2)$  é a menor distância entre os centros dos íons reagentes no complexo ativado

$n$  = é o índice de refração do meio

$DS$  = é a constante dielétrica estática

$(e)$  = é a carga do elétron

Os valores de  $r_1$  e  $r_2$ , foram encontrados através da equação (78),

$$\frac{4\pi r^3}{3} = \frac{M}{dN} \quad (78)$$

Onde:

d = densidade

N = número de avogadro

M = massa molecular

Para obter os valores de  $\Delta G_{12}^{\circ}$  e  $\Delta G_{13}^{\circ}$ , utilizou-se  $\lambda_0 = \lambda_{12}$ . Os resultados experimentais encontrados foram,  $\Delta G_{12}^{\circ} = 18,0$  Kcal/mol para  $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$ , e  $\Delta G_{13}^{\circ} = 18,82$  Kcal/mol para  $\lambda_0 = \lambda_{13}$ , onde o complexo é o  $[Fe(III)(bipy)_3]^{3+}$ . Através da equação (74) obtém-se os valores de  $\Delta G_{12}^{\circ} = 17,9$  Kcal/mol e  $\Delta G_{13}^{\circ} = 18,63$  Kcal/mol.

Obtendo-se os valores de  $\Delta G^{\circ}$ , torna-se possível estimar o potencial redox de cátion radical metionina  $METH^{\cdot+} / METH$ , através da equação (79).

$$\Delta G^{\circ} = - nF (\Delta E^{\circ}) \quad (79)$$

Com base nos valores de  $E_{22}^{\circ} = 1,06$  V e  $E_{33}^{\circ} = 0,97$  V para complexos, foi possível estimar os valores dos potenciais padrão de redução do cátion radical, onde para o  $[Fe(phen)_3]^{3+}$  foi 1,83 V e para  $[Fe(III)(bipy)_3]^{3+}$  foi 1,77 V, sendo o valor médio igual à  $\langle E_{11}^{\circ} = 1,8$  V  $\rangle$

Estimando-se a constante de auto-troca para a metionina ( $K_{11}$ ), a partir da equação de Marcus<sup>45</sup>, obteve-se o valor de  $K_{11} = 2,9 \times 10^6 M^{-1}$  com o  $[Fe(III)(phen)_3]^{3+}$  e  $K_{11} = 7,6 \times 10^7 M^{-1}s^{-1}$  com  $[Fe(III)(bipy)_3]^{3+}$ . O valor médio para a constante de velocidade de auto-troca para a

metionina é  $k_{11} = 3,94 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , o qual concorda com o resultado obtido por Ceccato<sup>15</sup> para a tiouréia e outros resultados para uma série de reações entre radicais orgânicos.

Os valores obtidos através do cálculo das constantes de auto-troca e potencial padrão de redução de algumas reações entre radicais orgânicos está representado na tabela 14.

*Tabela 14* - Constantes de velocidade de auto-troca para a metionina, cisteína e tiouréia e os correspondentes potenciais padrão de redução do cátion radical.

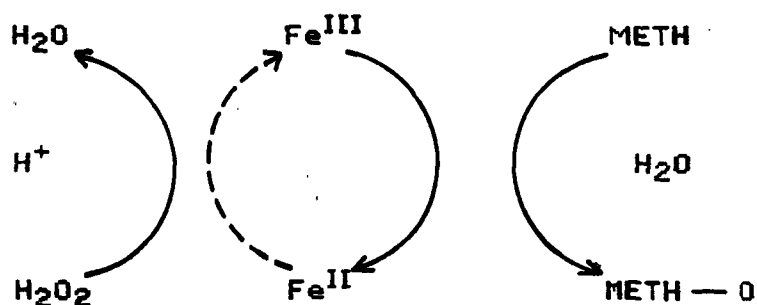
|           | $k_{11} (10^7) M^{-1} s^{-1}$ | $E^{\circ} (U) R \longrightarrow R^+$ |
|-----------|-------------------------------|---------------------------------------|
| Metionina | 3,94                          | 1,8                                   |
| Cisteína  | 15,6 <sup>a</sup>             | 1,58 <sup>a</sup>                     |
| Tiouréia  | 3,3 <sup>b</sup>              | 1,58 <sup>b</sup>                     |

