

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICO QUÍMICA

DETERMINAÇÃO DAS CONSTANTES DE FORMAÇÃO DE ALGUNS
COMPLEXOS DE LIGANTES E METAIS BIOLÓGICAMENTE ATIVOS

TESE SUBMETIDA À UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA
CATARINA PARA A OBTENÇÃO DE GRAU DE "MESTRE EM
CIÊNCIAS"

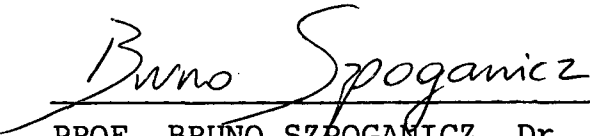
MARCOS RIVAIL DA SILVA

FLORIANÓPOLIS
SANTA CATARINA - BRASIL
JUNHO - 1987

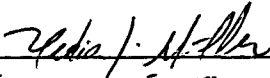
DETERMINAÇÃO DAS CONSTANTES DE FORMAÇÃO DE ALGUNS
COMPLEXOS DE LIGANTES E METAIS BIOLÓGICAMENTE ATIVOS

MARCOS RIVAIL DA SILVA

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



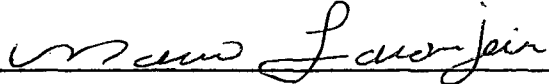
PROF. BRUNO SZPOGANICZ, Dr.
Orientador



PROF. HÉDIO JOSÉ MÜLLER, Dr.
Coordenador

BANCA EXAMINADORA:

PROF. BRUNO SZPOGANICZ, Dr.



PROF. MAURO C.M. LARANJEIRA, Dr.



PROF. FARUK JOSÉ N. AGUILERA, Dr.

"À minha esposa Lurdimar e
minhas filhas Michelle e
Susana".

AGRADECIMENTOS

- Ao Professor Bruno Szpoganicz, Dr. por sua orientação, amizade, dedicação e incentivo durante todo o transcorrer do trabalho.
- Aos meus amigos da FURB, que durante a realização deste trabalho não pouparam esforços no sentido de me incentivar.
- À minha esposa e minhas duas filhas que durante os anos de trabalho desenvolvido, não mediram esforços para me incentivar.
- Aos meus colegas de Pós-Graduação e em especial ao grupo de Inorgânica pelo excelente clima de amizade e cooperação proporcionado no dia a dia dos trabalhos.
- À CAPES, CNPq e UFSC pelo auxílio financeiro prestado para a realização deste trabalho.
- À FURB por me proporcionar condições para a realização deste curso de Mestrado.
- Aos meus pais, pelo grande incentivo.
- Aos meus colegas professores da FURB pela ajuda prestada.

I N D I C E G E R A L

CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO	PÁG.
1.1. Objetivo	01
1.2. Considerações Gerais	01
1.2.1. Efeito Quelato	03
1.3. Ácidos e bases moles e duras	04
1.4. Estabilidade dos compostos de coordenação	08
1.4.1. Considerações Gerais	08
1.4.2. Estabilidade dos complexos	09
1.4.3. Fatores que influem na estabilidade dos complexos	12
1.4.3.1. Concentração.....	13
1.4.3.2. Natureza do ligante	13
1.4.4. Determinação das constantes de protonação e constantes de estabilidade via titulação potenciométrica	14
1.4.4.1. Determinação das constantes de protonação de ligantes	14
1.4.4.2. Determinação das constantes de estabilidade de complexos via potenciometria	15
1.5. Aspectos químicos e bioinorgânicos dos metais e seus complexos	17
1.5.1. Considerações Gerais	17
1.5.2. Química do zinco	17
1.5.3. Química do níquel	18
1.5.4. Química do cálcio	19
1.5.5. Química do cromo	20
1.5.6. Química do cobalto	21
1.6. Características dos ligantes	22
1.6.1. Considerações gerais	22
1.6.2. L-Cisteína	22

1.6.3. D-Glucosamina	25
1.6.4. Ácido 2-Aminoetilfosfônico	26

CAPÍTULO II - PARTE EXPERIMENTAL

2.1. Materiais	28
2.2. Síntese da D-Glucosamina	28
2.3. Determinação do equilíbrio potenciométrico	29

CAPÍTULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Constantes de protonação da L-cisteína (CYS), D-Glucosamina (Gluco-NH ₂) e ácido 2-Aminoetilfosfônico (2-AEP)...	33
3.2. Constantes de estabilidade para o sistema Zn(II):ligantes	42
3.2.1. Sistema Zn(II):CYS	45
3.2.2. Sistema Zn(II):Gluco-NH ₂	49
3.2.3. Sistema Zn(II):2-AEP	55
3.3. Constantes de estabilidade do sistema Ni(II):ligantes...	60
3.3.1. Sistema Ni(II):CYS	63
3.3.2. Sistema Ni(II):Gluco-NH ₂	66
3.4. Constantes de estabilidade do sistema Co(II):ligantes...	73
3.4.1. Sistema Co(II):CYS	74
3.4.2. Sistema Co(II):Gluco-NH ₂	79
3.5. Constantes de estabilidade do sistema Ca(II):ligantes...	85
3.5.1. Sistema Ca(II):CYS	86
3.5.2. Sistema Ca(II):Gluco-NH ₂	91
3.5.3. Sistema Ca(II):2-AEP	97
3.6. Constantes de estabilidade do sistema Cr(II):ligantes...	102
3.6.1. Sistema Cr(III): Gluco-NH ₂	103
3.6.2. Sistema Cr(III):2-AEP	109

CAPÍTULO IV - CONCLUSÕES 114
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 117

I N D I C E D E F I G U R A S

	PÁG.
FIGURA 1 - Tipos de grupos doadores em ligantes naturais sintéticos	07
FIGURA 2 - Espectro infravermelho da D-Glucosamina	30
FIGURA 3 - Curva de equilíbrio potenciométrico da solução $5,00 \times 10^{-3} \text{M}$ da L-Cisteína (CYS). Condições: a = moles de base adicionada por mol de CYS, $\mu = 0,100 \text{M}(\text{KNO}_3)$, $t = 25,00 \pm 0,03^\circ \text{C}$	35
FIGURA 4 - Curva de equilíbrio potenciométrico da solução $5,00 \times 10^{-3} \text{M}$ da D-Glucosamina (Gluco-NH ₂). Condições: a = moles de base adicionada por mol de Gluco-NH ₂ , $\mu = 0,100 \text{M}(\text{KNO}_3)$, $t = 25,00 \pm 0,03^\circ \text{C}$...	38
FIGURA 5 - Curva de equilíbrio potenciométrico da solução $5,00 \times 10^{-3} \text{M}$ do ácido 2-Aminoetilfosfônico (2-AEP) Condições: a = moles de base adicionada por mol de 2-AEP, $\mu = 0,100 \text{M}(\text{KNO}_3)$, $t = 25,00 \pm 0,03^\circ \text{C}$	40
FIGURA 6 - Curvas de equilíbrio potenciométrico de soluções $5,00 \times 10^{-3} \text{M}$ de CYS na ausência e na presença de $5,00 \times 10^{-3} \text{M}$ de Zn ⁺² . Condições: a = moles de base adicionada por mol de Zn ⁺² , $\mu = 0,100 \text{M}(\text{KNO}_3)$, $t = 25,00 \pm 0,03^\circ \text{C}$	46
FIGURA 7 - Curvas de distribuição das espécies para a razão molar 1:1 de Zn(II):CYS onde Zn ⁺² (I) é o íon	

aquozinco(II) livre, $Zn(OH)^+$ (2), $Zn(OH)_2$ (3),
 $Zn(OH)_3^-$ (4) e $Zn(OH)_4^{2-}$ (5) são as formas hidroliz-
 zadas do metal, $ZnCYS$ (6) e $ZnHCYS^+$ (7) são respec-
 tivamente as formas não protonada e protonada
 do complexo Zn:CYS 1:1, $Zn(CYS)_2^{2-}$ (8) e $ZnH(CYS)_2^-$ (9)
 são respectivamente as formas não protonada e
 protonada do complexo Zn:CYS 1:2, H_2CYS (12) e
 H_3CYS^+ (13) são as espécies diprotonada e tripro-
 tonada do ligante L-Cisteína respectivamente. As
 concentrações iniciais de Zn(II) e de CYS foram
 $5,00 \times 10^{-3} M$ ($t = 25,00 \pm 0,03^\circ C$, $\mu = 0,100M$
 (ajustada com KNO_3))..... 48

FIGURA 8 - Estrutura proposta para o íon bis (cisteinato)
 zincato(II), $Zn(CYS)_2^{2-}$ 50

FIGURA 9 - Curvas de equilíbrio potenciométrico de soluções
 $5,00 \times 10^{-3} M$ de Gluco-NH₂ na ausência e na pre-
 sença de $2,50 \times 10^{-3} M$ de Zn^{+2} . Condições: a =
 moles de base adicionada por mol de Zn^{+2} ,
 $\mu = 0,100M(KNO_3)$, $t = 25,00 \pm 0,03^\circ C$ 51

FIGURA 10 - Curvas de distribuição das espécies para a razão
 molar 1:2 de Zn(II):Gluco-NH₂ onde Zn^{+2} (1) é o
 íon aquozinco(II) livre $Zn(OH)_2$ (3), $Zn(OH)_3^-$ (4)
 e $Zn(OH)_4^{2-}$ (5) são as formas hidrolizadas do me-
 tal, $Zn(Gluco-NH_2)_2^{+2}$ (7) é a forma não protonada
 do complexo Zn:Gluco-NH₂ 1:2, $Gluco-NH_2$ (8) e $Gluco-NH_3^+$ (9) são as espécies não protonada e protona-
 da respectivamente do ligante D-Glucosamina. As

concentrações iniciais de Zn(II) e de Gluco-NH₂ foram $2,5 \times 10^{-3} \text{M}$ e $5,00 \times 10^{-3} \text{M}$ respectivamente ($t = 25,00 \pm 0,03^\circ\text{C}$, $\mu = 0,100\text{M}$ (ajustada com KNO₃)). 53

FIGURA 11 - Estrutura proposta para o bis (D-Glucosamina)

Zinco(II), $\text{Zn}(\text{Gluco-NH}_2)_2^{+2}$ 54

FIGURA 12 - Curvas de equilíbrio potenciométrico de soluções $5,00 \times 10^{-3} \text{M}$ de 2-AEP na ausência e na presença de $2,5 \times 10^{-3} \text{M}$ de Zn⁺². Condições: a = moles de base adicionada por mol de Zn⁺², $\mu = 0,100\text{M}(\text{KNO}_3)$, $t = 25,00 \pm 0,03^\circ\text{C}$ 57

FIGURA 13 - Curvas de distribuição das espécies para a razão molar 1:2 de Zn(II):2-AEP onde Zn⁺² (I) é o íon aquozinco livre, Zn(OH)₃⁻ (4) é o ânion hidroxizínco(II), Zn(2-AEP) (6) e ZnH(2-AEP)⁺ (7) são as formas não protonada e protonada do complexo Zn:(2-AEP) 1:1 respectivamente, Zn(2-AEP)₂⁻² (8) é a forma não protonada do complexo Zn:(2-AEP) 1:2, 2-AEP⁻² (9), H(2-AEP)⁻ (10) e H₂(2-AEP) (11) são as espécies não protonada, monoprotionada e diprotionada do ligante ácido 2-aminoetilfosfônico respectivamente. As concentrações iniciais do 2-AEP e Zn⁺² são $5,00 \times 10^{-3} \text{M}$ e $2,5 \times 10^{-3} \text{M}$ respectivamente ($t = 25,00 \pm 0,03^\circ\text{C}$, $\mu = 0,100\text{M}$ (ajustada com KNO₃)). 58

- FIGURA 14 - Estrutura proposta para o íon bis(2-aminoetilfosfonato) zincato(II), $Zn(2-AEP)_2^{-2}$ 59
- FIGURA 15 - Curvas de equilíbrio potenciométrico de soluções $5,00 \times 10^{-3} M$ de CYS na ausência e na presença de $2,5 \times 10^{-3} M$ de Ni^{+2} . Condições: a = moles de base adicionada por mol de Ni^{+2} , $\mu = 0,100M(KNO_3)$, $t = 25,00 \pm 0,03^\circ C$ 64
- FIGURA 16 - Curvas de distribuição das espécies para a razão molar 1:2 de Ni(II):CYS onde Ni^{+2} (1) é o íon aquo níquel(II) livre, $NiCYS$ (8), e $NiHCYS^+$ (9) são as formas não protonada e protonada do complexo Ni:CYS 1:1 respectivamente, $Ni(CYS)_2^{-2}$ (10) é a forma não protonada do complexo Ni:CYS 1:2, H_2CYS (13), H_3CYS^+ (14) são as espécies diprotonada e triproutonada do ligante L-cisteína respectivamente. As concentrações iniciais de CYS e Ni^{+2} são $5,00 \times 10^{-3} M$ e $2,5 \times 10^{-3} M$ respectivamente ($t = 25,00 \pm 0,03^\circ C$, $\mu = 0,100M$ (ajustada com KNO_3)) 65
- FIGURA 17 - Estrutura proposta para os íons cis bis (cisteinato) níquelato(II) e trans bis (cisteinato) níquelato(II), $Ni(CYS)_2^{-2}$ 67
- FIGURA 18 - Curvas de equilíbrio potenciométrico de soluções $5,00 \times 10^{-3} M$ de Gluco-NH₂ na ausência e na presença de $1,25 \times 10^{-3} M$ de Ni^{+2} . Condições: a = moles de base adicionada por mol de Ni^{+2} , $\mu = 0,100M(KNO_3)$, $t = 25,00 \pm 0,03^\circ C$ 69

FIGURA 19 - Curvas de distribuição das espécies para a razão molar 1:4 de Ni(II):Gluco-NH₂ onde Ni⁺² (1) é o íon aquoníquel(II) livre, Ni(Gluco-NH₂)⁺² (8) é a forma não protonada do complexo Ni:Gluco-NH₂ 1:1, Ni(Gluco-NH₂)₂⁺² (9) é a forma não protonada do complexo Ni:Gluco-NH₂ 1:2, NiH₋₁(Gluco-NH₂)₂⁺² (10) é a forma monodeprotonada do complexo Ni:Gluco-NH₂ 1:2, Ni(Gluco-NH₂)₃⁻² (11) é a forma não protonada do complexo Ni:Gluco-NH₂ 1:3 e Ni(Gluco-NH₂)₄⁺² (12) é a forma não protonada do complexo Ni:Gluco-NH₂ 1:4, Gluco-NH₂ (13) e Gluco-NH₃⁺ (14) são as espécies não protonada e monoprotionada do ligante D-glucosamina, respectivamente. As concentrações iniciais de Gluco-NH₂ e Ni⁺² são 5,00 x 10⁻³M e 1,25 x 10⁻³M respectivamente. (t = 25,00 ± 0,03°C, μ = 0,100M (ajustada com KNO₃))..... 70

FIGURA 20 - Estruturas propostas para os íons

- a) bis(D-glucosamina)Níquel(II), Ni(Gluco-NH₂)₂⁺²
 b) D-glucosamina Níquel(II), Ni(Gluco-NH₂)⁺²..... 72

FIGURA 21 - Curvas de equilíbrio potenciométrico de soluções 5,00 x 10⁻³M de CYS na ausência e na presença de 2,5 x 10⁻³M de Co⁺². Condições: a = moles de base adicionada por mol de Co⁺², μ = 0,100M(KNO₃), t = 25,00 ± 0,03°C..... 76

- FIGURA 22 - Curvas de distribuição das espécies para a razão molar 1:2 de Co(II):CYS onde Co^{+2} (1) é o íon aquo cobalto(II) livre, CoCYS (8) e CoHCYS^+ (9) são as formas não protonada e protonada do complexo Co:CYS 1:1 respectivamente, $\text{Co}(\text{CYS})_2^{+2}$ (10) e $\text{CoH}(\text{CYS})_2^-$ (11) são as formas não protonada e protonada do complexo Co:CYS 1:2 respectivamente, H_2CYS (14) e H_3CYS^+ (15) são as espécies diprotonada e triprotonada do ligante L-cisteína. As concentrações iniciais de CYS e Co^{+2} são $5,00 \times 10^{-3}\text{M}$ e $2,5 \times 10^{-3}\text{M}$ respectivamente. ($t = 25,00 \pm 0,03^\circ\text{C}$; $\mu = 0,100\text{M}$ (ajustada com KNO_3)..... 78
- FIGURA 23 - Estrutura proposta para o íon cisteinato cobaltato (II), CoCYS 80
- FIGURA 24 - Curvas de equilíbrio potenciométrico de soluções $5,00 \times 10^{-3}\text{M}$ de Gluco- NH_2 na ausência e na presença de $5,00 \times 10^{-3}\text{M}$ de Co^{+2} . Condições: $a = \text{moles de base adicionada por mol de } \text{Co}^{+2}$, $\mu = 0,100\text{M}(\text{KNO}_3)$, $t = 25,00 \pm 0,03^\circ\text{C}$ 81
- FIGURA 25 - Curvas de distribuição das espécies para a razão molar 1:1 de Co(II):Gluco- NH_2 onde Co^{+2} (1) é o íon aquocobalto(II) livre, $\text{Co}(\text{OH})_4^{-2}$ (7) é o ânion tetrahidroxocobaltato(II), $\text{Co}(\text{Gluco-NH}_2)^{+2}$ (8) é a forma não protonada do complexo Co:Gluco- NH_2 1:1, $\text{Co}(\text{Gluco-NH}_2)_2^{+2}$ (9) é a forma não protonada do complexo Co:Gluco- NH_2 1:2, Gluco- NH_2 (10) e Gluco- NH_3^+ (11) são as espécies não protonada e

protonada do ligante D-glucosamina respectivamente. As concentrações iniciais de Gluco-NH₂ e Co⁺² são 5,00 x 10⁻³ M respectivamente. (t = 25,00 ± 0,03°C, μ = 0,100M (ajustada com KNO₃))..... 83

FIGURA 26 - Estruturas propostas para os íons

- a) D-glucosamina Cobalto(II), Co(Gluco-NH₂)⁺²
 b) bis(D-glucosamina)Cobalto(II), Co(Gluco-NH₂)₂⁺².. 84

FIGURA 27 - Curvas de equilíbrio potenciométrico de soluções 5,00 x 10⁻³ M de CYS na ausência e na presença de 2,5 x 10⁻³ M de Ca⁺². Condições: a = moles de base adicionada por mol de Ca⁺², μ = 0,100M(KNO₃), t = 25,00 ± 0,03°C..... 88

FIGURA 28 - Curvas de distribuição das espécies para a razão molar 1:2 de Ca(II):CYS onde Ca⁺² (1) é o íon aquo cálcio(II) livre, CaCYS(3) é a forma não protonada do complexo Ca:CYS 1:1, Ca(CYS)₂⁻² (4) é a forma não protonada do complexo Ca:CYS 1:2, CYS⁻² (5), HCYS⁻ (6), H₂CYS (7) e H₃CYS⁺ (8) são as espécies não protonada, monoprotionada, diprotionada e triprotionada do ligante L-cisteína, respectivamente. As concentrações iniciais de CYS e Ca⁺² são 5,00 x 10⁻³ e 2,5 x 10⁻³ M respectivamente. (t = 25,00 ± 0,03°C, μ = 0,100M (ajustada com KNO₃))..... 90

FIGURA 29 - Estruturas propostas para os íons

- a) Cisteinato calcinato(II), Ca(CYS)
- b) bis(cisteinato) calcitato (II), $\text{Ca}(\text{CYS})_2^{-2}$ 92

FIGURA 30 - Curvas de equilíbrio potenciométrico de soluções

$5,00 \times 10^{-3}\text{M}$ de Gluco-NH₂ na ausência e na presença de $1,67 \times 10^{-3}\text{M}$ de Ca⁺². Condições: a = moles de base adicionada por mol de Ca⁺², $\mu = 0,100\text{M}(\text{KNO}_3)$, $t = 25,00 \pm 0,03^\circ\text{C}$ 93

FIGURA 31 - Curvas de distribuição das espécies para a razão

molar 1:3 de Ca(II):Gluco-NH₂ onde Ca⁺² (1) é o íon aquocálcio(II) livre, $\text{Ca}(\text{Gluco-NH}_2)^{+2}$ (3) é a forma não protonada do complexo Ca:Gluco-NH₂, $\text{Ca}(\text{Gluco-NH}_2)_2^{+2}$ (4) é a forma não protonada do complexo Ca:Gluco-NH₂ 1:2, $\text{Ca}(\text{Gluco-NH}_2)_3^{+2}$ (5) é a forma não protonada do complexo Ca:Gluco-NH₂ 1:3, Gluco-NH₂ (6) e Gluco-NH₃⁺ (7) são as espécies não protonada e protonada do ligante D-glucosamina respectivamente. As concentrações iniciais de Gluco-NH₂ e Ca⁺² são $5,00 \times 10^{-3}\text{M}$ e $1,67 \times 10^{-3}\text{M}$ respectivamente. ($t = 25,00 \pm 0,03^\circ\text{C}$, $\mu = 0,100\text{M}$ (ajustada com KNO₃))..... 95

FIGURA 32 - Estruturas propostas para os íons

- a) D-glucosamina Cálcio(II), $\text{Ca}(\text{Gluco-NH}_2)^{+2}$
- b) bis(D-glucosamina) Cálcio(II), $\text{Ca}(\text{Gluco-NH}_2)_2^{+2}$... 96

FIGURA 33 - Curvas de equilíbrio potenciométrico de soluções

$5,00 \times 10^{-3}\text{M}$ de 2-AEP na ausência e na presença de

$1,67 \times 10^{-3} \text{ M}$ de Ca^{+2} . Condições a = moles de base adicionada por mol de Ca^{+2} , $\mu = 0,100 \text{ M} (\text{KNO}_3)$, $t = 25,00 \pm 0,03^\circ \text{C}$ 98

FIGURA 34 - Curvas de distribuição das espécies para a razão molar 1:3 de $\text{Ca(II)}:2\text{-AEP}$ onde Ca^{+2} (1) é o íon aquocálcio(II) livre, $\text{Ca}(2\text{-AEP})$ (3) é a forma não protonada do complexo $\text{Ca}:2\text{-AEP}$ 1:1, 2-AEP^{-2} (5), $\text{H}(2\text{-AEP})^-$ (6) e $\text{H}_2(2\text{-AEP})$ (7) são as espécies não protonada, monoprotionada e diprotionada do ligante ácido 2-aminoetilfosfônico respectivamente. As concentrações iniciais de 2-AEP e Ca^{+2} são $5,00 \times 10^{-3} \text{ M}$ e $1,67 \times 10^{-3} \text{ M}$ respectivamente. ($t = 25,00 \pm 0,03^\circ \text{C}$, $\mu = 0,100 \text{ M}$ (ajustada com KNO_3))..... 99

FIGURA 35 - Estrutura proposta para o íon (2-aminoetilfosfonato) calcitato(II), $\text{Ca}(2\text{-AEP})$ 101

FIGURA 36 - Curvas de equilíbrio potenciométrico de soluções $5,00 \times 10^{-3} \text{ M}$ de Gluco-NH_2 na ausência e na presença de $5,00 \times 10^{-3} \text{ M}$ de Cr(III) . Condições: a = moles de base adicionada por mol de Cr(III) , $\mu = 0,100 \text{ M} (\text{KNO}_3)$ $t = 25,00 \pm 0,03^\circ \text{C}$ 105

FIGURA 37 - Curvas de distribuição das espécies para a razão molar 1:1 de $\text{Cr(III)}:\text{Gluco-NH}_2$ onde Cr(OH)_4^- (5) é o ânion tetrahidroxocromato(III), $\text{Cr}(\text{Gluco-NH}_2)^{+3}$ (8) é a forma não protonada do complexo $\text{Cr}:\text{Gluco-NH}_2$ 1:1, Gluco-NH_2 (9) é a espécie não protonada do ligante D-Glucosamina. As concentrações iniciais de Gluco-

NH_2 e Cr(III) são $5,00 \times 10^{-3}\text{M}$ respectivamente
 ($t = 25,00 \pm 0,03^\circ\text{C}$, $\mu = 0,100\text{M}$ (ajustada com KNO_3)). 107