Onde : a = referência 46

b = referência 15

4.8 - SISTEMA METH — [Fe(III)(phen)<sub>3</sub>]<sup>3+</sup> — H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

A reação de oxidação da METH pelo [Fe(III)(phen)<sub>3</sub>]<sup>3+</sup> foi estudada em presença de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à 15°C. Um aumento no valor de K<sub>obs</sub> foi verificado mantendo a concentração de METH constante. Esta observação sugere o seguinte esquema:

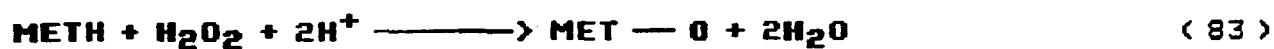


Este esquema pode ser justificado pelos potenciais redox das espécies participantes, equações (80), (81) e (82);



e pela possível participação da água oxigenada (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), na etapa determinante da reação.

Vários mecanismos poderiam explicar esta aceleração onde a etapa determinante pode ser a equação (83) ou (84)



As equações (83) a (86) são as possíveis equações estequiométricas para o sistema  $\text{METH} - [\text{Fe}(\text{III})(\text{phen})_3]^{3+} - \text{H}_2\text{O}_2$ .

Entretanto, um estudo cinético mais amplo e detalhado no sistema redox  $\text{METH} - \text{Fe}^{\text{III}} - \text{H}_2\text{O}_2$  é requerido, para evidenciar melhor o mecanismo sugerido. Como reforço ao mecanismo proposto, na literatura, existem alguns trabalhos envolvendo sistema redox similar que contém  $\text{H}_2\text{O}_2$ , onde o complexo de  $\text{Fe}^{\text{III}}$  atua como catalisador, tais como Barteri e colaboradores<sup>47</sup>, envolvendo  $\text{H}_2\text{O}_2$  - ácido ascórbico e complexo de Fe (III).

## CAPÍTULO V

### 5 - CONCLUSÕES E SUGESTÕES

#### 5.1 - CONCLUSÕES

Ao final dos estudos realizados efetuados no presente trabalho, pode-se concluir que:

A) A oxidação da DL- metionina pelos complexos  $Fe^{III} L_3^{3+}$  ( L = phen ou bipy ) procede por duas etapas. Na primeira etapa a oxidação da DL- metionina ( METH ), que resulta na formação do radical intermediário  $METH^{\dot{}}$ , é caracterizada como a etapa determinante da reação de transferência de elétron.

A segunda etapa é caracterizada como a rápida redução do radical intermediário, resultando a metionina-sulfóxido.

B) A metionina em meio ácido ( pH < 2,0 ) não se coordena na esfera de coordenação do íon metálico.

C) A dependência do pH sob as constantes de velocidade da DL- metionina pelos complexos  $Fe^{III} L_3^{3+}$ , indicam que as espécies reativas na faixa de pH estudada ( 0,9 à 3,3 ) são a metionina totalmente protonada e metionina com o grupo carboxilato desprotonado com pKa estimado de 1,6 a partir da reação com o Fe (III) - 1,10 - tris fenantrolina.

D) Através do modelo de Marcus foi estimado o potencial redox (1,8 V) e a constante de auto-troca do elétron (  $4 \times 10^7 M^{-1} s^{-1}$  ) para o par  $METH^{\dot{}}/METH^+$ .

E) A concordância nas razões das constantes de velocidade de segunda ordem calculadas e medidas experimentalmente para as reações cruzadas entre as espécies  $\text{Fe}^{\text{III}} \text{L}_3^{3+}$  e a DL- metionina, sugerem que o mecanismo de esfera externa é dominante para as reações com aquela espécie.