FIGURA 38 - Estrutura proposta para o íon D-glucosamina Cromo
 (III), $\text{Cr}(\text{Gluco-NH}_2)^{+3}$ 108

FIGURA 39 - Curvas de equilíbrio potenciométrico de soluções
 $5,00 \times 10^{-3}\text{M}$ de 2-AEP na ausência e na presença de
 $1,67 \times 10^{-3}\text{M}$ de Cr(III) . Condições: a = moles de
 base adicionada por mol de Cr(III) , $\mu = 0,100\text{M}$
 (KNO_3), $t = 25,00 \pm 0,03^\circ\text{C}$ 110

FIGURA 40 - Curvas de distribuição das espécies para a razão
 molar 1:3 de $\text{Cr(III)}:2\text{-AEP}$ onde Cr(III) (1) é o
 íon aquocromo(III) livre, Cr(OH)_2^+ (3), Cr(OH)_3 (4)
 Cr(OH)_4^- (5) e $\text{Cr}_3(\text{OH})_4^{+5}$ (7) são as formas hidrolis-
 zadas do metal, $\text{Cr}(2\text{-AEP})^+$ (8) e $\text{CrH}(2\text{-AEP})^{+2}$ (9)
 são as formas não protonada e protonada do complexo
 $\text{Cr}:2\text{-AEP}$ 1:1 respectivamente, 2-AEP^{-2} (10),
 $\text{H}(2\text{-AEP})^-$ (11) e $\text{H}_2(2\text{-AEP})$ (12) são as espécies não
 protonada, monoprotionada e diprotionada do ligante
 ácido 2-aminoetilfosfônico respectivamente. As
 concentrações iniciais do 2-AEP e Cr(III) são
 $5,00 \times 10^{-3}\text{M}$ e $1,67 \times 10^{-3}\text{M}$ respectivamente.
 ($t = 25,00 \pm 0,03^\circ\text{C}$, $\mu = 0,100\text{M}$ (ajustada com KNO_3)). 111

FIGURA 41 - Estrutura proposta para o íon (2-aminoetilfosfô-
 nato) Cromato(III), $\text{Cr}(2\text{-AEP})^+$113

I N D I C E D E T A B E L A S

PÁG

TABELA I	- Constantes de protonação para a L-cisteína, D-glucosamina e ácido 2-aminoetilfosfônico	34
TABELA II	- Log das microconstantes de protonação da L-cisteína	36
TABELA III	- Log das constantes de estabilidade dos complexos do Zn(II)	44
TABELA IV	- Log das constantes de estabilidade dos complexos de Ni(II)	62
TABELA V	- Log das constantes de estabilidade dos complexos de Co(II)	75
TABELA VI	- Log das constantes de estabilidade dos complexos de Ca(II)	87
TABELA VII	- Log das constantes de estabilidade dos complexos de Cr(III)	104

RESUMO

Estudos dos equilíbrios potenciométricos dos complexos de Zn(II), Ni(II), Co(II), Ca(II) e Cr(III) da L-cisteína (CYS), D-Glucosamina (Gluco-NH₂) e ácido 2-aminoetilfosfônico (2-AEP) são descritos. As constantes de protonação de cada ligante foram determinadas utilizando o algoritmo PKAS. O algoritmo BEST foi utilizado na determinação das constantes de estabilidade dos quelatos normais e protonados. Para a L-Cisteína, os valores de log K foram 10,16; 8,09 e 1,79 respectivamente a primeira, segunda e terceira protonação, formando espécies monoprotônicas, diprotônicas e triprotônicas. Para a D-Glucosamina, o log K para a espécie monoprotônica é 7,51, e para o ácido-2-aminoetilfosfônico os valores de log K foram 10,79 e 6,20 correspondendo as espécies monoprotônica e diprotônica respectivamente. Os valores das constantes de estabilidade para os quelatos normais e protonados determinados foram: log β_{ML} = 9,06; log K_{MHL} = 4,86; log β_{ML_2} = 18,23 e log K_{MHL_2} = 6,21 para o sistema Zn(II)-CYS; log β_{ML_2} = 10,06 para o sistema Zn(II)-Gluco-NH₂; log β_{ML} = 9,52; log K_{MHL} = 7,49 e log β_{ML_2} = 14,57 para o sistema Zn(II)-2-AEP; log β_{ML} = 9,95; log K_{MHL} = 4,58; log β_{ML_2} = 19,90 para o sistema Ni(II)-CYS; log β_{ML} = 8,31; log β_{ML_2} = 10,25; log K_{MH-1L_2} = 8,91; log β_{ML_3} = 12,46 e log β_{ML_4} = 15,01 para o sistema Ni(II)-Gluco - NH₂ ; log β_{ML} = 9,92; log K_{MHL} = 5,69; log β_{ML_2} = 17,54 e log K_{MHL_2} = 7,67 para o sistema Co(II)-CYS; log β_{ML} = 7,31 e log β_{ML_2} = 10,17 para o sistema Co(II)-Gluco-NH₂; log β_{ML} = 5,93; log β_{ML_2} = 7,92 para o sistema Ca(II)-CYS; log β_{ML} = 8,87; log β_{ML_2} = 10,48 e log β_{ML_3} = 13,05 para o sistema Ca(II)-Gluco-

NH_2 ; $\log \beta_{\text{ML}} = 2,87$; para o sistema $\text{Ca(II)}-2\text{-AEP}$; $\log \beta_{\text{ML}} = 13,79$ para o sistema $\text{Cr(III)}-\text{Gluco}-\text{NH}_2$, e para o sistema $\text{Cr(III)}-2\text{-AEP}$, $\log \beta_{\text{ML}} = 9,29$ e $\log K_{\text{MHL}} = 5,41$.

Nos sistemas envolvendo os íons Ca(II) , Cr(III) e Ni(II) , uma geometria octaédrica é sugerida para os quelatos formados. Entretanto, nos sistemas que envolvem o íon Zn(II) e Co(II) , a geometria tetraédrica para seus quelatos é sugerida. A estrutura quadrado planar é sugerida para os quelatos $\text{Ni(II)}-\text{CYS}$, $\text{Ni(II)}-\text{Gluco}-\text{NH}_2$, e $\text{Ni(II)}-(\text{Gluco}-\text{NH}_2)_2$.

ABSTRACT

Potentiometric equilibrium studies of Zn(II), Ni(II), Co(II), Ca(II) and Cr(III) complexes of L-cysteine (CYS), D-Glucosamine (Gluco-NH₂), and 2-aminoethylphosphonic acid (2-AEP), are described. The protonation constants of each ligand were determined using the Fortran computer program PKAS. The FORTRAN computer program BEST used for the calculation of the normal and protonation stability constants of quelates. For L-cysteine the values of log K (log of protonation constants) were 10.16, 8.09, and 1.78 respectively the first, second and third protonation, forming monoprotonated, diprotonated and triprotonated species. The values of log K for the monoprotonated D-Glucosamine is 7.51, and for 2-aminoethylphosphonic acid were 10.79 and 6.20, corresponding to the monoprotonated and diprotonated species. The normal and protonation stability constants of quelates determined were :

$\log \beta_{ML} = 9.06$, $\log K_{MHL} = 4.86$, $\log \beta_{ML_2} = 18.23$, and $\log K_{MHL_2} = 6.21$ for Zn(II)-CYS system; $\log \beta_{ML_2} = 10.06$ for Zn(II)-Gluco-NH₂ system; $\log \beta_{ML} = 9.52$, $\log K_{MHL} = 7.49$ and $\log \beta_{ML_2} = 14.57$ for Zn(II)-2-AEP system; $\log \beta_{ML} = 9.85$, $\log K_{MHL_2} = 4.58$, $\log \beta_{ML_2} = 13.90$ for Ni(II)-CYS system; $\log \beta_{ML} = 8.31$, $\log \beta_{ML_2} = 10.25$, $\log K_{MH_{-1}L_2} = 8.91$, $\log \beta_{ML_3} = 12.46$ and $\log \beta_{ML_4} = 15.01$ for Ni(II)-Gluco-NH₂ system; $\log \beta_{ML} = 9.92$, $\log K_{MHL} = 5.69$, $\log \beta_{ML_2} = 17.54$ and $\log K_{MHL_2} = 7.67$ for Co(II)-CYS system; $\log \beta_{ML} = 7.31$ and $\log \beta_{ML_2} = 10.17$ for Co(II)-Gluco-NH₂ system; $\log \beta_{ML} = 5.93$, $\log \beta_{ML_2} = 7.92$ for Ca(II)-CYS system; $\log \beta_{ML} = 8.87$, $\log \beta_{ML_2} = 10.48$ and $\log \beta_{ML_3} = 13.05$ for Ca(II)-Gluco-NH₂

system; $\log \beta_{ML} = 2,87$, for Ca(II)-2-AEP system; $\log \beta_{ML} = 13,79$ for Cr(III)-Gluco-NH₂ system, and for Cr(III)-2-AEP system, $\log \beta_{ML} = 9,29$ and $\log K_{MHL} = 5,41$.

The octahedral geometry is suggested for the quelates of the ions Ca(II), and Cr(III), however for the Zn(II) and Co(II) systems the tetrahedral geometry is suggested. The planar square structure is suggested for the Ni(II)-CYS, Ni(II)-Gluco-NH₂ and Ni(II)-(Gluco-NH₂)₂ quelates.

CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO

1.1. Objetivo

Nos últimos anos, a química inorgânica, principalmente a área da química bioinorgânica, tem tido um notável desenvolvimento no que tange à formação de complexos metálicos, envolvendo metais e ligantes biologicamente ativos. Todo este desenvolvimento, visa obter e estudar modelos, que de alguma forma venham a contribuir para um melhor entendimento dos sistemas biológicos e com isso, propiciar mecanismos que facilitem o controle de diversas alterações metabólicas provocadas por inúmeros tipos de doenças, além de procurar entender melhor o funcionamento do organismo. Inúmeras são as técnicas e métodos utilizados para a obtenção e estudo de complexos desta natureza.

O objetivo deste trabalho é estudar o equilíbrio termodinâmico no que diz respeito à determinação via titulação potenciométrica das constantes de formação dos complexos formados pelos metais Cálcio(II), Zinco(II), Níquel(II), Cobalto(II), Cromo(III) com os ligantes L-Cisteína (CYS), D-Glucosamina (Gluco-NH₂) e ácido 2-Aminoetilfosfônico (2-AEP). Para melhor compreensão deste trabalho, acredito ser necessária a abordagem de alguns itens gerais.

1.2. Considerações gerais

A química inorgânica atual, tem contribuído muito para um avanço significativo de uma classe de substâncias denominadas compostos de coordenação, que nada mais são do que íons ou átomos metálicos (principalmente metais de transição) ligados a

moléculas ou outros íons, através de ligações covalentes coordenadas ou dativas. ALFRED WERNER e SOPHUS MADSEN JORGENSEN, foram pioneiros no estudo da química de coordenação. Estes cientistas, verificaram que determinadas substâncias, uniam-se a metais como Cobalto(II), Cromo(III), Platina(II) e outros, de tal forma que, ou as valências dos metais estavam erradas ou havia algum tipo novo de ligação entre ambos¹.

WERNER postulou sua teoria, a qual em parte pode ser interpretada como segue:

"Para descrever a química do Cobalto em seus compostos complexos, é necessário considerar não somente o estado de oxidação do metal, mas também o seu número de coordenação".^{2,3}

Uma segunda contribuição importante de WERNER, permitiu a postulação da estrutura geométrica correta de muitos compostos de coordenação, valendo-se do fato de que as ligações dos ligantes tinham posições fixas no espaço, logo não podiam ser tratadas mediante a aplicação dos princípios estruturais. A partir dos postulados de WERNER, tornou-se possível estabelecer diferenças claras entre grupos ionizantes e não ionizantes, o que permitiu desenvolver a teoria da ligação iônica e ligação valente. Mais tarde, SIDWICK ampliou o estudo estabelecendo que os ligantes eram bases de LEWIS, doadoras de elétrons ao íon metálico o qual atua como um ácido de Lewis. Muitas regras e teorias surgiram tentando explicar os processos de formação dos complexos, assim como verificar parâmetros que pudessem determinar a estabilidade destes complexos^{2,4}. Algumas regras e teorias como a do número atômico efetivo (NAE) que prevê o número máximo de coordenação de um metal, quando este aceita suficiente número de elétrons alcançando a configuração eletrônica do gás nobre mais próximo, ou a teoria da ligação por valência, que trata a esterio-

química dos compostos complexos, sob o ponto de vista dos orbitais híbridos, sugerindo a geometria e o comportamento magnético destes complexos. Hoje, estas teorias apresentam uma série de restrições em função do elevado número de exceções existentes. Outras como o princípio da eletroneutralidade prevê a estabilidade dos complexos quando cada átomo possui uma carga elétrica pequena no intervalo -1 a $+1$, ou, a teoria do campo cristalino, desenvolvida por BETHE e VAN VLECK⁵ que considera os ligantes como íons ou moléculas que possuem pelo menos um átomo com um par de elétrons isolados, orientados para o íon metálico, produzindo um campo aproximadamente equivalente ao de um conjunto igual de cargas negativas pontuais. No caso dos metais de transição, este campo altera as energias dos elétrons d , com as trocas de energia desempenhando papel importante sobre as propriedades dos complexos. Ou ainda, podemos citar a teoria dos orbitais moleculares, que procura explicar a formação dos compostos complexos, em função dos orbitais moleculares dos ligantes e metais¹.

Tanto o princípio da eletroneutralidade, como as teorias do campo cristalino e orbitais moleculares perduram até hoje e são consideradas ponto de partida para explicar a formação e estabilidade dos compostos complexos.

1.2.1. Efeito quelato

Um quelato metálico⁷ é meramente um complexo metálico ou composto de coordenação, no qual dois ou mais átomos doadores de um mesmo ligante, coordenam a um íon metálico central. É conhecido também que quelatos metálicos são muito mais estáveis em solução aquosa do que complexos simples do mesmo íon metálico com ligantes monodentados contendo átomos doadores similares. Além de maior estabilidade, os quelatos metálicos quando en

encontram características estruturais e constitucionais adequadas, apresentam propriedades adicionais que não são encontradas em complexos simples com grupos doadores independentes. A formação de quelatos metálicos de alta estabilidade em solução aquosa, tem importantes aplicações em sistemas biológicos que é objetivo de nosso trabalho logo, o uso de ligantes quelatantes com suficiente número de átomos doadores para iniciar a coordenação requerida pelo íon metálico, torna possível encontrar uma estequiometria 1:1 na formação de quelato metálico, o que é uma importante propriedade se a estabilidade do complexo formado puder ser mantida em soluções extremamente diluídas. Para compreendermos melhor o efeito quelato devemos considerar com mais detalhes o significado termodinâmico das constantes de estabilidade⁴. Nesse caso, sabemos que a constante de equilíbrio constitui uma medida da energia livre padrão da reação, logo está afetada a variações de entalpia e de entropia conforme a equação:

$$\Delta G^{\circ} = \Delta H^{\circ} - T\Delta S^{\circ} \quad (1)$$

Observou-se que em vários casos, as diferenças de entalpia entre sistemas quelatos e não quelatos não são suficientes para explicar o efeito quelato logo, a alta estabilidade do quelato metálico com relação ao complexo metálico está evidentemente relacionada com os valores de entropia.

1.3. Ácidos e bases moles e duras

Dentro do campo da química de coordenação, a preferência de determinados íons metálicos por alguns ligantes, pode ser explicada, levando-se em consideração o estudo das

teorias do campo ligante; porém se considerarmos um ion metálico como um ácido de Lewis e um ligante como uma base de Lewis, podemos afirmar que a reação entre essas duas espécies, vai depender muito da força do ácido e/ou da base.

Para podermos conhecer melhor a força destas espécies, vamos considerar os critérios de dureza (HARDNESS) e os critérios de moleza (SOFTNESS) dos ácidos e bases, que embora não possam ser medidos quantitativamente, suas características podem ser descritas qualitativamente, desta forma podemos caracterizar ácidos e bases como abaixo⁶:

Bases moles - os átomos doadores são de baixa eletronegatividade e alta polarização e são facilmente oxidados.

Bases duras - os átomos doadores são de alta eletronegatividade e baixa polarização e são dificilmente oxidados.

Ácidos moles - os átomos aceptores são grandes, têm baixa carga positiva contém pares de eletrons livres (p ou d) em suas camadas de valência, são altamente polarizados e de baixa eletronegatividade.

Ácidos duros - os átomos duros aceptores são pequenos, possuem alta carga positiva e não contém pares de eletrons livres em suas camadas de valência além de possuirem baixa polarização e alta eletronegatividade.

Assim, metais e ligantes podem ser classificados² segundo estas características, colocando-as em grupos chamados a e b, sendo que o grupo a compreende todos os metais e ligantes que apresentam características de ácidos e bases duras e, o grupo b compreendendo todos os metais e ligantes que apresentam características de ácidos e bases moles. É importante observar², a presença de ácidos e bases que funcionam como intermediários.

PEARSON¹, estabeleceu uma correlação que torna simples a averiguação da estabilidade de um complexo pela análise de seu metal e ligante.

"Os ácidos duros preferem unir-se às bases duras, enquanto os ácidos moles, preferem unir-se às bases moles". Exemplos de grupos doadores⁷ que podem ser colocados em ligantes sintéticos ou que aparecem em ligantes naturais são mostrados na figura 1. Esta é uma lista parcial envolvendo somente os grupos doadores mais comuns.

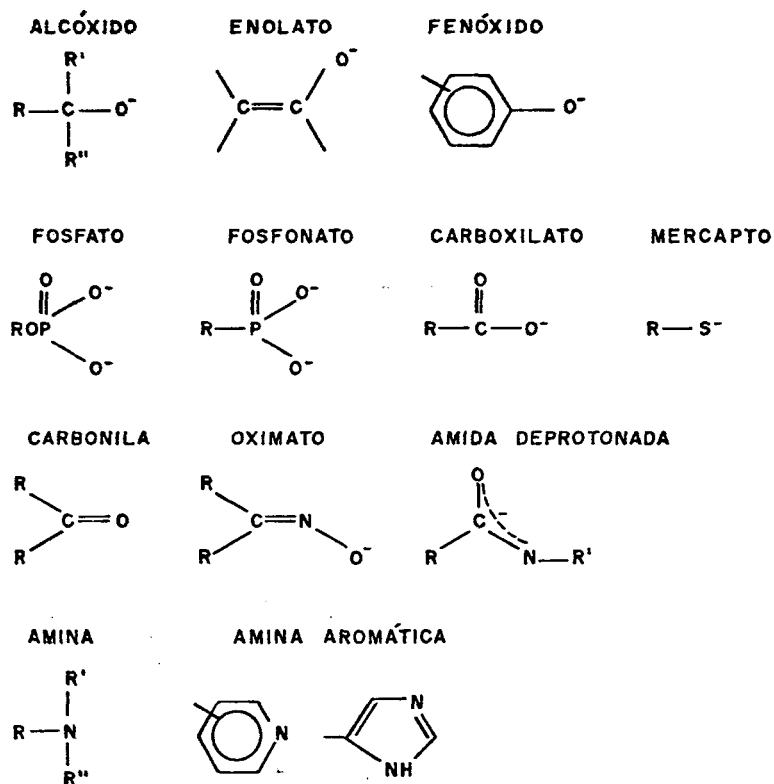
Para os doadores com átomos de oxigênio, por exemplo, ligantes análogos nos quais átomos de enxofre substituem um ou mais oxigênios, são também possíveis, com a maior parte dos ligantes podendo ser avaliados.

Alguns grupos doadores naturais e essenciais do ponto de vista fisiológico, constituem as proteínas. A cisteína é uma delas. Dentro da classificação de ácidos e bases moles e duras, verifica-se que os ions metálicos da classe intermediária, reúnem as melhores condições para interagir com estes grupos doadores.

Em geral, os sítios de coordenação destes grupos, são o oxigênio e o nitrogênio. Para o oxigênio, os grupos carboxilatos são os mais importantes e para o nitrogênio, os grupos mais importantes são os imidazólicos.

Os grupos hidroxila da Serina e Treonina, que participam das ligações carboxílicas para a formação de peptídeos, apresentam-se como grupos ligantes em potencial para os aceptores tipo a e para os ions da classe intermediária. Os amino grupos imidazólicos, possuem um pKa relativamente alto e aparentemente interagem em solução aquosa, somente com ions da classe b, e principalmente ions da classe intermediária.

DOADORES MONODENTADOS (em ordem decrescente de Dureza)



COMBINAÇÕES BIDENTADAS (em ordem decrescente de Dureza)

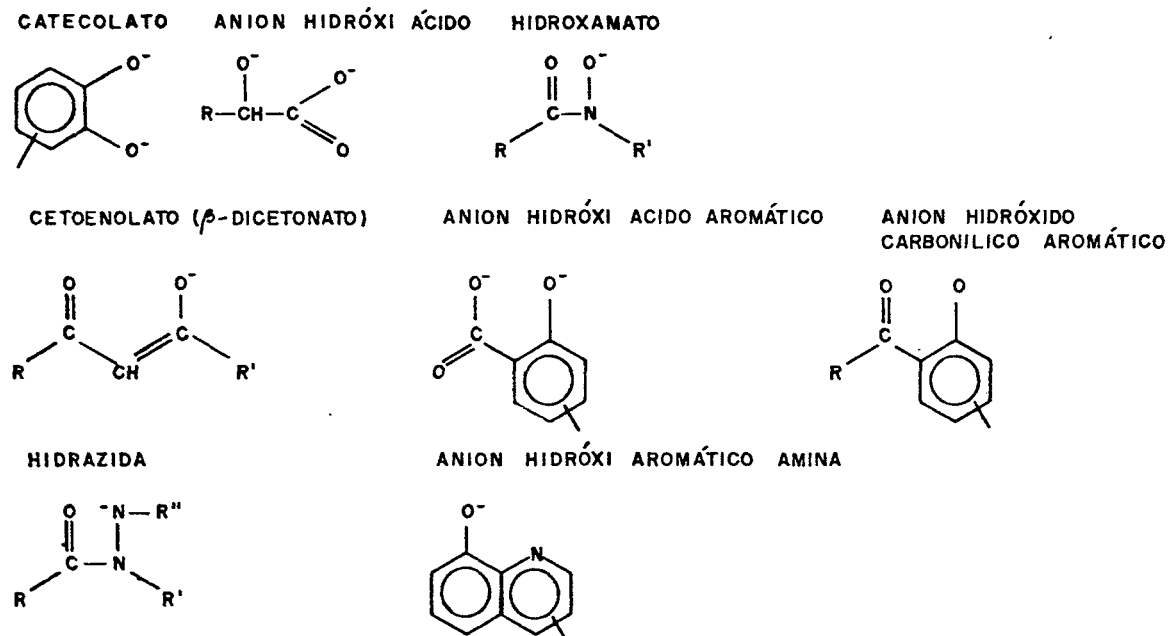


FIGURA 1. Tipos de grupos doadores em ligantes naturais e sintéticos.

Formação de complexos via ligantes com grupos Tio, não são exatamente limitados a ions metálicos da classe b, podemos verificar por exemplo que Zn(II) foram complexos bem estáveis com os grupos que contém o C-SH.

1.4. Estabilidade dos compostos de coordenação

1.4.1. Considerações gerais

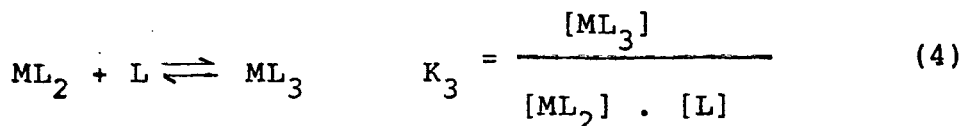
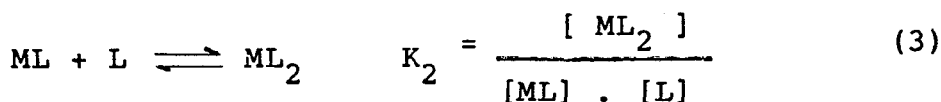
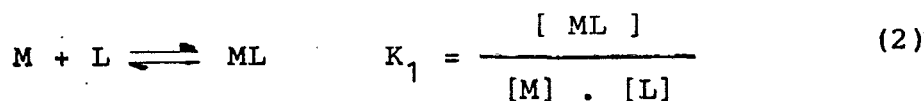
A química de coordenação, esteve durante muito tempo a mercê dos cientistas para estudos, principalmente no que diz respeito à estereoquímica.

Somente a partir deste século, é que tivemos um impulso muito grande na determinação quantitativa da estabilidade dos compostos de coordenação.

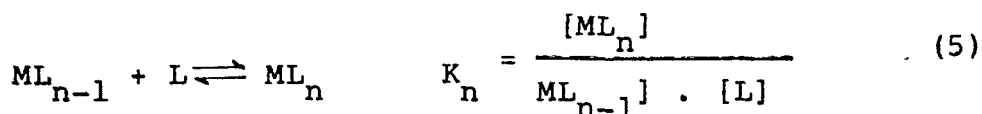
Um dos pioneiros nesta área, foi J. BJERRUM⁸ que em 1941 publicou um trabalho a respeito da formação de aminas metálicas em solução, verificando então que a formação de um complexo em solução ocorre em etapas sucessivas mediante um processo de fixação dos ligantes sobre o metal. A partir deste trabalho, o desenvolvimento de técnicas que permitisse quantificar valores para a estabilidade parcial ou total de um complexo começou a tornar-se extremamente significativa, a tal ponto que nos dias de hoje, tenhamos uma gama muito grande de compostos complexos com suas constantes de estabilidade determinadas. SMITH e MARTELL têm publicado uma notável coleção de constantes de estabilidades dos compostos da coordenação conhecidos. 9-13

1.4.2. Estabilidade dos complexos

Como já foi citado anteriormente, J. BJERRUM em seu trabalho a respeito da formação de aminas metálicas em solução, considerou que quando um ligante neutro \underline{L} complexa com um metal \underline{M} , ocorre uma série de reações sucessivas que podem ser representadas abaixo, com suas respectivas equações de equilíbrio.

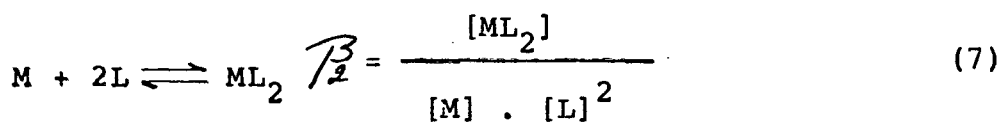
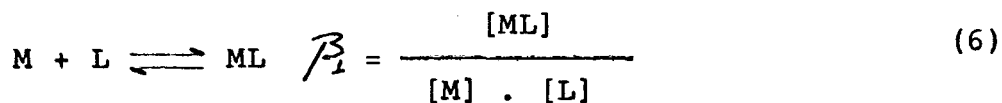


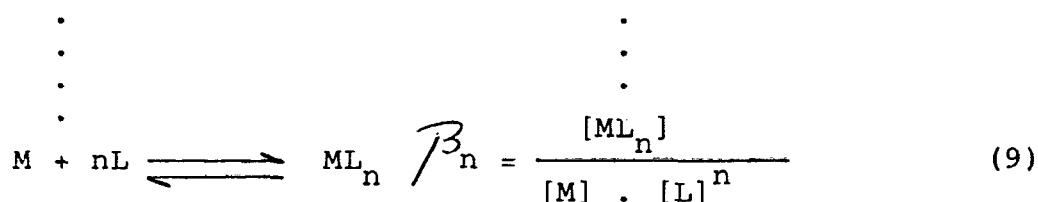
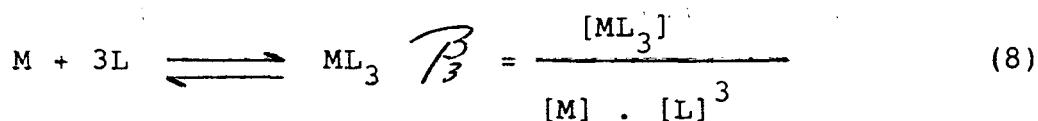
·
·
·
·



onde K_1, K_2, K_3, K_n são as constantes de formação das diferentes etapas da reação.

outra forma de se expressar este tipo de reação é:





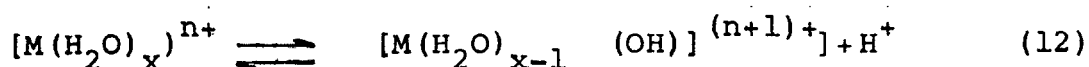
num sistema desse tipo, podemos ter n equilíbrios independentes (n = número máximo de coordenação do metal), e K_i e β_i podem ser relacionados entre si pela expressão:

$$\beta_k = K_1 \cdot K_2 \cdot K_3 \cdots K_k \quad (10)$$

$$\beta_k = \frac{i = k}{\prod_{i=1} K_i} \quad (11)$$

onde K_i denomina-se constantes parciais de formação β_i constantes totais de formação. As constantes de formação, fornecem informações a respeito da concentração dos vários complexos formados por um metal em dadas misturas em equilíbrio.

Considerando a formação do complexo em meio aquoso (característica fundamental de nosso trabalho), devemos lembrar, que a maior parte dos íons metálicos estão hidratados o que implica que a formação do complexo, se dá pela substituição de moléculas de água por moléculas ou ions que constituem os ligantes. Todos os íons aquo, são mais ácidos ou menos ácidos e se dissociam conforme a equação abaixo.



com

$$K_A = \frac{[H^+] [M(H_2O)_{x-1}(OH)]^{(n+1)+}}{[M(H_2O)_x]^{n+}} \quad (13)$$

com a acidez variando muito.

Quando temos um sistema envolvendo um íon metálico e um ligante, podemos em geral determinar a sua constante de formação, determinando experimentalmente alguns parâmetros como: concentração do íon metálico, concentração de um ou mais de seus complexos ou a concentração do ligante livre, com a escolha dependendo do sistema em equilíbrio. As técnicas empregadas para a determinação das constantes de formação através da avaliação da concentração do íon metálico sem complexar são várias, podemos citar a polarografia^{14, 15}, a potenciometria, o uso de resinas de troca iônica¹⁶, medidas de solubilidade¹⁷ e outras. Para medidas da concentração do metal complexado, várias técnicas podem ser usadas, desde as medidas espectrofotométricas¹⁸, até a aplicação de resinas trocadoras de íons ou por medidas de densidade¹⁹ óptica. As medidas relacionadas a concentração do ligante livre, geralmente são realizadas mediante a titulação potenciométrica, técnica esta que será vista com maior atenção em item a posteriori. As técnicas apresentadas acima, permitem encontrar constantes de formação de complexos estáveis. Alguns trabalhos envolvendo determinação de constantes de formação de complexos instáveis, têm sido elaborados.

LEE HINFAT et alii²⁰ desenvolveram uma técnica para encontrar constantes de formação de complexos instáveis, através do estudo cinético da decomposição do dioxalatodiaquocobal-

to (II) $[\text{Co}(\text{C}_2\text{O}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-2}$ com o íon lactato e íon glicina via espectrofotometria.

Metais como Au(I), Au(III) e Cu(I) que difícilmente coordenam com moléculas de água, apresentam suas constantes de estabilidade com vários ligantes, determinadas via potenciometria de oxi-redução, ou outras técnicas que envolvem oxi-redução.

1.4.3. Fatores que influem na estabilidade dos complexos

A estabilidade de um complexo metálico e um quelato metálico, depende de inúmeros fatores⁷, os quais estão relacionados com os efeitos de entalpia e os efeitos de entropia decorrentes da formação dos compostos.

Alguns fatores relacionados com o efeito entalpia, dizem respeito a efeitos do campo ligante, variações do comprimento das ligações com as eletronegatividades dos íons metálicos e átomos doadores do ligante, efeitos relacionados a conformação do ligante não coordenado, repulsões estéricas e eletrostáticas entre grupos doadores ligantes, calores de solvatação do íon metálico e ligante e outras forças coulombicas envolvidas na formação de anéis quelatos. Com relação ao efeito entropia, podemos relacionar alguns fatores como: número de anéis quelatos, tamanho do anel quelato, arranjos dos anéis quelatos, trocas de solvatação sobre a formação dos complexos, variações de entropia em ligantes não coordenados, efeitos resultantes a partir de diferenças na entropia configuracional do ligante livre e coordenado. A estes efeitos, incluiremos a concentração e a natureza do ligante também como fatores que alteram a estabilidade dos compostos complexos.

1.4.3.1. Concentração²

Este fator apresenta grande importância na determinação da estabilidade uma vez que, determinados complexos são estáveis somente no estado sólido, vindo a dissociar-se quando em solução; outros complexos existem em solução somente, na presença de altas concentrações de ligantes.

Em solução aquosa, a água possui tendências coordenantes maiores que os íons ou moléculas originariamente presentes na solução.

1.4.3.2. Natureza do ligante^{2,4}

Quando se fala em natureza do ligante, três importantes fatores devem ser considerados: a força básica do ligante, as propriedades de quelação e os efeitos estéricos.

Com relação à força básica do ligante, podemos dizer que "quando o ligante apresenta propriedades básicas com relação à água, como dissolvente, em geral encontra-se uma correlação entre a força básica (afinidade protônica) do ligante, e, a estabilidade de seus complexos metálicos (atividade catiônica)".

As propriedades de quelação, já foram discutidas anteriormente.

Com relação aos efeitos estéricos, podemos dizer que os mesmos, afetam sobremaneira a estabilidade, em função de grupos volumosos próximos de um átomo doador. A repulsão mútua destes grupos com relação ao átomo doador, provocam um enfraquecimento da ligação metal-ligante.

1.4.4. Determinação das constantes de protonação e constantes de estabilidade via titulação potenciométrica

1.4.4.1. Determinação das constantes de protonação de ligantes

Partindo da dissociação de um ácido fraco,



podemos achar o valor da constante de equilíbrio, através da seguinte equação:

$$K_a = \frac{[\text{H}^+] \cdot [\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad (15)$$

logo a constante de protonação deste ácido, é definida como segue

$$\text{p}K_a = -\log K_a \quad (16)$$

Este é o princípio que rege uma série de algoritmos, que destinam-se a encontrar constantes de protonação em sistemas que envolvem ligantes, dos tipos monodentados ou polidentados.

Algumas equações como a de HENDERSON-HASSELBACH²¹ têm sido utilizados para encontrar constantes de protonação em sistemas com ligantes que possuam um único hidrogênio disponível. Na verdade a equação, é desenvolvida para titulações de ácidos fracos com bases fortes e é representada da seguinte forma:

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \log \frac{X}{C - X} = \text{p}K_a + \log \frac{(\text{base})}{(\text{ácido})} \quad (17)$$

Em se tratando de sistema onde o ligante possui mais de uma constante de protonação, vários algoritmos, têm sido desenvolvidos, porém em função do elevado número de cálculos a serem feitos, muitos destes algoritmos, são na verdade transformados em eficientes programas para uso em computador, embora obedeam sempre a equação (16). Alguns programas como o KONST²², o LEAST²³, o SIMPLEX²⁴, o EQUIL²⁵, o COMICS²⁶ e outros têm sido usados com mais freqüência, e a partir deles muitos ligantes tiveram suas constantes de protonação encontradas.

Em nosso trabalho, utilizamos o algoritmo pKas²⁷, inicialmente adaptado para um computador IBM 4341 (UFSC) e após para um computador COBRA 480 (FURB). Este algoritmo permite encontrar com precisão n constantes de protonação em um determinado ligante. O algoritmo pKas utiliza o método iterativo de Newton Raphson²⁸ e consiste na obtenção de inúmeros parâmetros do experimento, uma vez ajustados nos arquivos do programa, permitem um ajuste através de refinamentos dos pontos experimentais de pH com relação aos pontos teóricos, até encontrar um mínimo.

1.4.4.2. Determinação das constantes de estabilidade de complexos via potenciometria

O uso do $-\log[H^+]$ para ajudar na determinação das constantes de estabilidade dos complexos, foi sugerido inicialmente por BJERRUM⁸ e consiste na titulação potenciométrica, de uma solução padrão do metal em forma aquo ou unidos a ligantes fracos com uma solução do ligante de concentração conhecida. A técnica consistia em obter valores de pH a cada adição do ligante e com estes dados calcular a função de formação \bar{n} como o número médio de ligantes A unidos ao metal M. Desta forma, consi-

derando o seguinte sistema:



$$\bar{n} = \frac{\text{complexo}}{\text{íon metálico total}}$$

que tratado matematicamente, sugere a seguinte equação:

$$\bar{n} = \frac{CA - [A] - [AH^+] - [AH_2^{2+}]}{CM} \quad (19)$$

onde CA = concentração total do ligante

CM = concentração total do metal

[A] = concentração total do ligante livre.

Quando se conhece as constantes de protonação ou consegue-se medir experimentalmente [A], [AH⁺] e [AH₂²⁺] pode-se calcular \bar{n} a partir do pH da solução no equilíbrio. Com este raciocínio, obtêm-se \bar{n} equações lineares que contêm as constantes desconhecidas $K_1, K_2, K_3, \dots, K_n$ que podem ser resolvidas por determinantes ou por métodos de aproximações sucessivas, até chegar ao valor mais exato das constantes.

SCHWARZENBACH²⁹ desenvolveu um algoritmo que também permite encontrar com precisão, constantes de estabilidade de complexos metálicos. Outros algoritmos como o SCOGS³⁰, o MINIQUAD³¹, o MINIQUAD 75³², o F.I.C.S.³³ o SUPERQUAD³⁴, o KONST²² e outros, têm sido usados com sucesso na determinação das constantes de estabilidade de complexos.

Em nosso trabalho, utilizamos o algoritmo BEST³⁵, inicialmente adaptado para um computador IBM 4341(UFSC) e após para um computador COBRA 480 (FURB). O algoritmo BEST, realiza a determinação por Iterative nonlinear least-squares fits das respectivas curvas de equilíbrio potenciométrico, representadas pela seguinte equação:

$$K \frac{[M_n^x H_n^z L_n^{x+z-b}]}{[M_n^x H_{n-1}^z L_n^{x+z-b}] [H^+]^b} = \frac{[M_n^x H_n^z L_n^{x+z-b}]}{[M_n^x H_{n-1}^z L_n^{x+z-b}] [H^+]^b} \quad (20)$$

Este algoritmo, consiste em montar uma matriz, contendo todas as possíveis espécies, hidrolizadas ou não, com seus respectivos $\log \beta$, e através de uma série de dados experimentais e chu-tes iniciais, iniciar um refinamento dos $\log \beta$ das espécies em estudo, até a obtenção de um valor mínimo de erro, o que permite ter $\log \beta$ exatos.

1.5. Aspectos químicos e bioinorgânicos dos metais e seus complexos

1.5.1. Considerações gerais

Neste item, abordaremos alguns aspectos, referentes a química inorgânica e bioinorgânica dos metais envolvidos neste trabalho.

1.5.2. Química do zinco

Devido a configuração eletrônica, tipo d^{10} , não é possível esperar do zinco, que existam efeitos de estabilização pela ação do campo ligante; logo a estereoquímica é determinada unicamente por fatores de tamanho, interações eletrostáticas e por forças das ligações covalentes⁴.

A estabilidade da distribuição eletrônica interna d^{10} é tão elevada, que não se conhece estados de oxidação superiores a +2, e as geometrias apresentadas por este elemento, são em geral a tetraédrica, devido principalmente aos problemas estéricos, e a geometria octaédrica, além do que alguns compos-

tos de zinco com geometria bipirâmide trigonal e pirâmide quadrada tenham sido sintetizados, embora sejam muito raros³⁶.

A maior parte dos complexos de zinco conhecidos, apresentam coordenação 4 com geometria tetraédrica. No organismo animal, o zinco apresenta uma grande importância, principalmente com relação às enzimas que são catalizadoras que controlam a síntese e a degradação de moléculas biologicamente importantes². Na verdade, as enzimas apresentam uma estrutura constituída por grupos protéicos e um pequeno grupo ativo que pode ser um íon metálico simples ou complexado. Nesse grupo, o zinco está coordenado tetraedricamente a dois átomos de nitrogênio e a um átomo de oxigênio provenientes de três aminoácidos da cadeia proteínica. A quarta posição de coordenação está disponível para aceitar um par eletrônico de um átomo doador no substrato, que terá que desdobrar-se ou decompor-se. Atualmente, conhece-se pelo menos uns 20 tipos de enzimas que coordenam o zinco, algumas delas são de grande importância como : A anidrasa carbônica² que está presente nos glóbulos vermelhos do sangue e cataliza a desidratação do íon bicarbonato e a hidratação do CO₂. A carboxipeptidasa que localiza-se no pâncreas dos mamíferos e cataliza a hidrólise do peptídeo unido ao final carboxílico da cadeia peptídica. O zinco possui ainda atuação biológica, no estudo de modelos envolvendo sistemas porfirínicos, como a ftalocianina ou a tetrafenilporfirina de zinco (Zn-TFP) que atua como pigmento fotossintético.

1.5.3. Química do Níquel

A forma mais comum do níquel é no estado de oxi-

dação +2, com configuração d^8 . Esta configuração, proporciona à maior parte dos complexos formados, uma geometria quadrado planar, já que a disposição dos ligantes em um plano, dá lugar a que um só dos orbitais $d(dx^2-y^2)$ possua uma energia muito grande, e os oito elétrons ocupem os outros quatro orbitais d , deixando aquele orbital fortemente antiligante³⁶. Ao contrário dos complexos de níquel tetraédricos que são paramagnéticos, os complexos de níquel quadrado planares são todos diamagnéticos. Embora a coordenação 4 seja a mais comum, conhece-se complexos com coordenação 6 e 5 com geometrias octaédricas e bipiramidal trigonal respectivamente³⁶.

Em termos biológicos, o níquel é um microelemento de grande importância, sendo encontrado em sistemas enzimáticos e a sua falta, tem sido relacionada ao mal funcionamento do fígado². Muitos modelos envolvendo o Ni^{+2} e sistemas porfirínicos, têm sido estudados⁴.

1.5.4. Química do Cálcio

Pouco se sabe a respeito de substâncias em que o cálcio não esteja na forma bivalente. Em geral seus complexos são fracos e possuem uma afinidade maior pelo oxigênio e menor pelo nitrogênio³⁶.

Em termos biológicos, o cálcio³⁷ é encontrado no organismo, em quantidade maior do que outros cátions. A maior parte é encontrada nos ossos e dentes e uma pequena quantidade encontra-se nos líquidos corporais e está, em parte, ionizada. O cálcio ionizado tem grande importância na coagulação do sangue, na função do coração, dos músculos e nervos e na permeabilização das membranas.

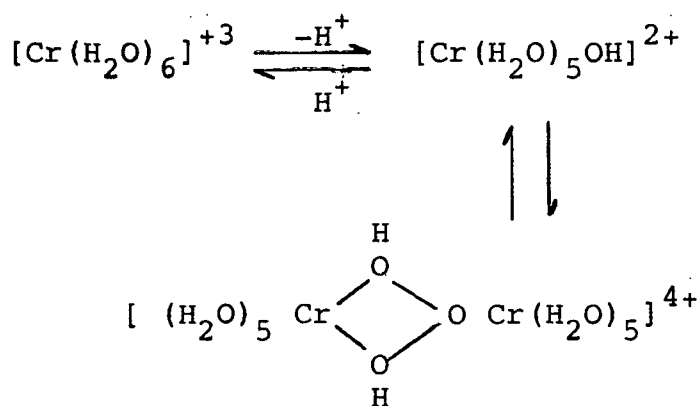
O cálcio também é encontrado nas estruturas das enzimas da mesma forma que níquel e zinco.

1.5.5. Química do cromo

O cromo em geral, apresenta-se nas valências 2,3 e 6, embora conheça-se o cromo com valência +1.

O estado mais estável e importante é o Cr(III) com configuração d^3 , e geometria octaédrica. Isto porque seus complexos possuem um elétron em cada um dos níveis t_{2g} , o que lhe confere uma certa estabilidade do tipo característica dos níveis semi-completos².

Uma característica interessante do Cromo(III) é a sua relativa inércia cinética em solução aquosa. O íon tem caráter ácido e os hidroxíons condensam-se formando espécies com grupos hidróxos como:



os complexos mais numerosos são os que envolvem grupos amins.

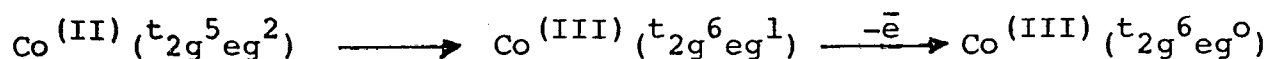
O Cromo tem uma participação importante nos processos biológicos, atuando como um fator³⁸ de tolerância dos açúcares, relacionando-se com a insulina em seu papel biológico e em consequência com o metabolismo do açúcar e com a diabetes.

Outros trabalhos, envolvendo ligantes biologicamente ativos e Cromo(III) têm sido desenvolvidos, embora suas aplicações ainda não estejam bem definidas³⁸.

1.5.6. Química do Cobalto

Conhece-se basicamente, valências +1, +2 e +3 para o cobalto. A valência +1 é extremamente rara, sendo conhecidos pouquíssimos compostos. A valência +2 é mais comum, é a mais estável para íons simples, quando não está coordenado a nada que não seja água; já os complexos são relativamente poucos e alguns são instáveis, apresentando-se geralmente com geometrias tetraédricas e octaédricas. A valência +3 forma numerosos complexos, sempre com coordenação 6 e geometria octaédrica. Em geral, seus complexos são mais estáveis em meio alcalino do que em meio ácido.

Sendo d^7 , o Co(II) forma complexos com geometria octaédrica com ligantes Spin alto, tendendo a serem instáveis com respeito a oxidação, se os ligantes são Spin baixo. A EECC tem grande importância, quando se fala da estabilidade de estados de oxidação em função da instabilidade do íon Co(II) frente a ligantes Spin baixo pois, como sabemos, os complexos desta natureza não encontram-se particularmente estabilizados pela EECC o que nos permite dizer que a oxidação do Co(II) a Co(III), conduz a troca de uma situação do Spin alto à Spin baixo, que hipoteticamente pode ser representado através das seguintes configurações².



Pode-se afirmar que nestas configurações, a oxidação ocorre em duas etapas a primeira é o rearranjo dos elétrons para a formação do estado de Spin e a segunda, a eliminação do elétron para formar o Co(III).

O cobalto, tem merecido muitos estudos a respeito de seu comportamento biológico, uma vez que fazem parte de inúmeras moléculas do organismo. A função biológica mais conhecida do cobalto é a sua participação íntima nas coenzimas relacionadas com a vitamina B₁₂. A vitamina B₁₂ ou cobalamina como é conhecida, constitui-se de um anel porfirínico modificado que contém quatro sitios de coordenação com um íon Co(III), a quinta e sexta posição de coordenação encontram-se ocupadas por um átomo de nitrogênio proveniente de um grupo imidazol e uma molécula de água. As cobalaminas, podem reduzir-se em solução neutra ou alcalina formando espécies Co(II) e Co(I) denominadas B₁₂^r e B₁₂^s, respectivamente, com cada espécie, exercendo papel importante em transformações metabólicas.

1.6. Características dos ligantes

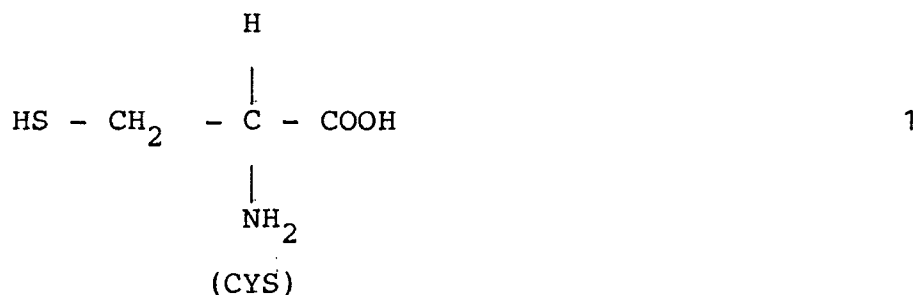
1.6.1. Considerações gerais

Neste item iremos nos ater somente aos ligantes usados neste experimento, verificando algumas características que possam facilitar o estudo dos complexos metálicos, do qual eles participam.