F) A reação de oxidação da DL- metionina pelo  $[\text{Fe}(\text{III}) (\text{phen})_3]^{3+}$  em presença de  $\text{H}_2\text{O}_2$  apresentou uma aceleração na constante de velocidade.

## 5.2 - SUGESTÕES

A) No presente trabalho da oxidação da metionina, o oxidante foi o complexo de Ferro (III) -  $\alpha$  - diimino. No entanto outros complexos metálicos tais como complexos de Ni (IV), Ni (III), e Fe (III) com ligantes iminos e imino-oximas, poderão substituir complexos de Ferro III -  $\alpha$  - diiminos com o objetivo de comparar os resultados e os mecanismos da oxidação destes aminoácidos.

O mesmo raciocínio, pode ser aplicado para diferentes compostos derivados da fenantrolina ou os derivados dos tioéteres, com o objetivo de estabelecer uma relação linear de energia livre.

B) Outra sugestão seria o estudo mais amplo da oxidação da metionina pelo complexo de  $\text{Fe}^{\text{III}}$  em presença de  $\text{H}_2\text{O}_2$ , através da variação da concentração de  $\text{Fe}^{\text{III}}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  e METH, mantendo-se constantes as concentrações de duas espécies reagentes.

C) Uma importante aplicação da oxidação de tioéteres através de complexos metálicos catalisadores, se refere no aproveitamento do sub-produto do processamento do papel Kraft com grande viabilidade econômica, além de eliminar um resíduo poluente deste processo.



O sub-produto seria o dimetil-sulfeto, que pode ser transformado quimicamente, através do mecanismo de transferência de elétron de esfera externa em dimetil-sulfóxido, um sub-produto economicamente interessante para a indústria de papel.

## BIBLIOGRAFIA

1. - LARANJEIRA, and LAPPIN, A. G. Redox reaction of nickel and iron-oxima complexes, thesis submitted to the University of Glasgow for the degree of Doctor of Philosophy, January 1983.
2. - WILKINS, R. G. The study of kinetics and mechanism of reactions of transition metal complexes, 1974.
3. - TAUBE H., MYERS, H., RICH, R. L. Observations on the mechanism of electron transfer in solution. J. Am. Chem. Soc., V. 75, p. 4118-4120, 1953.
4. - NEVES, A., HERMANN, WIEGHARDT, et al. Adiabatic intramolecular electron-transfer in purazine - 2,6-dicarboxylato-bridged complexes of cobalt (III) - ruthenium (II) and of cobalt (III) - iron (II) : comparison of inner - sphere U. S. outer - sphere activated - complexes. J. Am. Chem. Soc., V. 23, p. 3435, 1984.
5. - TOBE, M. L. Inorganic reactions mechanisms. London, T. Nelson, 1972.
6. - OLIVEIRA, N. S., Estudo cinético da oxidação da cisteína através de complexos de Fe (III) - $\alpha$ - diiminos. Tese (M. Sc.) Curso Pós-graduação em Físico-Química, UFSC, Florianópolis, 1985.
7. - LAPPIN, A. G., LARANJEIRA, M. C. M. Kinetics and mechanism of reduction of a nickel (IV) complex by tris (1-10 - phenanthroline) cobalt (II). Spectrophometric detection of a nickel (III) intermediate. J. C. S. Dalton Trans., n. 9, p. 1861 - 1865, 1982.
8. - CHAFFEE, E., EDWARDS, J. O. Replacement as a prerequisite to redox processes. Progr. Inorg. Chem., V. 13, p.205 - 242, 1970.
9. - SUTIN, N., CREUTZ, C., CHOU, M. Rate constantes and activation parameters for outer - sphere electron - transfer reactions and comparison with the predictions of Marcus theory. J. Am. Chem. Soc., V.99, p. 5615 - 5623, 1977.