1.6.2. L - Cisteína

A estrutura da cisteína está representada na página seguinte 1. Além dos grupos amino e ácido, a cisteína pos

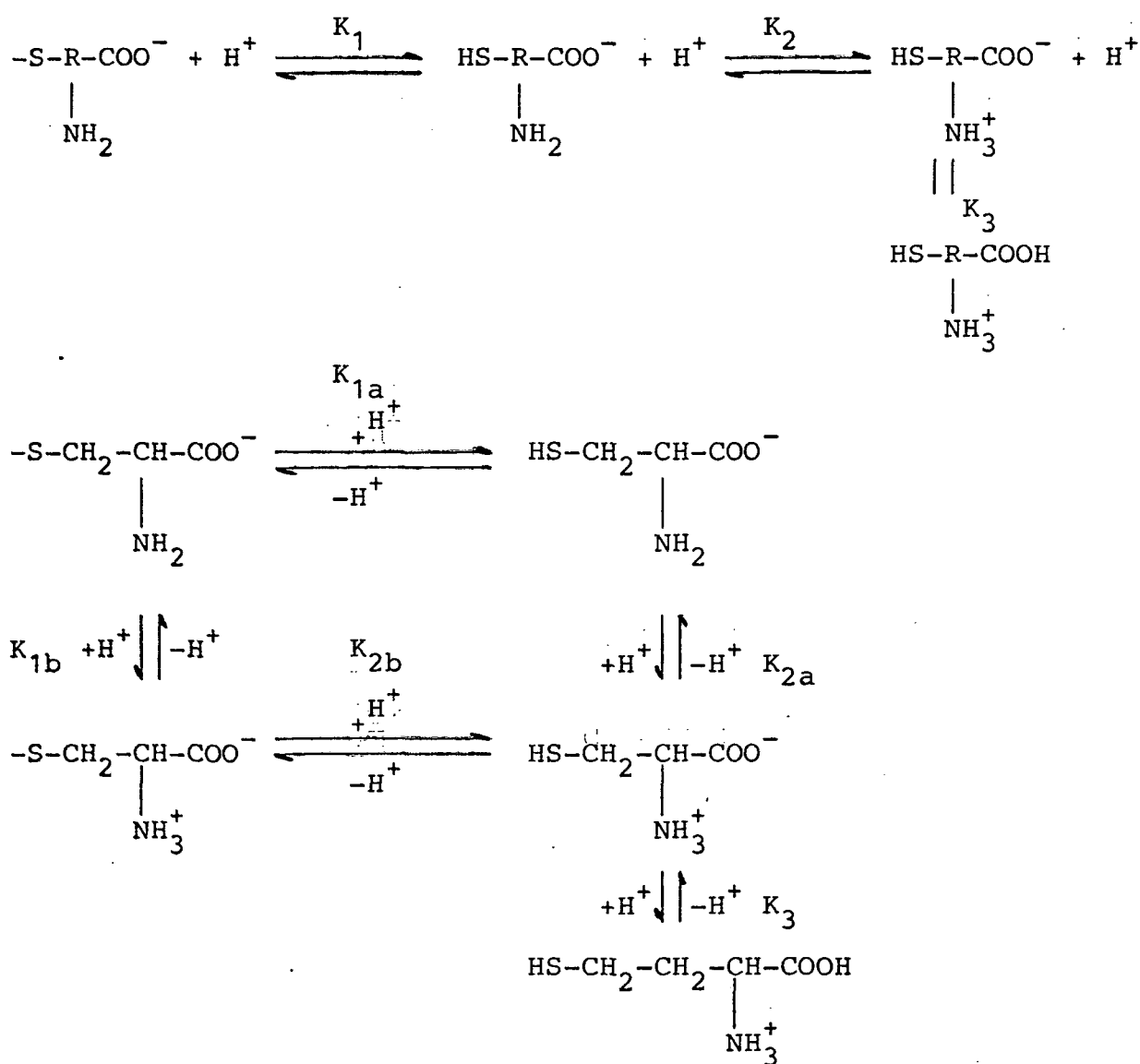
sui um grupo Tio (-SH). Esses grupos permitem que a cisteína co ordene com vários tipos de metais³⁹.



Do ponto de vista biológico, a cisteína apresenta grande importância, pois trata-se de um aminoácido natural, cujas funções nas proteínas é produzir grupos -SH livres e disulfetos, enquanto os grupos amino e carboxílico estão envolvidos na formação de ligações peptídicas.

Desde que a cisteína na sua forma livre ou combinada, constitui um importante fator na bioquímica de organismos vivos, tornou-se importante para o entendimento de seu funcionamento em sistemas biológicos, o estudo da determinação e correta interpretação dos dados termodinâmicos, associados à ionização de seus protons. Este trabalho, preocupou-se com a determinação de constantes de ionização e constantes de estabilidade deste ligante com íons metálicos. A ionização da L-cisteína é polêmica. Muitos trabalhos foram desenvolvidos, e muitas dúvidas ainda permanecem. Sabemos que o grupo carboxílico (-COOH) da cisteína, ioniza a baixos valores de pH e que, os grupos amino (-NH₂) e Tio (-SH) ionizam a valores de pH mais altos, porém existem dúvidas quanto quem ioniza primeiro, se o grupo -NH₂ ou o grupo -SH. Alguns autores³⁹ sugerem que o segundo próton a ionizar é o do caminho oposto, onde o grupo -SH ioniza primeiro do que o grupo -NH₂. Mais recentemente,⁴⁰⁻⁴⁵,

emprego de várias técnicas tem proporcionado a verificação de que estes dois prótons, ionizam simultaneamente nas duas faixas de pH, em grande parte devido a semelhança da força ácida destes dois grupos. O esquema 1,⁴⁶ mostra a protonação total da cisteína, onde K_1 , K_2 e K_3 representam as constantes de protonação macroscópicas, sendo H_3RS , H_2RS e HRS as espécies protonadas e completamente deprotonadas da cisteína. As constantes K_{1a} , K_{1b} , K_{2a} e K_{2b} representam as constantes de protonação microscópicas da cisteína.

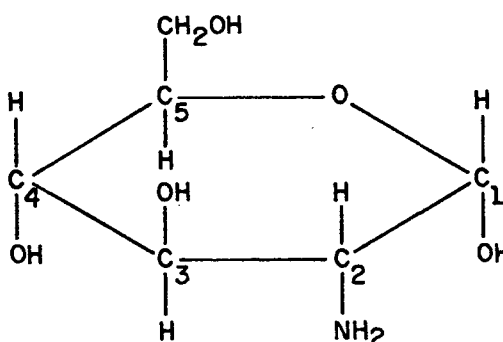


Esquema 1 - Espécies macroscópicas e microscópicas protonadas e não protonadas da cisteína.

Os valores das constantes de ionização da cisteína, serão discutidos a posteriori.

1.6.3. D - Glucosamina

A D-Glucosamina é um derivado da glicose, que contém um grupo amina; em geral na posição equatorial unido ao carbono 2 do anel piranose 2.



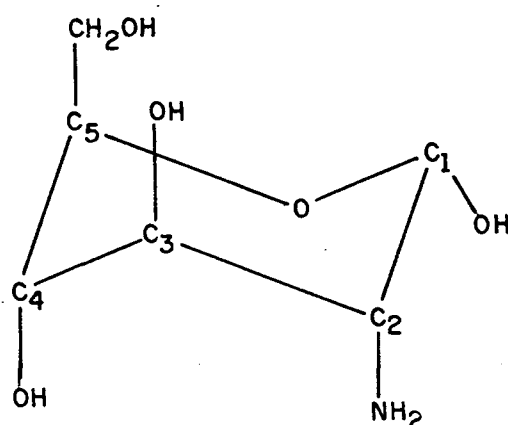
2

Encontrado, principalmente em carapaças de moluscos e crustáceos, a D-Glucosamina, é um aminoaçúcar, muito eficiente como ligante na formação de quelatos estáveis com íons metálicos. Em geral, a formação de complexos, se dá através de seus grupos amino e hidroxila.

No organismo humano, estudos têm sido realizados no sentido de verificar a capacidade deste aminoaçúcar como um poderoso anticoagulante do sangue⁴⁷. Alguns de seus derivados⁴⁸, como a N-metil-D-Glucosamina e a N-metil-L-glucosamina têm sido estudados, em função de suas propriedades fisiológicas e químicas, sendo a N-metil-L-glucosamina, um constituinte parcial de um antibiótico, a streptomina. De maneira geral, podemos dizer que pouquíssimos estudos têm sido realizados a res

peito dos aminoaçúcares com metais, mesmo assim, podemos citar alguns estudos relativos a modelos biologicamente importantes, envolvendo a formação de sistemas com bases⁴⁹ de Schiff's ou o estudo de sistemas metal-quelato para uso clínico⁴⁵ ou ainda na formação de catalizadores quirais⁵⁰ homogêneos.

Estudos⁴⁸ têm sido realizados, com relação a constante de ionização de aminoaçúcares e sua conformação. Quando o grupo amino está numa posição equatorial no C₂ do anel piranose, verificou-se que o valor da constante de ionização é menor do que quando o grupo amino está numa posição axial como mostra a estrutura 3.



3

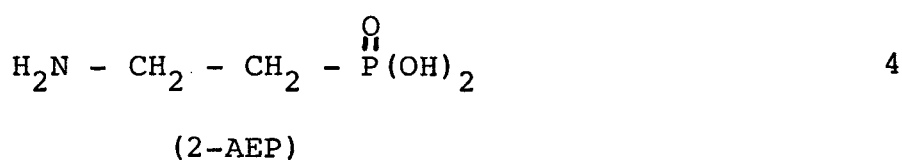
Isto deve ocorrer, devido ao fato de que na posição axial, temos uma possível ligação de hidrogênio, entre os grupos C₄-OH e C₂-NH₂ que suprimem a saída do H⁺, a partir do protonado amíno no grupo.

1.6.4. Ácido 2 - Aminoetilfosfônico

Ácidos β Aminofosfônicos e seus derivados, são estruturalmente análogos a ácidos β aminocarboxílicos, no qual o grupo carboxila foi trocado por um grupo ácido fosfônico ;

(-PO(OH)₂).

O ácido 2 - aminoetilfosfônico (2-AEP) é de importância óbvia, pois o 2-AEP e seus derivados N-metil são os únicos compostos que apresentam a ligação C-P encontradas em seres vivos⁵². Estes compostos são requeridos para o crescimento de microorganismos⁵². A estrutura do 2-AEP é mostrada abaixo 4.



Derivados do ácido fosfórico, são de grande importância em processos biológicos, e considerável pesquisa tem sido feita para entender a origem, natureza e transformações metabólicas destes compostos^{53, 54} e o ácido 2-aminoetilfosfônico, é o primeiro membro de uma nova classe de substâncias bioquimicamente ativa e de ocorrência natural, contendo ligações carbono fósforo diretas. Encontra-se⁵² o ácido 2-aminoetilfosfônico livre e como maior constituinte de fosfolídeos de ciliados, celenterados, moluscos e fitoplanctons marinhos. Alguns trabalhos sobre complexos desta substância com metais, têm sido reportados^{53,54,55} enquanto estudos de equilíbrio envolvendo ácidos aminocarboxílicos têm sido extensivamente realizados, isso não ocorre com ácidos β aminofosfônico. Devido a sua importância, estudos dos equilíbrios envolvendo essa classe de compostos precisam ser realizados afim de que se possa determinar as espécies complexantes.

CAPÍTULO II

2. PARTE EXPERIMENTAL2.1. Materiais

L-cisteína hidrocloreídrica, grau reagente foi obtida junto a VETEC Química Fina Ltda. O ácido 2-aminoetilfosfônico, grau reagente foi obtido junto a Sigma Chemical Company, a D-Glucosamina hidrocloreídrica foi sintetizada segundo método de Purchase e Braun⁵¹, e Nitrato de potássio, ácido clorídrico, nitrato de zinco, nitrato de cobalto, nitrato de níquel, nitrato de cromo, nitrato de cálcio, foram obtidos junto a Merck SA, hidróxido de potássio livre de CO₂ foi obtido junto a J.T. Baker Chemical Company.

2.2. Síntese da D-glucosamina hidrocloreídrica

A técnica proposta por Purchase e Braun⁵⁶, consiste em atacar carapaças de crustáceos com ácido clorídrico, 6N, até a completa remoção do carbonato de cálcio e obtenção da quitina. Após ataca-se a quitina com ácido clorídrico, aquecendo-se a solução por 2,5 horas sob contínua agitação, adiciona-se carvão ativo para promover uma descoloração, filtra-se, concentra-se a solução em pressão reduzida a 50^o, lavando-se em seguida os cristais formados com álcool etílico 95%. Os cristais resultantes apresentam uma cor branca. Neste trabalho, foram utilizadas cascas de siri, encontradas na região, obtendo-se cristais de D-Glucosamina hidrocloreídrica com grau de pureza igual a 98%.

A caracterização da D-Glucosamina hidrocloreídri-

ca foi feita, pela obtenção de um espectro na região do infravermelho (figura 2) e pela determinação de seu ponto de fusão, cujo valor encontrado foi 190°C , o que está de acordo com a literatura⁵⁶.

2.3. Determinação do equilíbrio potenciométrico

A solução padrão de Zn(II), tendo uma concentração de $4,75 \times 10^{-3}\text{M}$, foi preparada a partir do nitrato de Zn(II) hexahidratado ($\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), sendo padronizada por titulação direta com ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) usando eriocromoblack como indicador⁵⁷. A solução padrão de Co(II), tendo uma concentração de $4,70 \times 10^{-3}\text{M}$, foi preparada a partir do nitrato de cobalto(II) hexahidratado ($\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), sendo padronizada por titulação direta com sal bisódico de EDTA usando murexida como indicador⁵⁷. A solução de Ni(II), tendo uma concentração de $4,80 \times 10^{-3}\text{M}$, foi preparada a partir do nitrato de Ni(II) hexahidratado ($\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), sendo padronizada por titulação direta com sal bisódico de EDTA usando também murexida como indicador⁵⁷. A solução padrão de cromo(III), de concentração $4,94 \times 10^{-3}\text{M}$, foi preparada a partir do nitrato de cromo(III) nonahidratado ($\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$), sendo padronizada mediante o uso da técnica de espectrofotometria de absorção atômica. A solução padrão de Ca(II), tendo uma concentração aproximadamente $5,00 \times 10^{-3}\text{M}$ foi preparada a partir do nitrato de Ca(II) tetra hidratado ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), sendo padronizada por titulação direta com sal bisódico de EDTA, usando murexida como indicador⁵⁷.

As amostras de ligantes e metais, foram diluídas com 50ml de água destilada e previamente fervida, numa célula

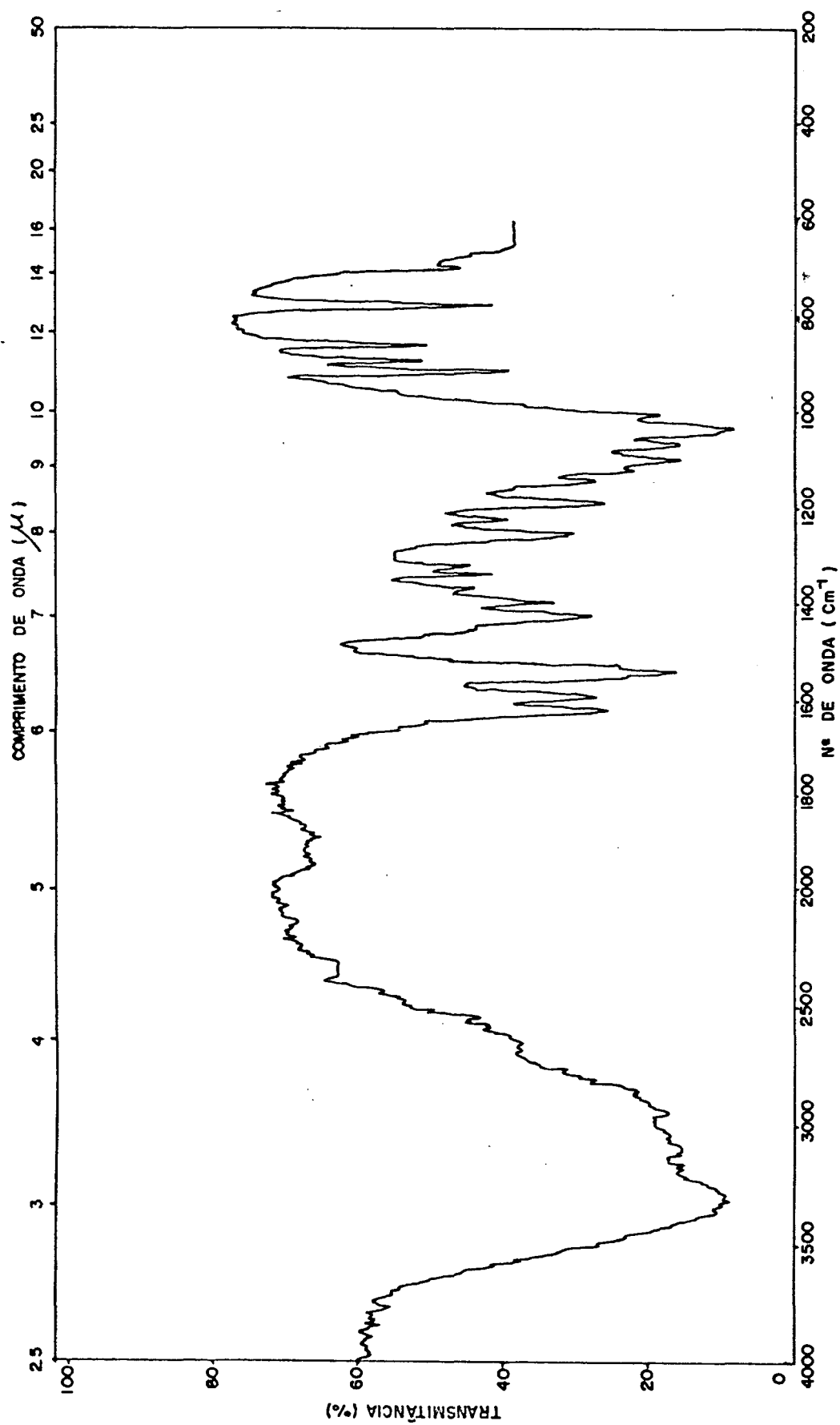


Figura 2 - Espectro infravermelho da D-Glucosamina.

de medição para titulação potenciométrica, selada e devidamente termostatizada ($25,00 \pm 0,03^\circ\text{C}$), por um banho termostático modelo U1 da MLW-Mechanic Prüfgeräte Medingen.

A célula estava equipada com um eletrodo indicador de vidro da Analion e um eletrodo referência calomelano, também da Analion; entrada e saída de gás nitrogênio, gás este obtido junto a White Martins S.A. e purificado com uma solução de Pirogalol e KOH numa concentração aproximada de $0,1\text{M}$, e ainda numa microbureta graduada, da Metrohn. Todas as medidas realizadas, tiveram a sua força iônica ajustada para $0,100\text{M}$ com KNO_3 . O hidróxido de potássio, livre de CO_2 foi padronizado com biftalato de potássio padrão, usando fenolftaleína como indicador⁵⁸.

As medidas de pH na forma de $-\log[\text{H}^+]$ foram feitas com um pH-metro Micronal, modelo B-375, devidamente calibrado com ácido clorídrico 10^{-2}M ($\mu = 0,100\text{M}$) e hidróxido de potássio padrão, livre de CO_2 . O ácido clorídrico 10^{-2}M ($\mu = 0,100\text{M}$) foi padronizado com hidróxido de potássio padrão, usando fenolftaleína como indicador.

Medidas potenciométricas, foram feitas com as amostras nas seguintes composições: cada ligante isolado e cada ligante com um metal.

As constantes de ionização dos ligantes foram determinadas pela adição de aproximadamente $0,2$ mmol a 50 ml de água destilada e previamente fervida, junto a célula de medição descrita acima, tendo sua força iônica corrigida para $0,100\text{M}$ com KNO_3 .

As constantes de estabilidade dos ligantes com os metais foram determinadas, usando-se aproximadamente $0,2$ mmol do ligante e aproximadamente $0,2$ mmol; $0,1$ mmol e no caso

de alguns sistemas, 0,05 mmol e 0,025 mmol do metal em estudo, tendo a sua força iônica ajustada para 0,100M com KNO_3 .

As razões molares dos sistemas ligante: metal foram as seguintes:

CYS:Zn; CYS:Co; CYS:Ni; CYS:Cr e CYS:Ca, nas razões molares 1:1 e 2:1 gluco- NH_2 :Zn; Gluco- NH_2 :Co; Gluco- NH_2 :Ni; Gluco- NH_2 :Cr; Gluco- NH_2 :Ca nas razões molares 1:1; 2:1; 3:1 e 4:1, 2-AEP:Zn e 2-AEP:Ni na razão molar 2:1, e 2-AEP:Co; 2-AEP:Cr e 2-AEP:Ca na razão molar 3:1.

CAPÍTULO III

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Constantes de protonação da L-cisteína hidrocloreídrica (CYS), D-Glucosamina hidrocloreídrica (Gluco-NH₂) e ácido 2-amino etilfosfônico (2-AEP)

As constantes de protonação da L-Cisteína (CYS), D-Glucosamina (Gluco-NH₂) e ácido 2-aminoetilfosfônico (2-AEP), definidas pela equação $K_H = [HnL]/[H^+][Hn-1L]$ onde, L é o ligante (CYS, Gluco-NH₂ e 2-AEP), foram determinadas pela medição de $-\log[H^+]$ de soluções aquosas destes ligantes, como uma função de a (número de moles de base adicionada por número de moles do ligante) e, com a ajuda do programa de computador FORTRAN PKAS²⁷. Os valores destas constantes são dados na Tabela I.

Os valores de $\log K$ obtidos para a L-Cisteína (CYS), estão de acordo com os valores encontrados na literatura⁵⁹, e representam as constantes microscópicas do ligante. A Figura 3 mostra a curva de titulação potenciométrica do ligante CYS, com dois pontos de inflexão em aproximadamente $a=1$ e $a=2$. A terceira inflexão não aparece devido a dissociação da água. Os três equilíbrios de protonação são definidos pelas equações 21, 22 e 23, onde L representa o ligante não protonado e H⁺ representa o próton. Os equilíbrios 21 e 22 representam as etapas de protonação dos grupos amino (-NH₂) e Tio (-SH), embora não se saiba exatamente qual dos dois protona primeiro. Já o equilíbrio 23, que representa a introdução do terceiro

Tabela I - Log das constantes de protonação^a para a L-cisteína, D-glucosamina e ácido 2-aminoetilfosfônico ($t = 25,00 \pm 0,03^\circ\text{C}$, $\mu = 0,100\text{M}(\text{KNO}_3)$)

Composto	log K ₁	log K ₂	log K ₃
L-cisteína (CYS)	10,16	8,09	1,79
	10,29 ^b	8,15 ^b	1,88 ^b
D-glucosamina (Gluco-NH ₂)	7,51	-	-
	7,42 ^b		
	7,47 ^c		
Ácido 2-aminoetilfosfônico (2-AEP)	10,79	6,20	-
	10,98 ^b	6,23 ^b	1,1 ^b

^aErros absolutos nos log K são menores que 0,08

^bRef. 59

^cRef. 60

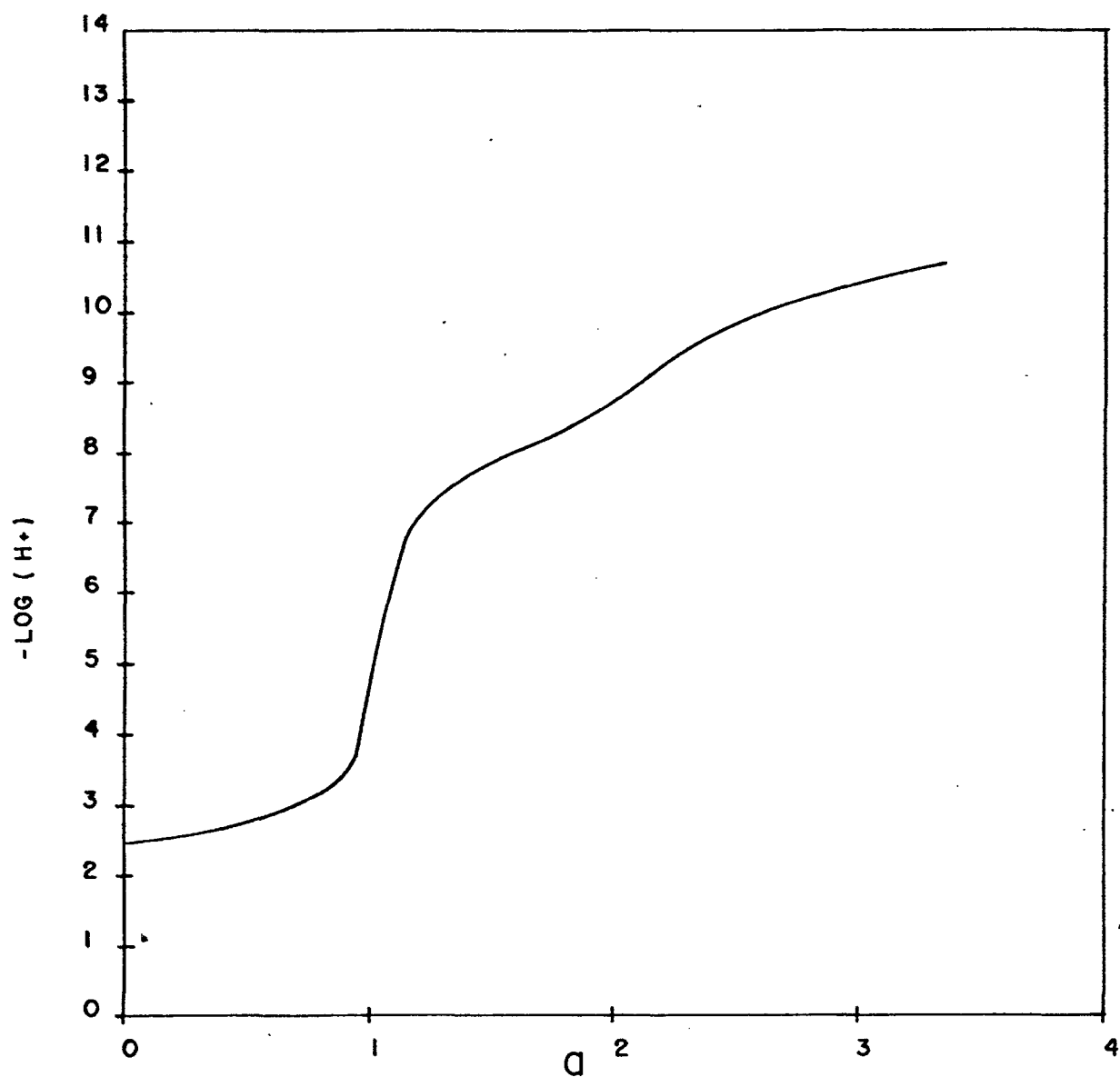
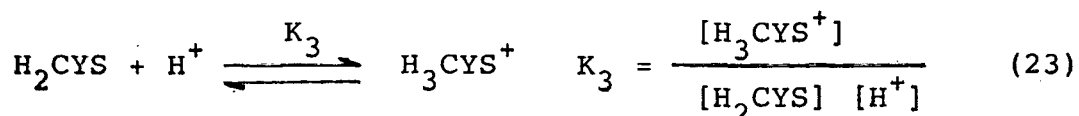
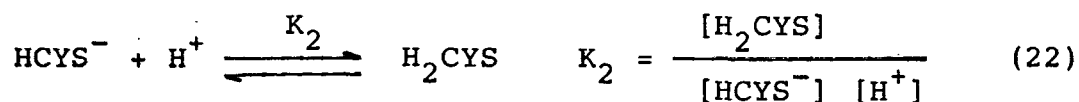
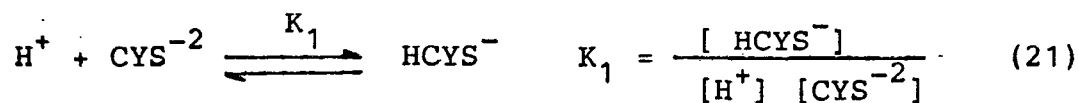


Figura 3 - Curva de equilíbrio potenciométrico da solução $5,00 \times 10^{-3}$ M da L-cisteína (CYS). Condições :
a = moles de base adicionada por mol de CYS,
 $\mu = 0,100$ M (KNO_3), $t = 25,00 \pm 0,03^\circ\text{C}$.



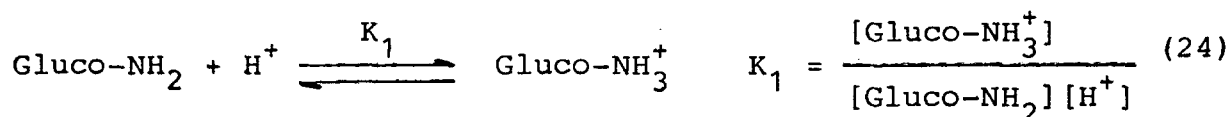
próton no ligante, é associado a protonação do grupo carboxilato ($-\text{COO}^-$). BENESCH⁴³ et ali reportaram que, a protonação dos grupos amino ($-\text{NH}_2$) e Tio ($-\text{SH}$) ocorrem simultaneamente nas duas regiões de pH, que correspondem ao log K, como indicadas no esquema I (pg. 24). São quatro constantes envolvidas nessas duas protonações, K_{1a} , K_{1b} , K_{2a} e K_{2b} . Essas quatro constantes, são conhecidas como microconstantes de protonação da L-cisteína e seus valores são mostrados na Tabela II:

Tabela II - Log das microconstantes de protonação da L-Cisteína^a

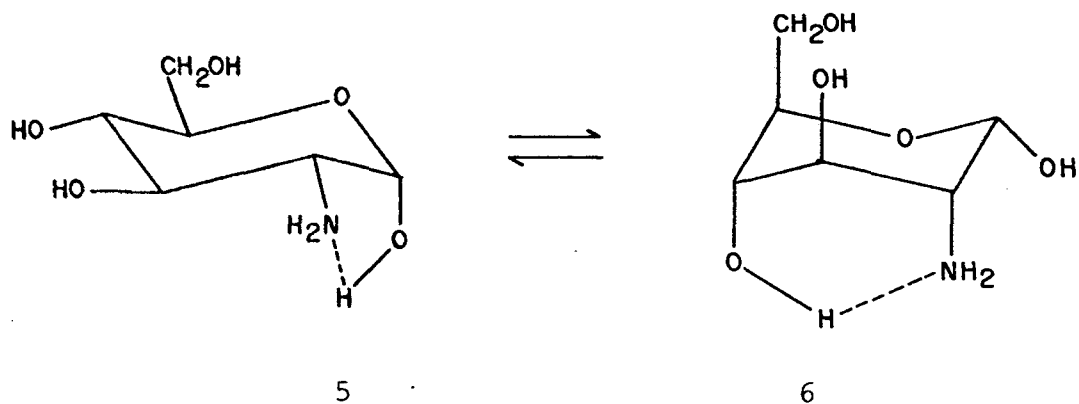
log K_{1a}	8,53
log K_{1b}	8,86
log K_{2a}	10,36
log K_{2b}	10,03

^a Ref. 38

A curva de titulação da D-glucosamina hidrocloreídrica (Gluco-NH₂), exposta na Figura 4, mostra uma inflexão em a=1, indicando o consumo de 1 mol de base por 1 ml de ligante. A protonação ocorre no grupo amino (-NH₂) e o equilíbrio está representado pela equação 24.



o valor 7,51 encontrado para o log K do grupo amino está 2,5 unidades logarítmicas menor do que o valor médio dos log Ks encontrados para as aminas (valor médio do log K ≈ 10). Isso pode ser explicado em função das pontes de hidrogênio envolvendo o grupo amino e as oxidrilas adjacentes, como mostram as estruturas 5 e 6.



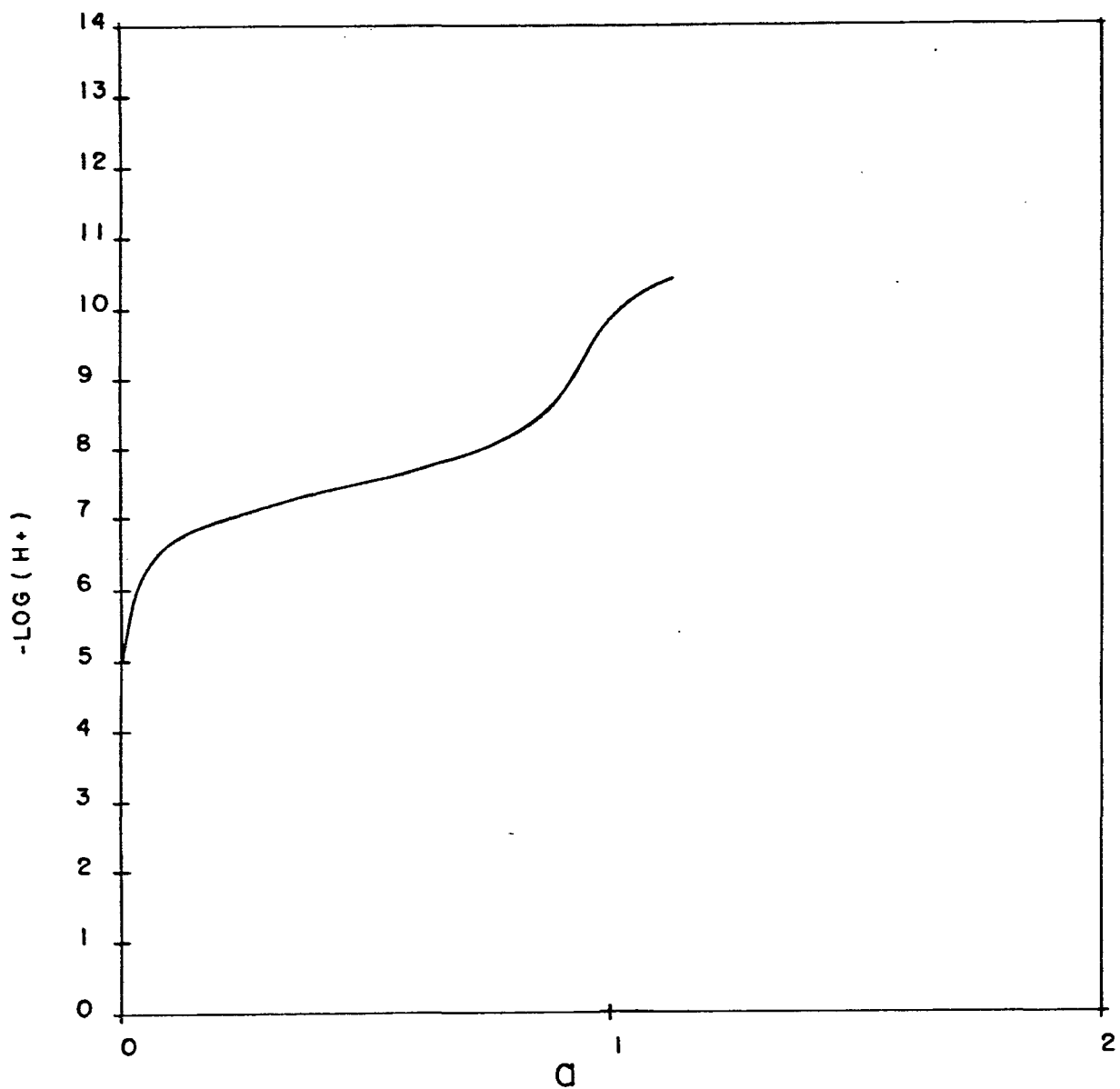
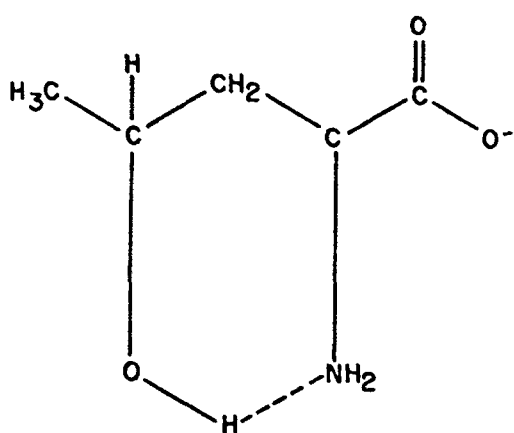
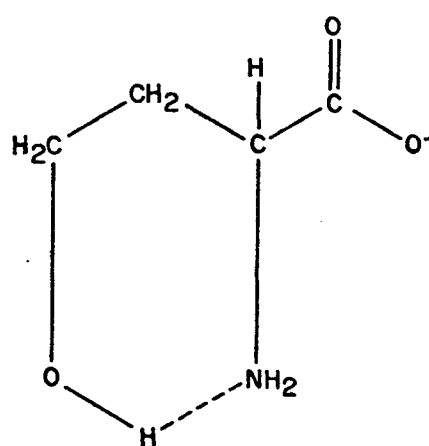


Figura 4 - Curva de equilíbrio potenciométrico da solução $5,00 \times 10^{-3} \text{M}$ da D-glucosamina (Gluco-NH_2). Condições: a = moles de base adicionada por mol de Gluco-NH_2 , $\mu = 0,100 \text{M}(\text{KNO}_3)$, $t = 25,00 \pm 0,03^\circ \text{C}$.

Com o par eletrônico estabilizado pelas pontes de hidrogênio, o nitrogênio do grupo amino protona a um valor de pH mais baixo. Treonina e homoserina possuem log K para o grupo amino, 8,97 e 9,28 respectivamente⁵⁹. Esses aminoácidos possuem uma oxidrila em suas estruturas também adjacentes ao grupo amino, como indicados pelas estruturas 7 e 8. A formação das pontes de hidrogênio resultam numa diminuição dos seus log K de protonação do grupo amino.

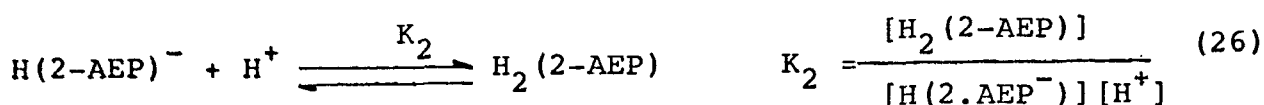
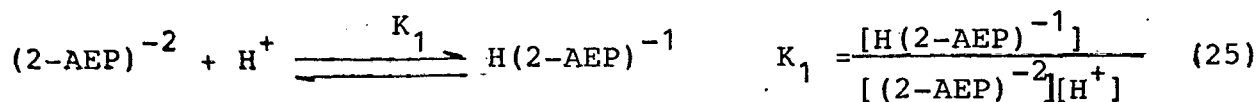


7



8

A curva de titulação do ácido 2-aminoetilfosfônico (2-AEP), (Figura 5) mostra uma inflexão em $\alpha=1$. A segunda inflexão não é nítida devido a dissociação da água. Os valores de log K determinados são mostrados na Tabela I (pág. 34), e os equilíbrios são definidos pelas equações 25 e 26.



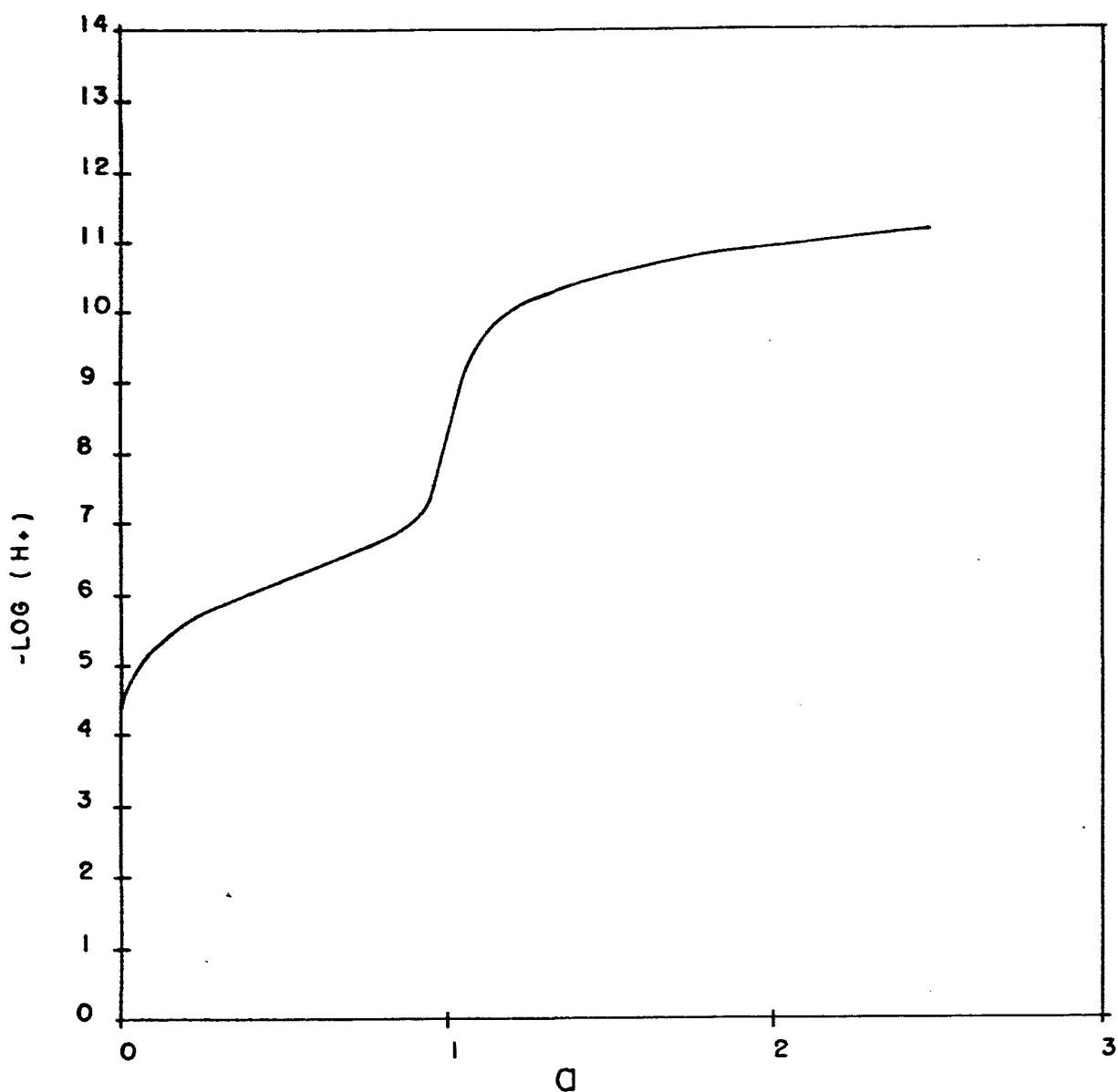
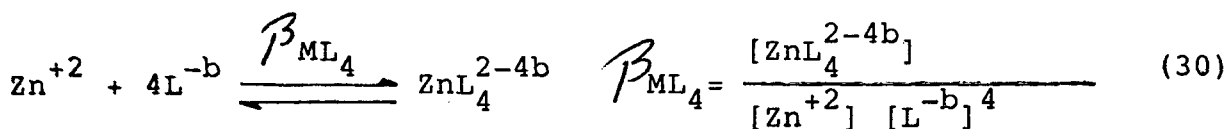
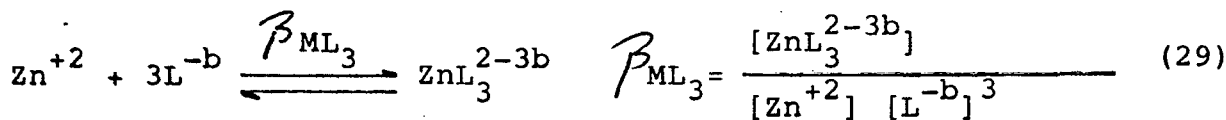
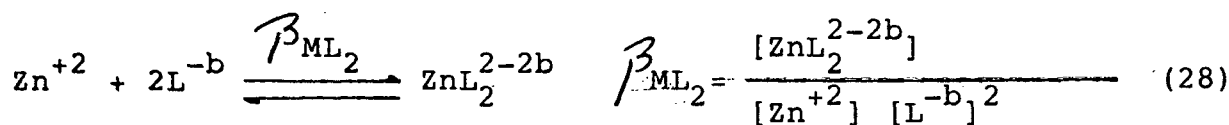
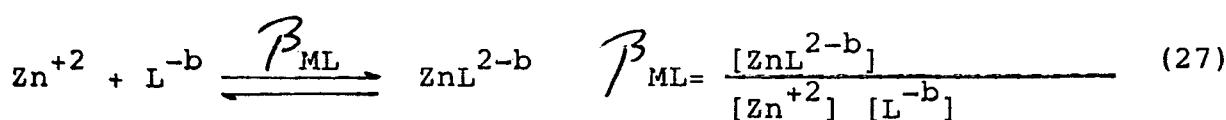


Figura 5 - Curva de equilíbrio potenciométrico da solução $5,00 \times 10^{-3} M$ do ácido 2-aminoetilfosfônico (2-AEP), condições: a = moles de base adicionada por mol de 2-AEP, $\mu = 0,100 M (KNO_3)$, $t = 25,00 \pm 0,03^\circ C$.

A primeira protonação ocorre no grupo amino ($-\text{NH}_2$) e a segunda em um dos oxigênios do grupo fosfonato $\text{P}(\text{OH})_3$. A protonação do segundo oxigênio desse grupo, ocorre a um valor de $-\log[\text{H}^+]$ muito baixo e não foi possível determiná-la por titulação potenciométrica. Entretanto esse valor aparece na literatura e é mostrado na Tabela I (pág. 34). Sendo um ácido forte, essa terceira protonação não tem interesse para este trabalho..

3.2. Constantes de estabilidade para o sistema Zn(II):ligante

As constantes de estabilidade dos quelatos metálicos normais são definidas pelas equações 27, 28, 29 e 30 respectivamente, onde ZnL^{2-b} , ZnL_2^{2-2b} , ZnL_3^{2-3b} e ZnL_4^{2-4b} representam respectivamente o não hidrolizado e não protonado quelato nas razões molares 1:1; 1:2; 1:3; 1:4 (metal:ligante).



Zn^{+2} representa o não hidrolizado ion aquozinco(II), e L^{-b} representa a não complexada e totalmente deprotonada forma do ligante.

As constantes de protonação dos complexos formados, foram expressas com o auxílio das equações 31, 32, 33 e 34.

$$K_{\text{MHnL}} = \frac{[\text{ZnHnL}^{2-b+n}]}{[\text{ZnHn-1L}^{2-b+n-1}] [\text{H}^+]} \quad (31)$$

$$K_{\text{MHnL}_2} = \frac{[\text{ZnHnL}_2^{2-2b+n}]}{[\text{ZnHn-1L}_2^{2-2b+n-1}] [\text{H}^+]} \quad (32)$$

$$K_{\text{MHnL}_3} = \frac{[\text{ZnHnL}_3^{2-3b+n}]}{[\text{ZnHn-1L}_3^{2-3b+n-1}] [\text{H}^+]} \quad (33)$$

$$K_{\text{MHnL}_4} = \frac{[\text{ZnHnL}_4^{2-4b+n}]}{[\text{ZnHn-1L}_4^{2-4b+n-1}] [\text{H}^+]} \quad (34)$$

As constantes de estabilidade do sistema Zn(II): ligante, foram determinadas através do emprego do programa FORTRAN denominado BEST³⁵, o qual emprega um ajuste iterativo e não linear de mínimos quadrados, das respectivas curvas de equilíbrio potenciométrico, envolvendo constantes de equilíbrio conhecidas e desconhecidas. A hidrólise do Zn(II) (Eq.35) foi considerada no cálculo, com as constantes de hidrólise do Zn⁺² retiradas da literatura⁶¹. Os valores das constantes de estabilidade do Zn(II): ligantes estão colocadas na Tabela III (pág. 44).