10. - TOMA, H. Contribuição ao estudo da estrutura, reatividade e química bioinorgânica do ferro. Quim. Nova, V.7, p.305, 319, 1984.
11. - MENTASTI, E., PELIZZETTI, E. Kinetics and mechanism of oxidation of catechols by tris (1-10-phenanthroline) iron (III) and its derivatives in aqueous acidic perchlorate media. Z.Phys. Chem., V.105, p.21, 1977.
12. - \_\_\_\_\_, kinetics and mechanism of oxidation of quinols by tris (1-10 - phenanthroline) iron (III) complexes in aqueous acidic perchlorate media. Int. J. Chem. Kin., V. 9, p.215 - 222, 1977.
13. - HENRY, P., H8, F. Kinetics and mechanism of the oxidation of thiocyanate by tris (1-10 - phenanthroline) iron (III) and its derivatives. Can. J. Chem., V. 53, p. 3319 - 3325, 1975.
14. - KIMURA, M., YAMABE, S. et. al. Kinetics studies of the oxidation reactions of p-benzenediols with tris (1-10-phenanthroline) iron (III). An estimation of the redox potencial the organic radicals by application of the Marcus theory. Chem. Soc. Jap., V. 54, p. 1699, 1981.
15. - CECCATO, A. S. C., Cinética e mecanismo da oxidação da tiouréia através de complexos de Fe (III)- $\alpha$ -diâminos e Ni (III)-amino-oxima-imino. Tese (M. Sc.) Curso de Pós-graduação em Físico-Química, UFSC, Florianópolis, 1986.
16. - HENRY, P., H8, F. Kinetics and mechanism of the outer-sphere oxidation of cyclohexanone by tris (polypyridil) complexes of iron (III) and Ruthenium (III). J. Am. Soc., V. 98, p. 3606 - 3611, 1976.
17. - BYRD, J. E., HENRY, P., WILMARTH, W. K., Abstracts of the 167 Th Acs National Meeting. Los Angeles. Califórnia. April 1974. Paper Inor 102.

18. - MUS, W. J., DE JONGE, C. R. H. I., Organic syntheses by oxidation with metal compounds. New York, Plenum, p. 586 - 588, 1986.
19. - SOLOMONS, T. H. G. Química Orgânica. Rio de Janeiro, Livros Técnicos e Científicos, 1983.
20. - RILEY, P., CORREA, E. P. The novel Cerium (IV) - catalysed molecular oxygen oxidation of thioethers to sulfoxides. J. Chem. Soc., p. 1097, 1986.
21. - OAE, S. Inorganic chemistry of sulfur. New York, Plenum, 1977. Cap. 8
22. - PRATIHARI, H. K., NAYAK, P. L. J. Indian Chem. Soc., V. 53, p. 4, 1976.
23. - LEHNHNER, A. L. Bioquímica. São Paulo, V. 6. Blucher, 1976.
24. - BATISTA, A. A. B., A Química Bioinorgânica dos Cianoferratos, tese de doutoramento submetida a Universidade de São Paulo, 1982.
25. - HANDBOOK of chemistry and physics. 50<sup>th</sup> ed. Ohio, Chemical Rubbewr, 1969/70.
26. - MARTELL, A. E., SMITH, R. M. (ed.). Critical stability constants. New York, Plenum Press, 1974. V. 1
27. - SHECHTER, Y. Seletive oxidation and redution of methionine residues in peptides and proteins by oxygen exchange between sulfoxide and sulfide. J. Biolog Chem., V. 261, n 1, p. 66 - 70, 1986.
28. - NEUMANN, U. 25, p. 393 apud. SAUISE, W., FONTANA, A. Interconversion of methionine and methionine sulfoxide, Methods in enzimology, V. 47, p. 453 - 459, 1977.

29. - HEINRIKSON, R. L., KRAMER, K. J., Progress in bioorganic chemistry, p.141, apud. SAVIGE, W., FONTANA A. Interconversion of methionine and methionine sulfoxide, Methods in enzymology, U.47, p. 453-459, 1977.
30. - MEANS, G. E., FEENEY, R. E., Chemical modification of proteins, p.162, apud. SAVIGE, W., FONTANA, A. Interconversion of methionine and methionine sulfoxide, Methods in enzymology, U. 47, p. 453 - 459, 1977.
31. - RAY, W. E., KOSHLAND, D. E. Identification of aminoacids involved in phosphoglucomutase action. J. Biol. Chem., U. 237, n. 8, p. 2493-2505, 1962.
32. - SHECHTER, Y., PATCHORNIK, A. Biochemistry, U. 14, p. 4497, apud. SAVIGE, W., FONTANA, A. Interconversion of methionine and methionine sulfoxide, Methods in enzymology, U. 47, p. 453 - 459, 1977.
33. - HARRIS, J. I., ROSS, P., J. Biochemistry, U. 71, p. 434, apud. SAVIGE, W., FONTANA, A. Interconversion of methionine and methionine sulfoxide, Methods in enzymology, U. 47, p. 453 - 459, 1977.
34. - BLAZER, A. N. in the proteins, apud. SAVIGE, W., FONTANA, A. Interconversion of methionine and methionine sulfoxide, Methods in enzymology, U. 47, p. 453 - 459, 1977.
35. - MODENA, G., J. Sulfur Chem., U.7, p. 95, 1972. apud. SAVIGE, W., FONTANA, A. Interconversion of methionine and methionine sulfoxide, Methods in enzymology, U. 47, p. 453 - 459, 1977.
36. - RYNBRANDT, R. H. Tetrahedron Lett. 3553, (1971) apud. SAVIGE, W., FONTANA, A. Interconversion of methionine and methionine sulfoxide, Methods in enzymology, U. 47, p. 453 - 459, 1977.

37. - PAUL, J. C., MARTIN, S. C., PEROZZI, E. F. Sulfurones IV. The x-ray Crystal structure of a diaryldiakoxy sulfurone. J. Am. Chem. Soc., U. 93, p.6674 - 6675, 1971.
38. - SAUIGE, W. E., FONTANA, A. Interconversion of methionine and methionine sulfoxide, Methods in enzymology, U. 47, p. 453 - 459, 1977.
39. - LIPTON, S. H., BODWEL, C. E., J. Agric. Food Chem., U. 24, p. 26, 1976. apud. SAUIGE, W., FONTANA, A. Interconversion of methionine and methionine sulfoxide, Methods in enzymology, U. 47, p. 453 - 459, 1977.
40. - SUTIN, N., FORB-SMITH, H. The kinetics of the reactions of substituted 1,10-phenanthroline, 2,2'-bipyridine and 2,2'. 2-tripyridine complexes of iron (III) with iron (II) ions. J. Am. Chem. Soc., U. 83, p. 1830 -1834, 1961.
41. - NORD, G., WERNBERG, O. The reduction of the tris (1.10 -phenanthroline) complexes of iron by hydroxide ion. J. C. S. Dalton Trans, p. 866, n. 7, p. 866 - 868, 1972.
42. - ROPER, J. A., McLLWAIN, H., J. Biochem., U. 42, p. 485, 1948.
43. - KJAER, A. M., ULSTRUP, J. Electron-transfer reactions between the perbromate ion and iron (II) complexes of 2,2'-bipyridine and substituted 1,10 - phenanthroline. Inorg. Chem., U. 21, p. 3490-3494, 1982.
44. - MARCUS, R. A. Theoretical relations among rate constants, barriers, and Bronsted slopes of chemical reactions. J. Phys. Chem., U. 72, p. 891 - 899, 1968.
45. - MARCUS, R. A. Tunneling in biological systems, New York, Academic Press, 1979. p. 109 - 27.

46. - LARANJEIRA, M. C. M., NEVES, A. et al. Redox reactions mechanisms of cysteine and thiourea with iron (III) -  $\alpha$  - diimines complexes. Arquivos de Biologia e Tecnologia. V. 30, n. 1, p. 22, 1987.
47. - BARTERI, M., PISPISA, B. Coupling binding-induced conformational phenomena and stereospecific effects in Asymmetric reactions, Istituto di Chimica Fisica, Università di Roma, 1981.