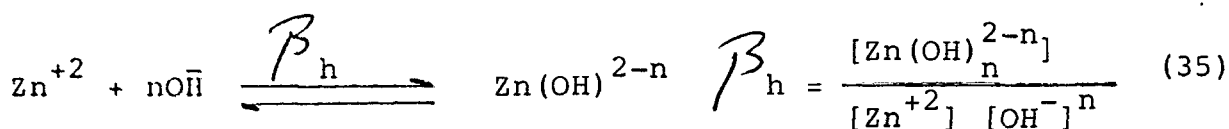


Tabela III - Log das constantes^a de estabilidade dos complexos do Zn(II). t = 25,00 \pm 0,03 $^{\circ}$ C; μ = 0,100M (KNO₃)

	$\frac{[ML]}{[M] [L]}$	$\frac{[MHL]}{[ML] [H]}$	$\frac{[ML_2]}{[M] [L]^2}$	$\frac{[MHL_2]}{[ML_2] [H^+]}$
L-cisteína (CYS)	9,06	4,86	18,23	6,21
	9,17 ^b	4,50 ^b	18,12 ^b	6,34 ^b
D-Glucosamina (Gluco-NH ₂)	-	-	10,06	-
Ácido 2-aminoetilfosfônico (2-AEP)	9,52	7,49	14,57	-

a. Para as constantes de estabilidade determinadas neste trabalho, os desvios padrões são menores que 0,1, sobre os dados de equilíbrio potenciométrico.

b. Ref. 59

3.2.1. Sistema Zn(II):CYS

Medições potenciométricas do $-\log[H^+]$ foram realizadas tanto na razão molar 1:1 como na 1:2 e em ambas, verificou-se o aparecimento de precipitado, em torno de pH 5,5 para a 1:1 e 8,0 na 1:2. Os precipitados formados, provavelmente devem ser uma espécie neutra do Zn(II):CYS, ou produto da hidrólise do zinco.

Em nenhum dos casos, observou-se a dissolução dos precipitados. Para o cálculo das constantes foram considerados somente os valores de pH em que não houve precipitação.

A Figura 6, mostra as curvas de titulações potenciométricas para o sistema Zn(II):CYS 1:1 e para o ligante livre. A valores de pH baixos, o Zn^{+2} complexa muito pouco com a cisteína entretanto a valores mais altos de pH, a complexação é visível, comparando a curva do ligante sozinho e a do Zn: ligante. As constantes de estabilidade para os complexos normais e protonados determinados, são mostrados na Tabela III (pág.44) e o equilíbrio para os mesmos são indicados pelas equações 36, 37, 38 e 39.

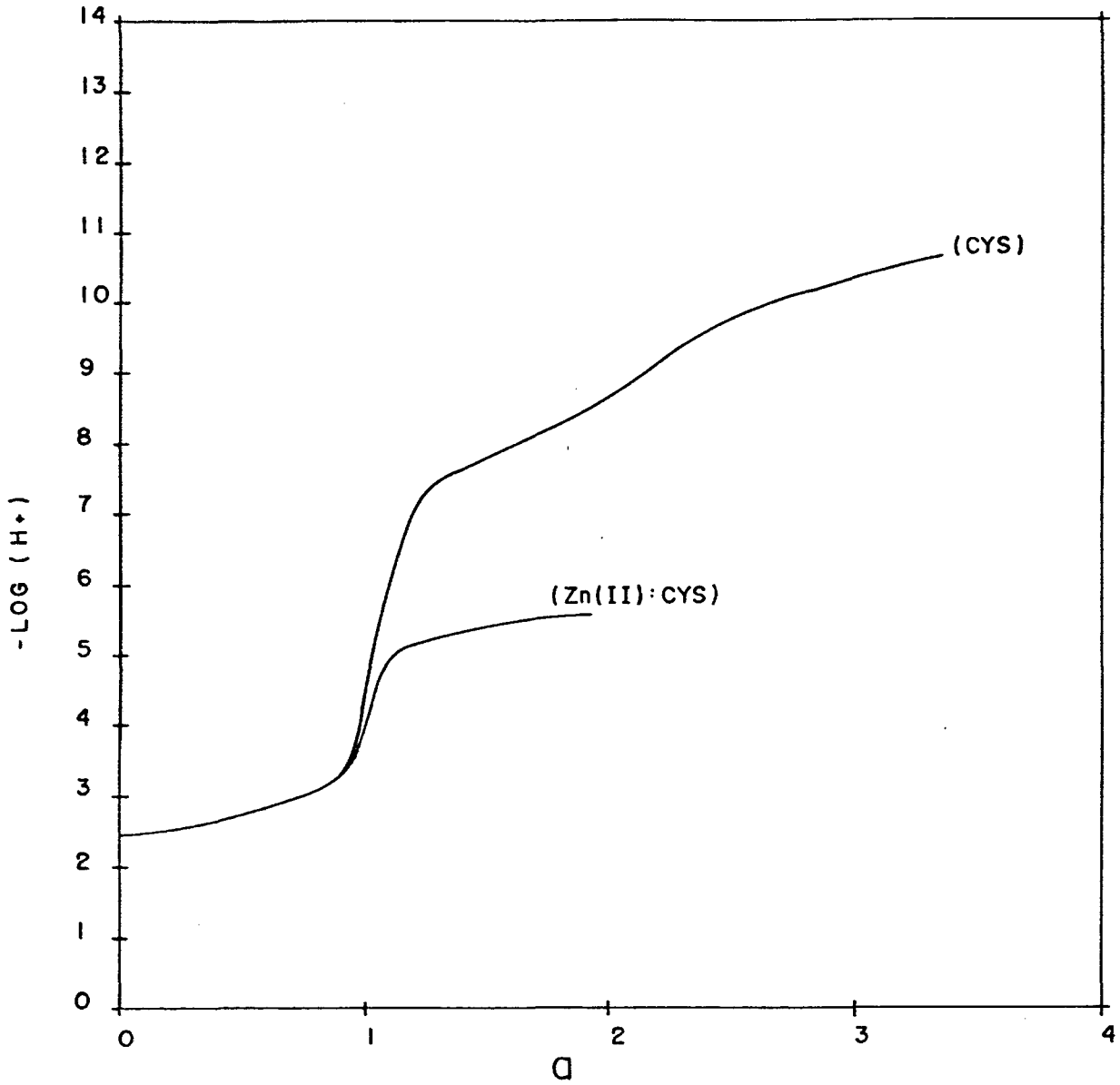
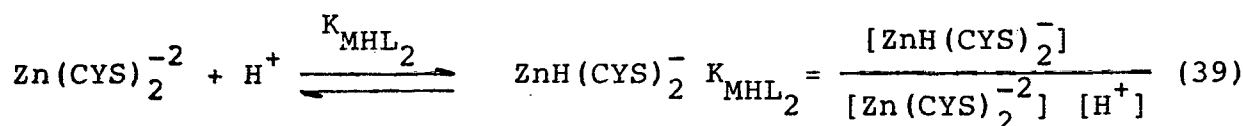
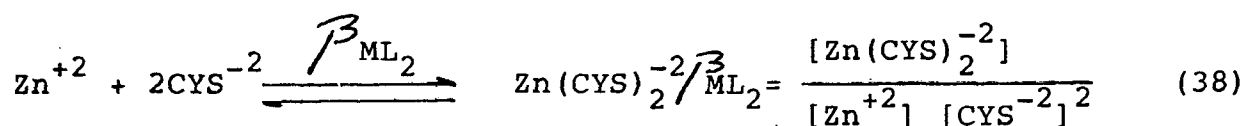
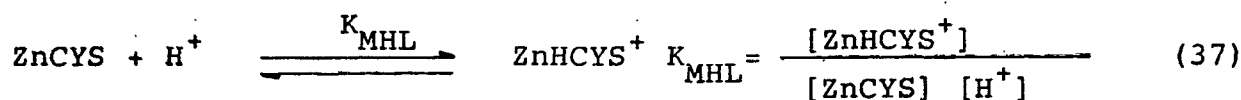


Figura 6 - Curvas de equilíbrio potenciométrico de soluções $5,00 \times 10^{-3} \text{M}$ de CYS na ausência e na presença de $5,00 \times 10^{-3} \text{M}$ de Zn^{+2} . Condições:
 a = moles de base adicionada por mol de Zn^{+2} ,
 $\mu = 0,100 \text{M}$. (KNO_3), $t = 25,00 \pm 0,03^\circ \text{C}$.



O programa SPECIES³⁵ foi utilizado para determinar as quantidades das espécies na forma de um gráfico das porcentagens das espécies em função do $-\log[\text{H}^+]$ (Figura 7). A espécie não protonada, 1:1 começa a aparecer a pH 3,15 e atinge um máximo de 30% a pH 7,6. A espécie 1:1 protonada, atinge um máximo de concentração a pH 5,3. A espécie 1:2 não protonada, apresenta uma concentração máxima de 50% formada a pH 10,9 e a espécie 1:2 protonada, apresenta uma concentração máxima de 20,4 em pH 5,9 diminuindo com o aumento dos valores de pH. Na faixa de pH estudada, a espécie 1:2 (metal:ligante) aparece em maior quantidade. O ligante funcionando como bidentado é sugerido pela literatura^{62, 63}, e essa sugestão é coerente com uma configuração tetraédrica para o complexo. Na ligação do Zn(II) com este ligante, existem três possibilidades de coordenação. O zinco coordenado com os grupos amino ($-\text{NH}_2$) e carboxilato (COO^-), com os grupos Tio ($-\text{SH}$) e carboxilato ($-\text{COO}^-$) ou os grupos Tio ($-\text{SH}$) e amino ($-\text{NH}_2$).

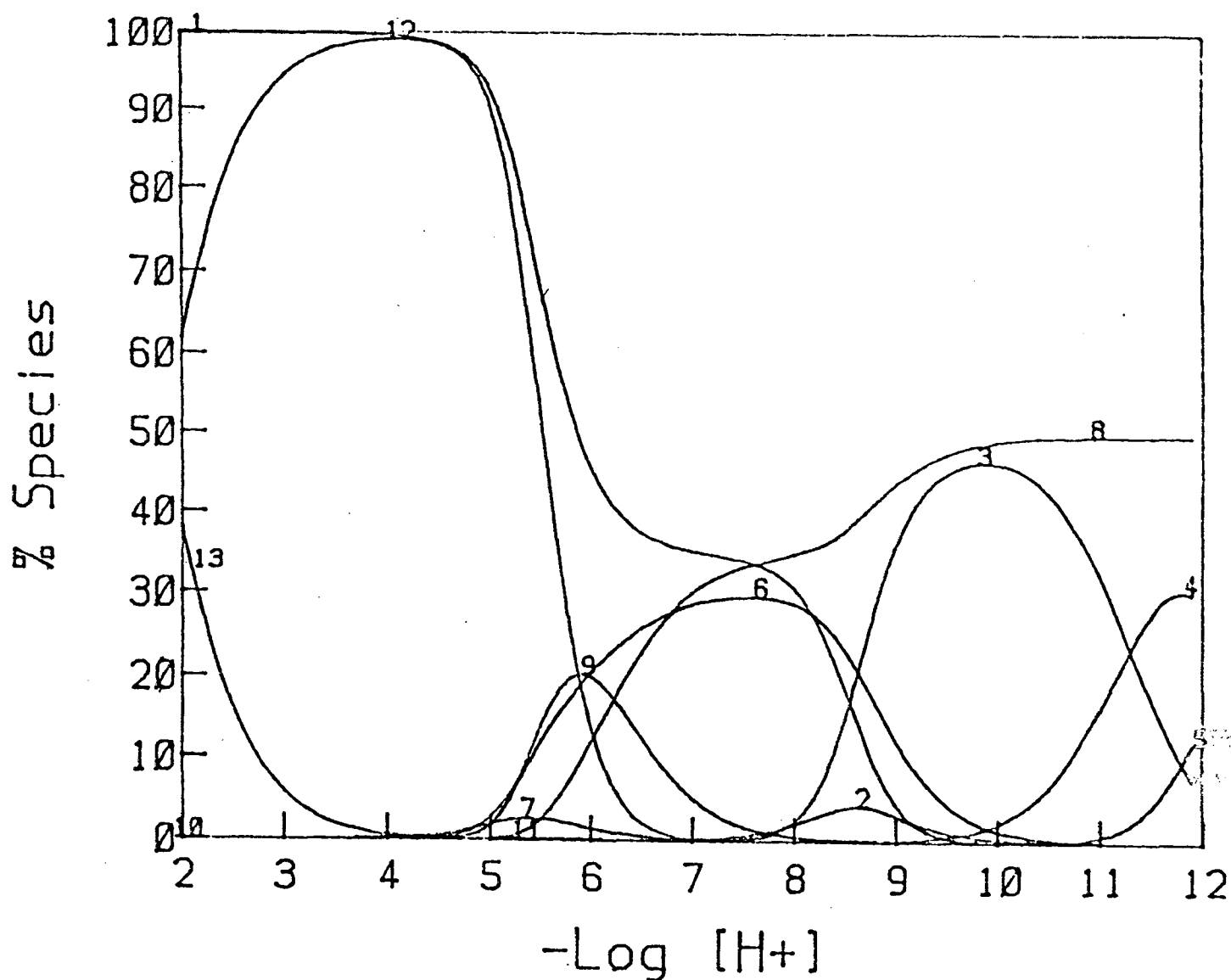


Figura 7 - Curvas de distribuição das espécies para a razão molar 1:1 de Zn(II):CYS onde Zn^{+2} é o íon aquozinco(II) livre, $Zn(OH)^+$ (2), $Zn(OH)_2$ (3), $Zn(OH)_3^-$ (4) e $Zn(OH)_4^{2-}$ (5) são as formas hidrolizadas do metal, $ZnCYS$ (6), e $ZnHCYS^+$ (7) são respectivamente as formas não protonada e protonada do complexo Zn:CYS 1:1, $Zn(CYS)_2^{2-}$ (8) e $ZnH(CYS)_2^-$ (9) são respectivamente as formas não protonada e protonada do complexo Zn:CYS 1:2, H_2CYS (12) e H_3CYS^+ (13) são as espécies diprotonada e triprotonada do ligante L-cisteína respectivamente. As concentrações iniciais de Zn(II) e de CYS foram $5,00 \times 10^{-3} M$. ($t = 25,00 \pm 0,03^\circ C$, $\mu = 0,100 M$ (ajustada com KNO_3)).

MANNING⁶³ tem reportado a formação do complexo Zn:CYS 1:2, comparando seus $\log \beta$ com valores encontrados para os sistemas Zn:glicina, Zn: mercaptoacético e Zn:2-mercaptoetilamina, com o intuito de observar melhor os prováveis sítios de coordenação. O estudo feito por este autor, sugere que os pares $-\text{NH}_2$ e $-\text{COO}^-$ e ainda o $-\text{SH}$ e $-\text{COO}^-$ não são os sítios de coordenação para o sistema Zn:CYS, uma vez que os $\log \beta$ encontrados para os complexos Zn:glicina e Zn:mercaptoacético são muito menores do que era para o complexo Zn:CYS. Com a eliminação destas duas possibilidades, sobrou o par $-\text{SH}$ e $-\text{NH}_2$, como prováveis sítios de coordenação para os complexo Zn:CYS, MANNING⁶³ observou que os $\log \beta$ dos complexos Zn:CYS e Zn:2-mercaptoetilamina são semelhantes, e parece óbvio que o complexo Zn:2-mercaptoetilamina apresenta como sítios de coordenação os grupos amino ($-\text{NH}_2$) e Tio($-\text{SH}$). Além disso, em nosso trabalho não foi encontrada a espécie 1:3, o que é uma indicação da estrutura tetraédrica para o complexo. É sabido que o Zn(II) por ter uma configuração d^{10} , tem preferência por essa geometria⁴. A Figura 8, apresenta a provável estrutura do complexo Zn:CYS 1:2.

3.2.2. Sistema Zn(II):Gluco-NH₂

Medições potenciométricas do $-\log[\text{H}^+]$, foram realizadas nas razões molares 1:1, 1:2, 1:3 e 1:4. Em todas as determinações ocorreram o aparecimento de um precipitado a valores de pH acima de 7,7 e que provavelmente deva ser uma espécie neutra do Zn(II):Gluco-NH₂ ou, produto da hidrólise do zinco. A Figura 9, mostra as curvas de titulação potenciométrica, para o sistema Zn(II):Gluco-NH₂ 1:2 e a complexação é visível desde o início, e as constantes de estabilidade para os comple

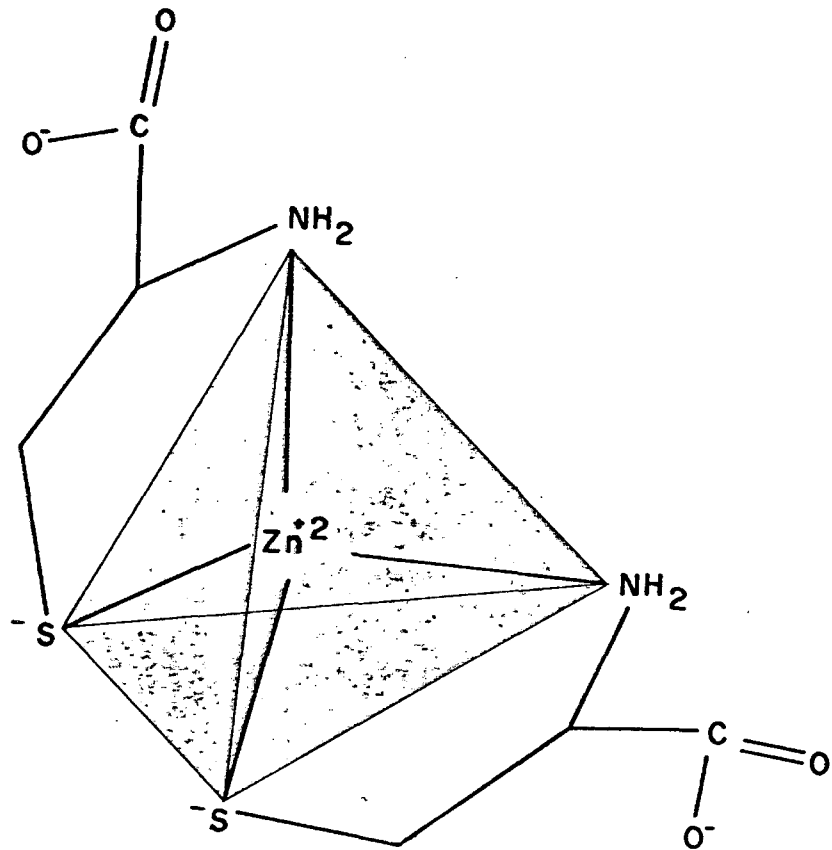


Figura 8 - Estrutura proposta para o íon bis (cisteinato) zincato(II), $\text{Zn}(\text{CYS})_2^{-2}$.

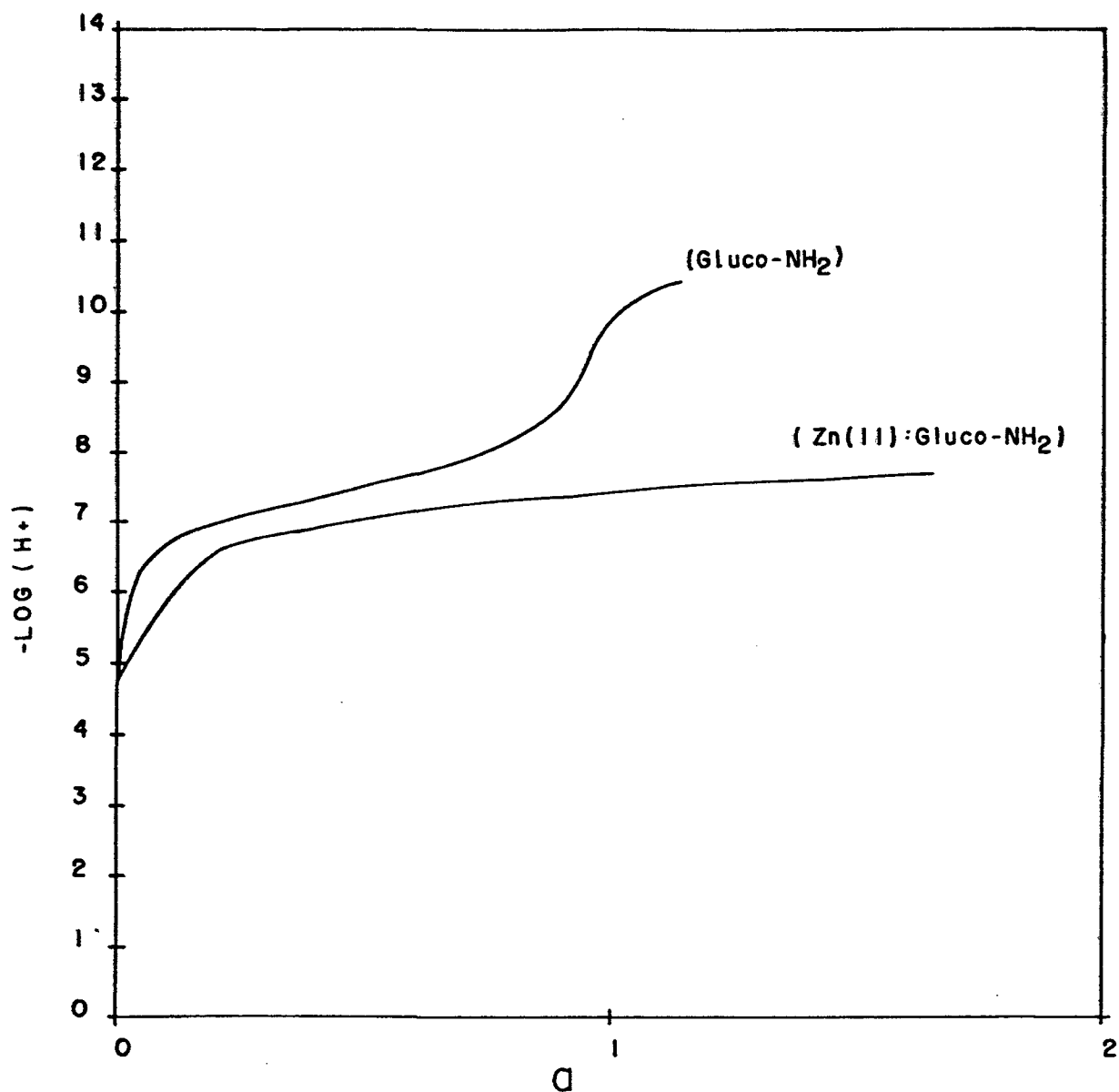
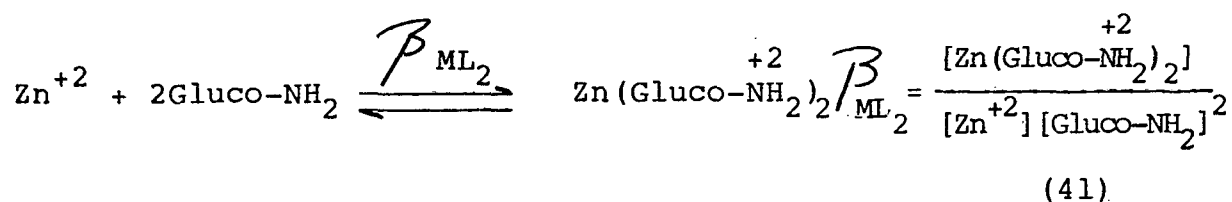
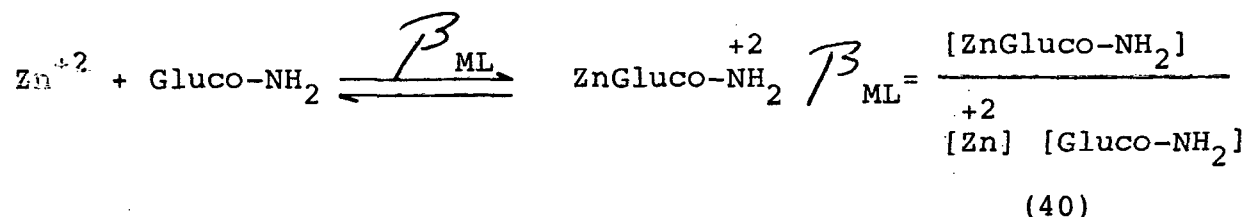


Figura 9 - Curvas de equilíbrio potenciométrico de soluções $5,00 \times 10^{-3} \text{M}$ de Gluco- NH_2 na ausência e na presença de $2,50 \times 10^{-3} \text{M}$ de Zn^{+2} . Condições: a = moles de base adicionada por mol de Zn^{+2} , $\mu = 0,100 \text{M}$ (KNO_3), $t = 25,00 \pm 0,03^\circ \text{C}$.

xos normais estão na Tabela III (pág. 44). Os equilíbrios estão definidos pelas equações 40 e 41.



Nesse sistema forma-se apenas a espécie 1:2 não protonada (Figura 10) que atinge um máximo de 49% a pH 7,8. A quantidade da espécie 1:1 é menor do que 1%. Portanto não deve ser considerada. Não tendo detectado espécies do tipo MLH_{-1} ou MLH_{-2} , podemos sugerir que o ligante atua como um monodentado, ligando-se ao metal pelo seu grupo amino ($-\text{NH}_2$), e apresentando uma fraca interação de uma de suas hidroxilas adjacentes não deprotonadas, com o íon metálico. Recentemente, ^{48, 64}, estudos deste ligante com outros metais bivalentes, têm sido realizados e os resultados mostram que a D-glucosamina atua como um ligante monodentado, com os metais ligando duas moléculas do ligante, via grupo amino ($-\text{NH}_2$) e com eventual formação de complexos do tipo MLH_{-2} no qual a D-glucosamina liga-se ao íon central, através do grupo amino ($-\text{NH}_2$) e grupos oxidrilas deprotonados.

A Figura 11, mostra a possível estrutura tetraédrica do complexo $\text{Zn}:\text{Gluco-NH}_2$ 1:2.

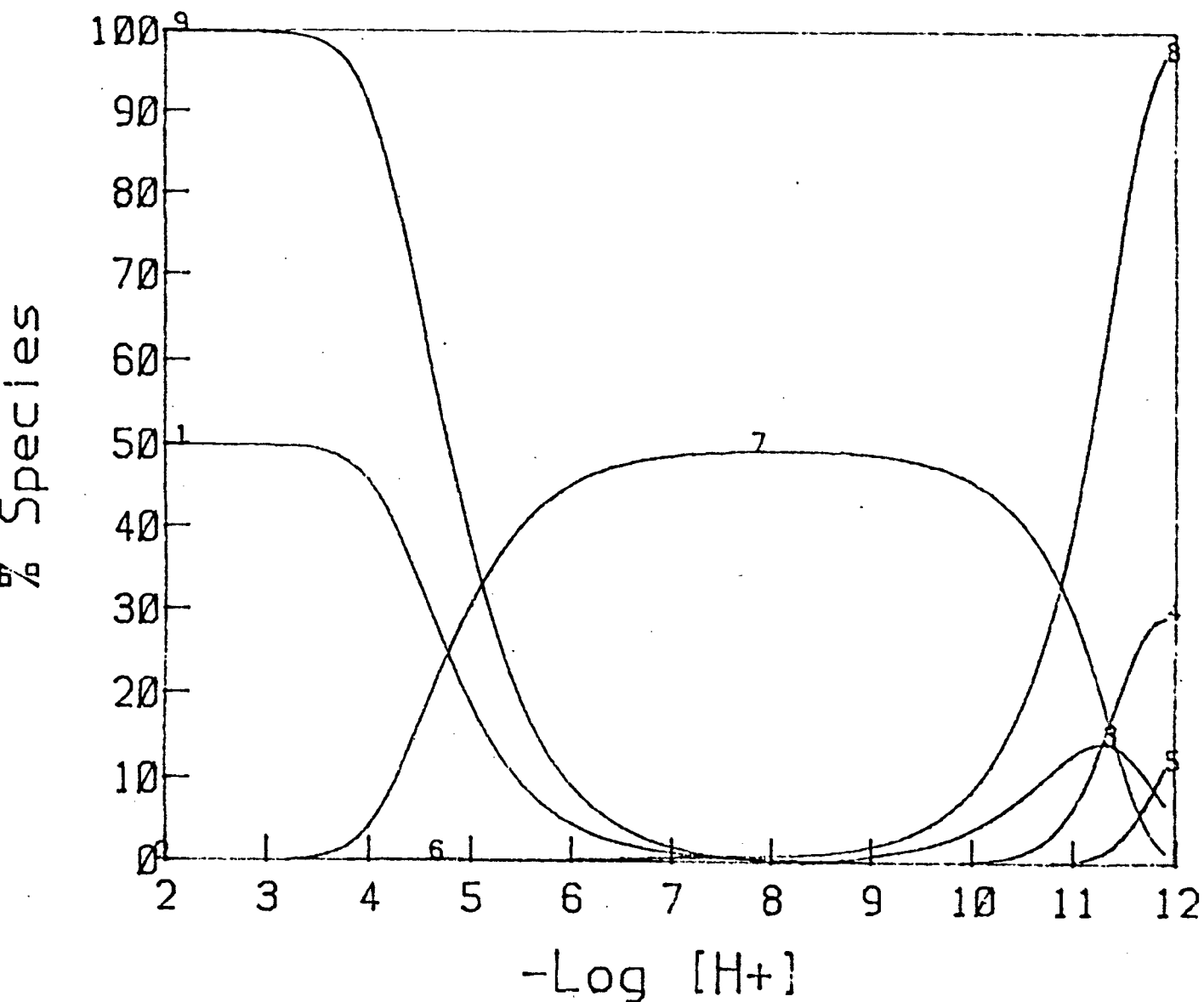


Figura 10 - Curvas de distribuição das espécies para a razão molar 1:2 de Zn(II):Gluco-NH₂ onde Zn⁺² (I) é o íon aquozinco(II) livre, Zn(OH)₂ (3), Zn(OH)₃⁻ (4) e Zn(OH)₄⁻² (5) são as formas hidrolizadas do metal, Zn(Gluco-NH₂)₂⁺² (7) é a forma não protonada do complexo (Zn:Gluco-NH₂) 1:2, Gluco-NH₂ (8) e Gluco-NH₃⁺ (9) são as espécies não protonada respectivamente do ligante D-gluco-samina. As concentrações iniciais de Zn(II) e de Gluco-NH₂ foram 2,5 x 10⁻³ e 5,00 x 10⁻³M respectivamente (t = 25,00 ± 0,03°C, μ = 0,100M (ajustada com KNO₃)).

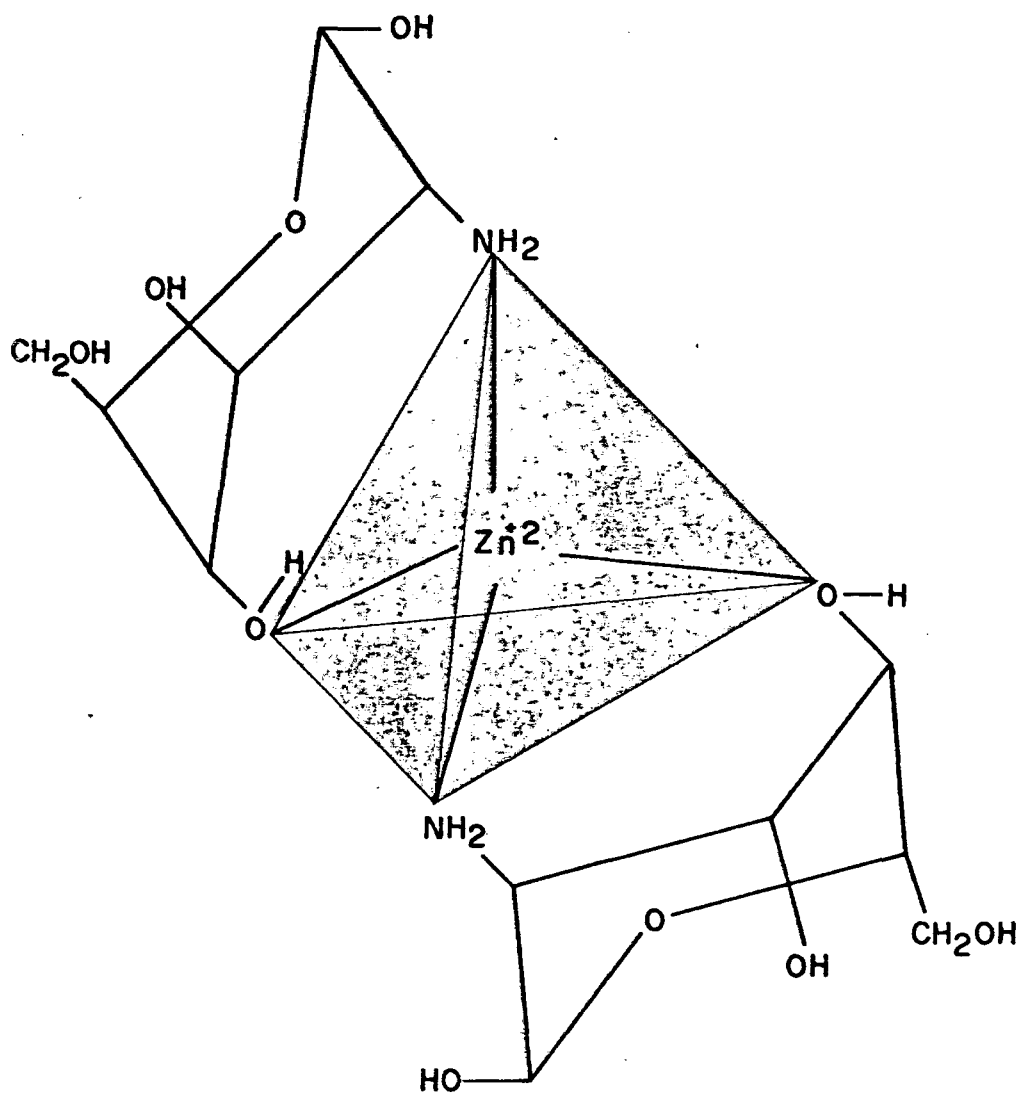
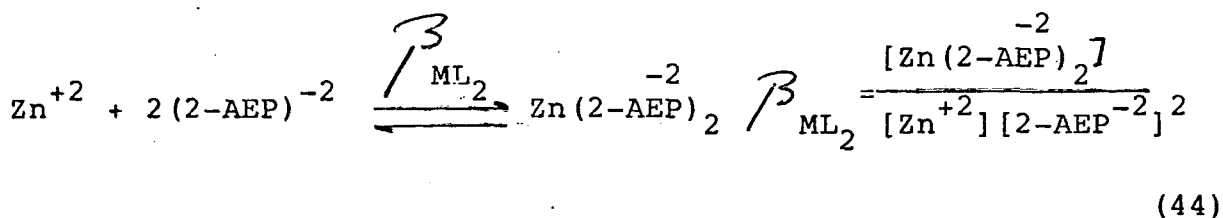
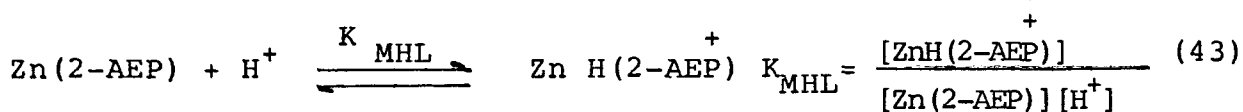
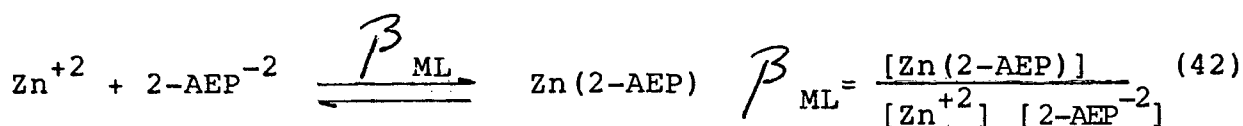


Figura 11 - Estrutura proposta para o bis (D-glucosamina) Zinco
(II), $Zn(Gluco-NH_2)_2^{+2}$.

3.2.3. Sistema Zn(II):2-AEP

Medidas potenciométricas de $-\log[H^+]$, foram realizadas na razão molar 1:2. Nesta determinação, ocorreu o aparecimento de um precipitado ao redor de pH 8,0 e que provavelmente deva ser uma espécie neutra do Zn(II):2-AEP ou, produto da hidrólise do zinco. Como não ocorreu dissolução dos precipitados, foram considerados para efeito do cálculo das constantes de estabilidade os valores de pH antes de ocorrer a precipitação. A Figura 12, mostra as curvas de titulação potenciométrica. Para o sistema Zn(II):2-AEP 1:2 e para o ligante livre.

As constantes de estabilidade para os complexos normais e protonados estão na Tabela III (pág. 44) e os equilíbrios, representados pelas equações 42, 43 e 44.



As quantidades de cada espécie em função do pH foram determinadas para esse sistema supersaturado, e são mostradas na Figura 13, na forma de porcentagem em função do pH.

A espécie 1:1 não protonada é máxima a pH 8,0 com uma formação de 30%. A espécie 1:1 protonada, tem um máximo em pH 4,9, com uma formação de 49,6%, diminuindo a valores de pH superiores. A espécie 1:2 não protonada apresenta um máximo de concentração a valores de pH, 11,1 com uma formação de 46,3.

As espécies do sistema Zn:2-AEP 1:2, são provavelmente tetraédricas com o ligante sendo bidentado e tendo como sitios de coordenação os grupos amino ($-\text{NH}_2$) e fosfonato ($\text{P}(\text{OH})_3$). A Figura 14, mostra a possível estrutura da espécie Zn:2-AEP.1:2.

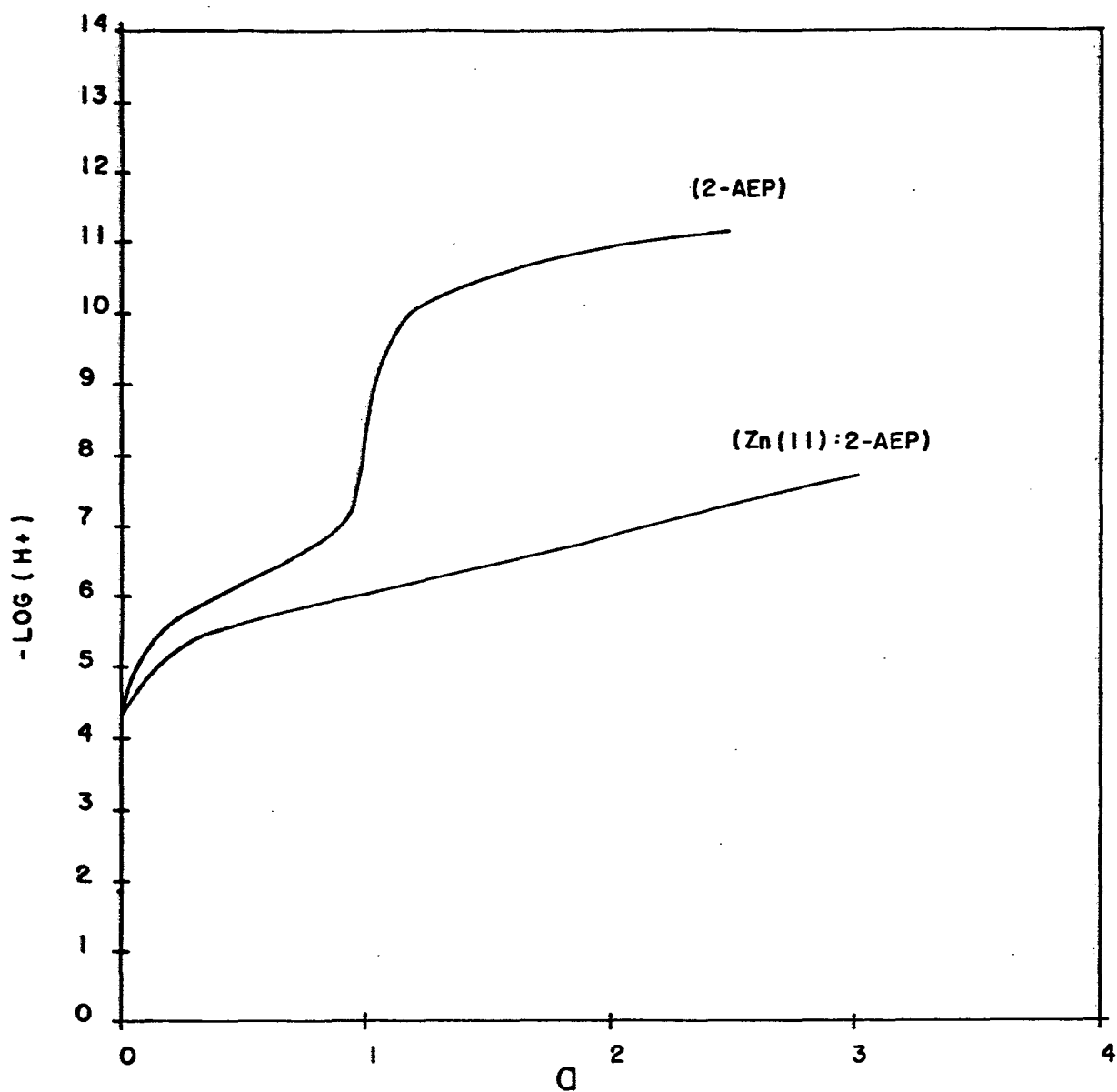


Figura 12 - Curvas de equilíbrio potenciométrico de soluções $5,00 \times 10^{-3} \text{M}$ de 2-AEP na ausência e na presença de $2,5 \times 10^{-3} \text{M}$ de Zn^{+2} . Condições: a = moles de base adicionada por mol de Zn^{+2} , $\mu = 0,100 \text{M}$ (KNO_3), $t = 25,00 \pm 0,03^\circ \text{C}$.

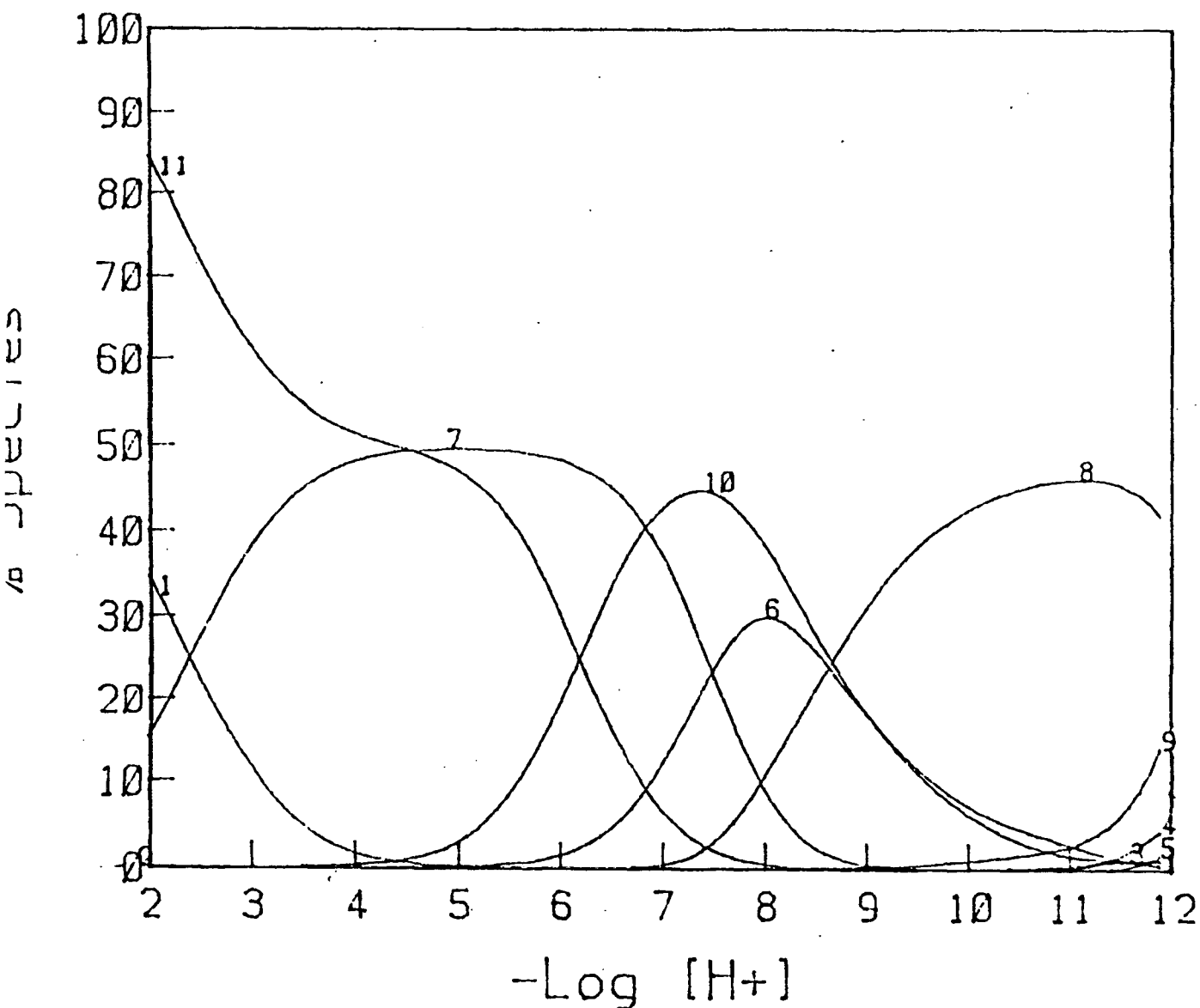


Figura 13 - Curvas de distribuição das espécies para a razão molar 1:2 de Zn(II):2-AEP onde Zn⁺² (I) é o íon aquozinco(II) livre, Zn(OH)₃⁻ (4) é o anion hidrozincó (II), Zn(2-AEP) (6) e ZnH(2-AEP)⁺ (7) são as formas não protonada e protonada do complexo Zn(2-AEP) 1:1 respectivamente, Zn(2-AEP)₂⁻² (8) é a forma não protonada do complexo Zn(2-AEP) 1:2, 2-AEP⁻² (9), H(2-AEP)⁻ (10) e H₂(2-AEP) (11) são as espécies não protonada, monoprotionada e diprotionada do ligante ácido 2-aminoetilfosfônico respectivamente. As concentrações iniciais de 2-AEP e Zn⁺² são $5,00 \times 10^{-3} \text{M}$ e $2,5 \times 10^{-3}$ respectivamente ($t = 25,00 \pm 0,03^\circ\text{C}$, $\mu = 0,100\text{M}$ (ajustada com KNO₃)).

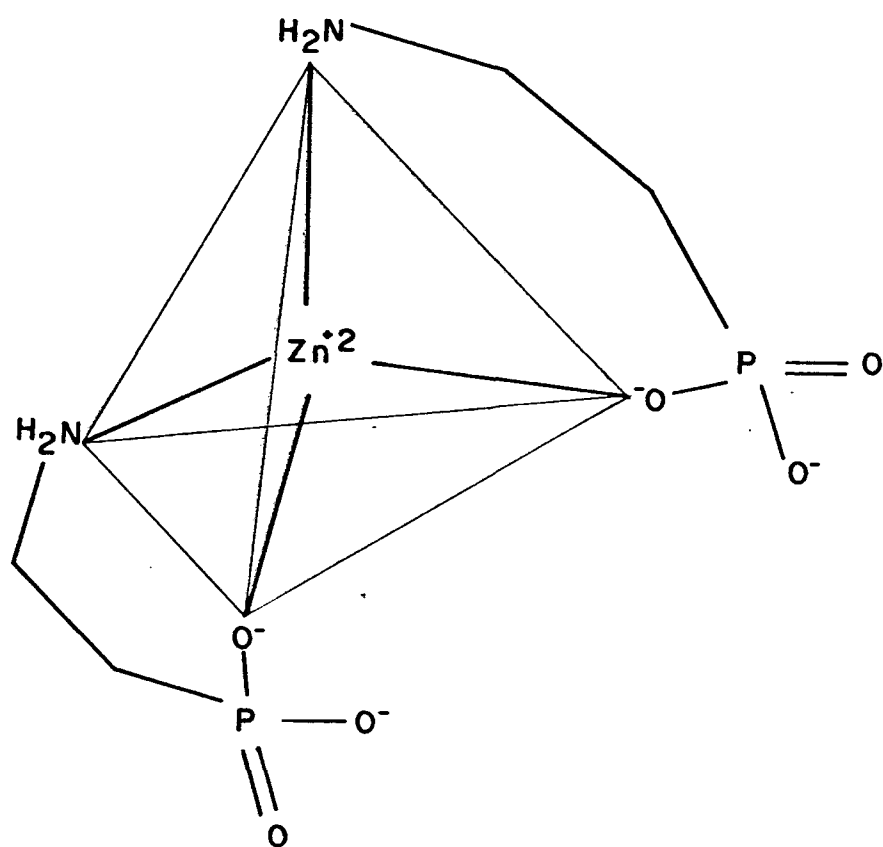
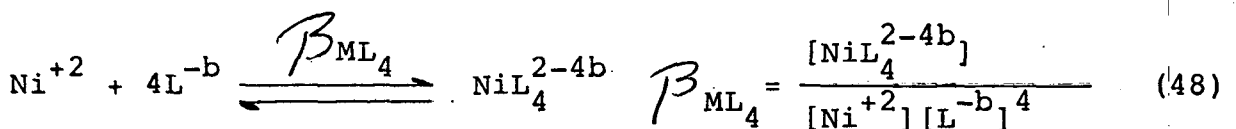
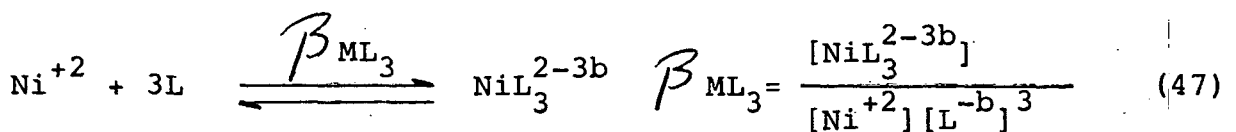
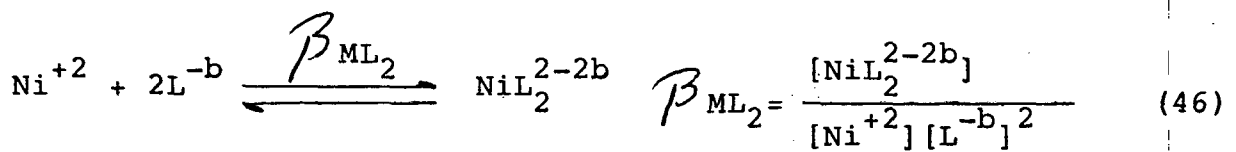
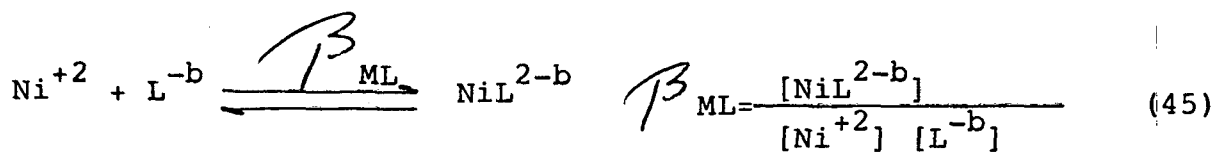


Figura 14 - Estrutura proposta para o íon bis (2-aminoetilfosfônato) zincato(II), $\text{Zn}(\text{2-AEP})_2^{-2}$

3.3. Constantes de estabilidade do sistema

Ni(II):ligantes

As constantes de estabilidade dos complexos normais de Ni(II) estudados, são definidas pelas equações 45, 46, 47 e 48. NiL^{2-b} ; NiL_2^{2-2b} ; NiL_3^{2-3b} e NiL_4^{2-4b} representam respectivamente os não hidrolizados e não protonados complexos nas razões molares 1:1; 1:2; 1:3 e 1:4 (metal:ligante).



Ni^{+2} representa o não hidrolizado íon aquoníquel(II) e, L^{-b} representa a não complexada e totalmente deprotonada forma do ligante.

As constantes de protonação dos complexos metálicos são definidos pelas equações 49, 50, 51 e 52.

$$K_{\text{MHnL}} = \frac{[\text{NiHnL}^{2-b+n}]}{[\text{NiHn-1L}^{2-b+n-1}] [\text{H}^+]} \quad (49)$$

$$K_{\text{MHnL}_2} = \frac{[\text{NiHnL}_2^{2-2b+n}]}{[\text{NiHn-1L}_2^{2-2b+n-1}] [\text{H}^+]} \quad (50)$$

$$K_{\text{MHnL}_3} = \frac{[\text{NiHnL}_3^{2-3b+n}]}{[\text{NiHn-1L}_3^{2-3b+n-1}] [\text{H}^+]} \quad (51)$$

$$K_{\text{MHnL}_4} = \frac{[\text{NiHnL}_4^{2-4b+n}]}{[\text{NiHn+1L}_4^{2-4b+n-1}] [\text{H}^+]} \quad (52)$$

As constantes de estabilidade do sistema Ni(II):ligante, foram determinadas também através do emprego do programa de computador BEST³⁵. A hidrólise do Ni(II) (Eq. 53) foi considerada no cálculo, com as constantes de hidrólise do Ni(II) retiradas da literatura⁶¹. Os valores das constantes de estabilidade do Ni(II): ligantes determinados estão colocados na Tabela IV (página 62).

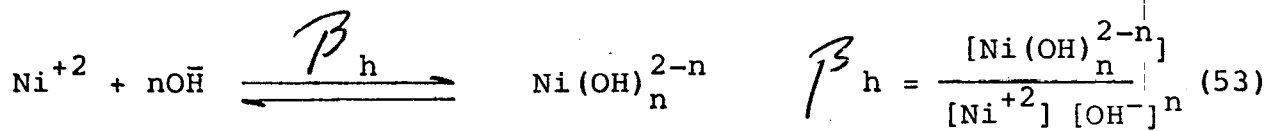


Tabela IV - Log das constantes^a de estabilidade dos complexos de Ni(II) ($t = 25,00 \pm 0,03^\circ\text{C}$, $\mu = 0,100\text{M}(\text{KNO}_3)$)

	[ML]	[MHL]	[ML ₂]	[ML ₂]	[ML ₂]	[ML ₃]	[ML ₄]
	[M] [L]	[ML] [H ⁺]	[M] [L] ²	[MH ₋₁ L ₂] [H ⁺]	[M] [L] ³	[M] [L] ³	[M] [L] ⁴
L - Cisteína (CYS)	9,95	4,58	19,90	-	-	-	-
	9,92 ^b	4,96 ^b	20,07 ^b				
D - Glucosamina (Glucó-NH ₂)	8,31	-	10,25	8,91	12,46	15,01	

^a Para as constantes de estabilidade determinadas neste trabalho, os desvios padrões são menores que 0,03, sobre os dados das curvas de equilíbrio potenciométrico.

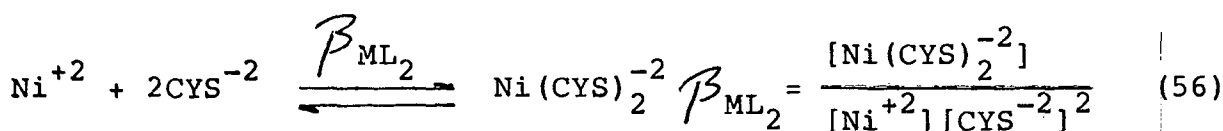
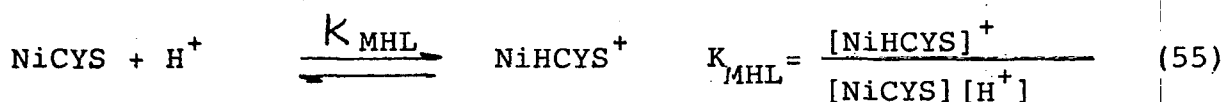
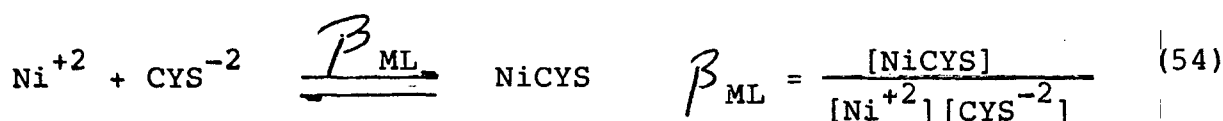
^b Ref. 59

3.3.1. Sistema Ni(II):CYS

Medições potenciométricas de $-\log[H^+]$ foram realizadas tanto na razão molar 1:1 como na 1:2 e em ambas verificou-se o aparecimento de um precipitado alaranjado em torno de pH 5,8 que, provavelmente deve ser uma espécie neutra do Ni(II):CYS.

A Figura 15, mostra as curvas de titulação potenciométrica, para o sistema Ni(II):CYS 1:2 e para o ligante livre. Devido a pequena quantidade de pontos obtidos, a titulação potenciométrica na razão molar 1:1 não foi considerada.

As constantes de estabilidade para os complexos normais e protonados estão expostos na Tabela IV (pág. 62) e o equilíbrio para os mesmos complexos, são indicados pelas equações 54, 55 e 56.



A Figura 16, mostra os percentuais de todas as espécies formadas no sistema Ni(II):CYS 1:2.

A espécie 1:1 não protonada, apresenta um máximo

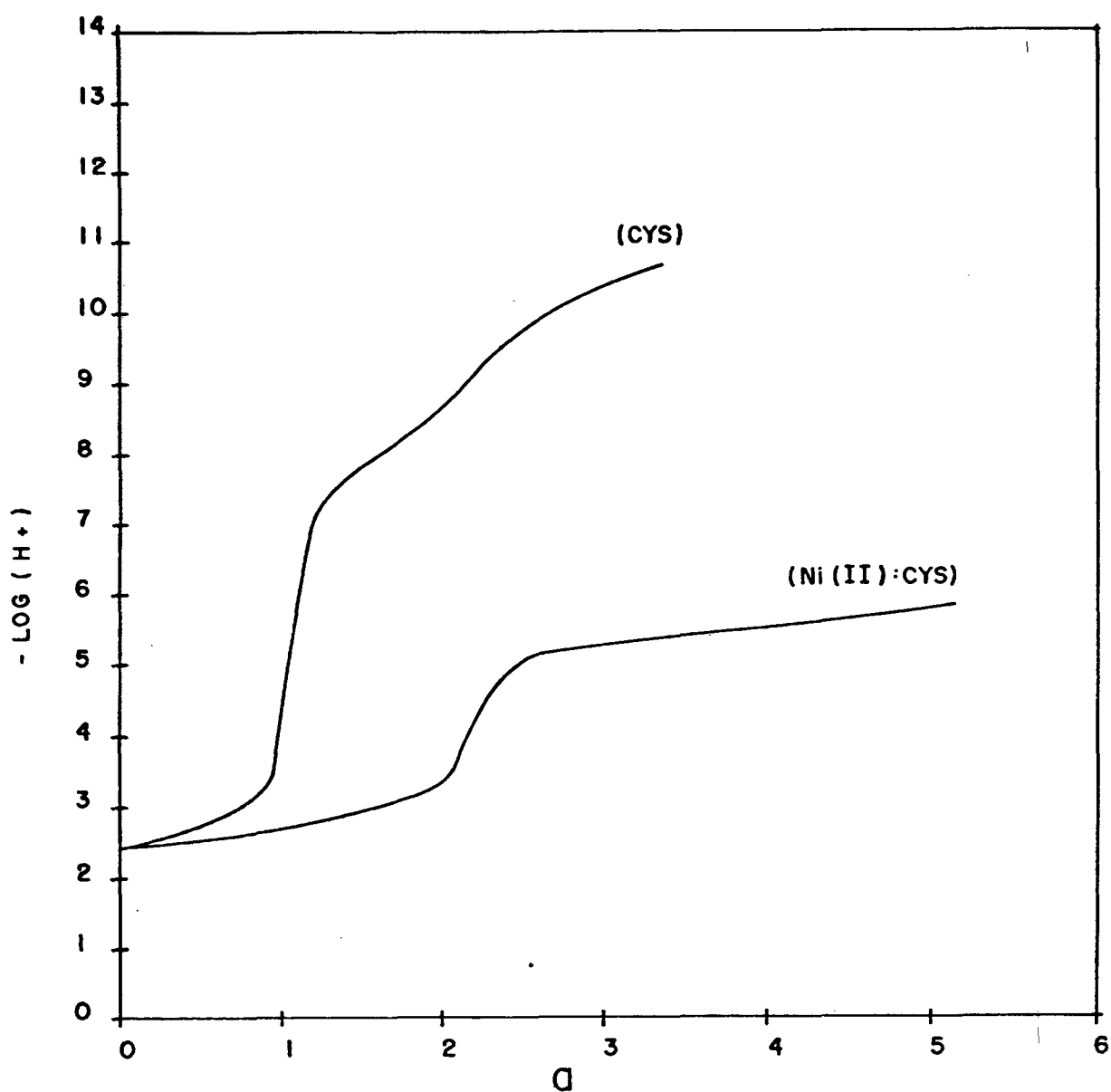


Figura 15 - Curvas de equilíbrio potenciométrico de soluções $5,00 \times 10^{-3} M$ de CYS na ausência e na presença de $2,50 \times 10^{-3} M$ de Ni^{+2} . Condições: $a =$ moles de base adicionada por mol de Ni^{+2} , $\mu = 0,100 M (KNO_3)$, $t = 25,00 \pm 0,03^\circ C$.

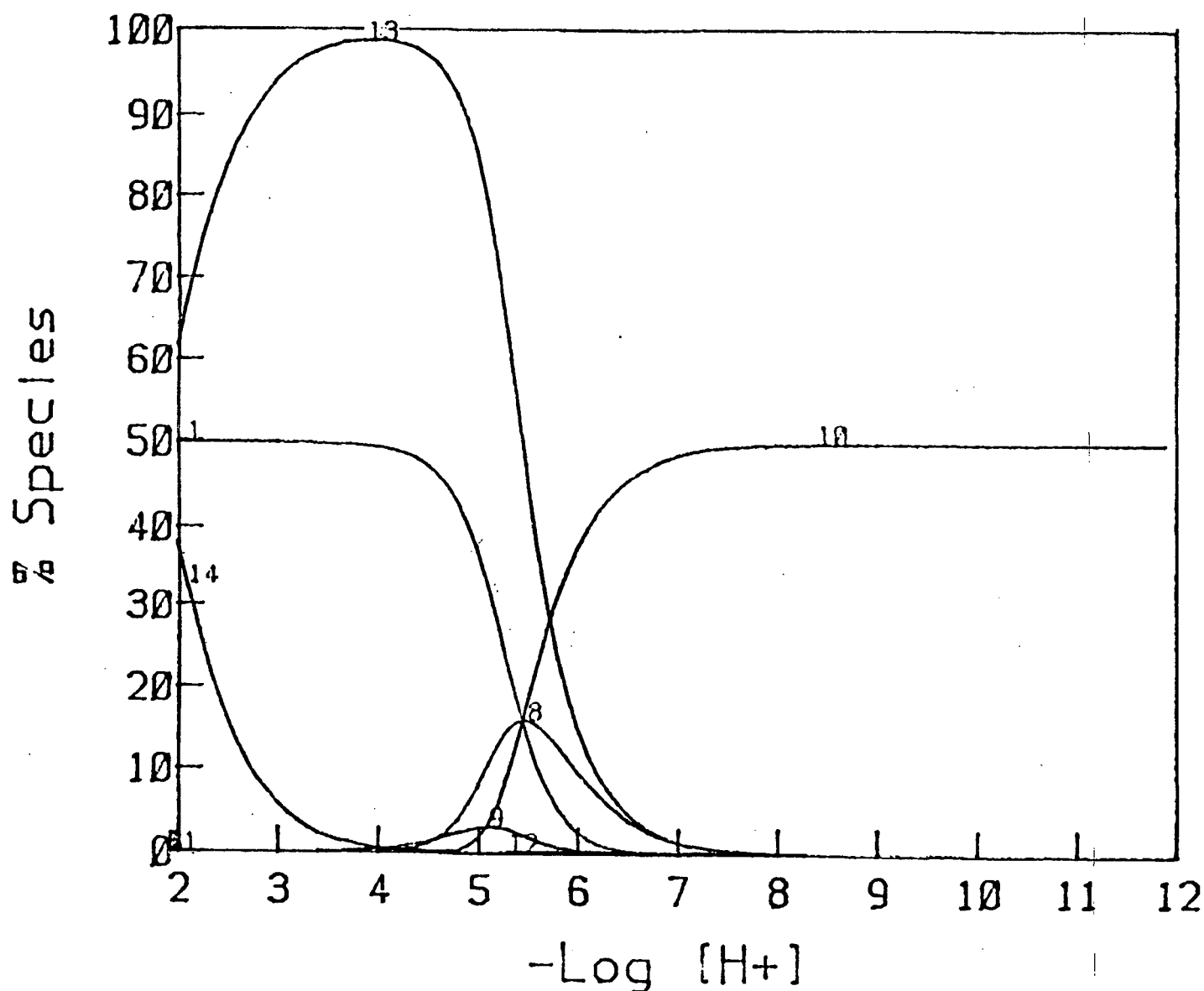


Figura 16 - Curvas de distribuição das espécies para a razão molar 1:2 de Ni(II):CYS onde Ni^{+2} (I) é o íon aquoníquel(II) livre, NiCYS(8), e NiHCYS^+ (9) são as formas não protonada e protonada do complexo Ni:CYS 1:1 respectivamente, $\text{Ni}(\text{CYS})_2^{-2}$ (10) é a forma não protonada do complexo Ni:CYS 1:2, H_2CYS (13) e H_3CYS^+ (14) são as espécies diprotonada e triprotonada do ligante L-cisteína respectivamente. As concentrações iniciais de CYS e Ni^{+2} são $5,00 \times 10^{-3}\text{M}$ e $2,5 \times 10^{-3}\text{M}$ respectivamente. ($t = 25,00 \pm 0,03^\circ\text{C}$, $\mu = 0,100\text{M}$ (ajustada com KNO_3)).

de concentração, a pH 5,5. A espécie 1:1 protonada, apresenta um máximo de concentração, a pH 5,1, formada apenas 3,1% da quantidade inicial do ligante. A espécie 1:2 não protonada, aumenta sua concentração, com o aumento de pH, apresentando um máximo a pH 8,4 com uma formação de 49,5% da quantidade inicial do ligante. Convém lembrar que o complexo Ni(II)-CYS 1:2 requer na sua formação duas moléculas de cisteína para cada íon Ni^{+2} . Portanto na formação de 50,0% desse composto de coordenação indica que todo o ligante está coordenado. A quantidade de ligante livre diminui rapidamente no intervalo de pH-5-7 enquanto ocorre a formação do complexo Ni-CYS 1:2 que atinge um máximo de formação acima de pH 7 permanecendo constante até pH 12.

A literatura^{59, 62 e 65} tem reportado a formação do complexo Ni(II):CYS, mais estável na proporção 1:2 (metal:ligante), com o ligante funcionando como bidentado com relação ao Ni(II) e apresentando uma geometria quadrado planar. Estes autores verificaram através da espectrofotometria, que o aparecimento de um precipitado laranja, indica a formação do complexo de geometria quadrado planar com os sítios de coordenação sendo os grupos amino ($-\text{NH}_2$) e Tio ($-\text{SH}$). A Figura 17, mostra as possíveis estruturas do complexo Ni(II):CYS 1:2.

3.3.2. Sistema Ni(II): Gluco- NH_2

Medições potenciométricas de $-\log[\text{H}^+]$, foram realizadas nas razões molares 1:1; 1:2; 1:3 e 1:4, com os melhores resultados sendo obtidos na razão molar 1:4. Nas razões molares 1:1; 1:2 e 1:3, apareceram precipitados, na faixa de pH em torno de 7,80, enquanto na razão molar 1:4, o precipitado

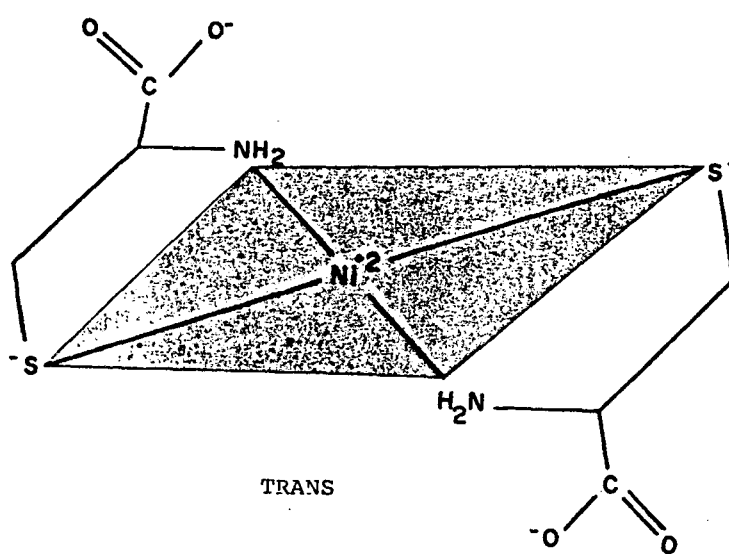
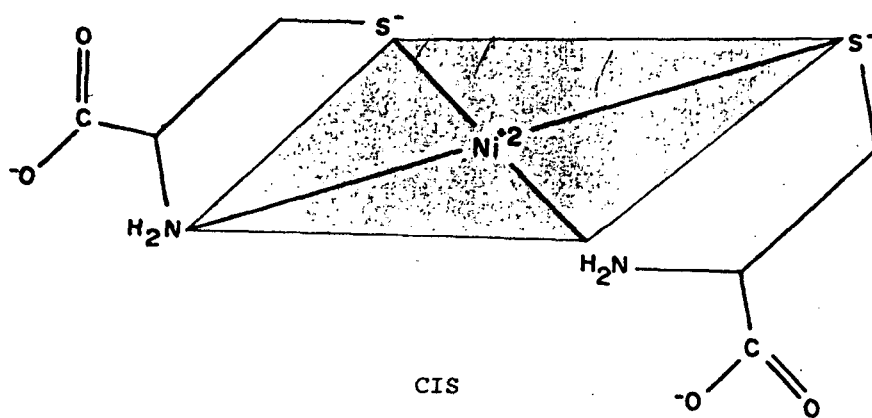
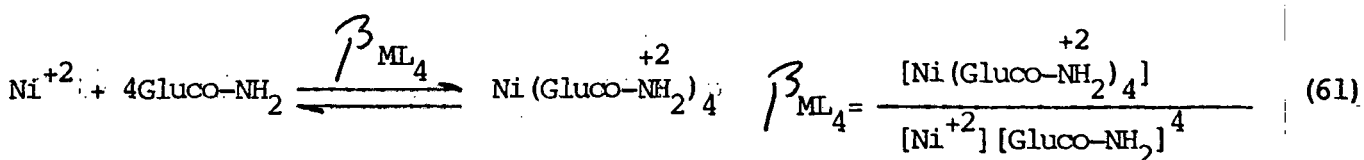
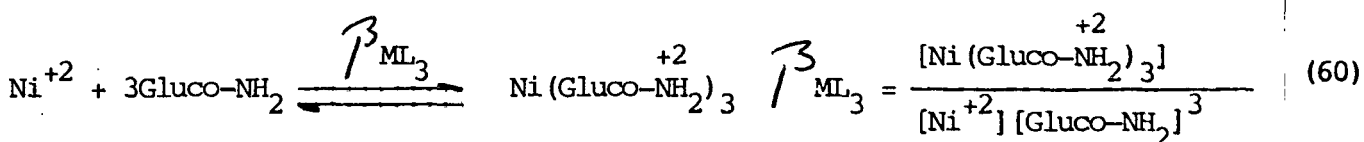
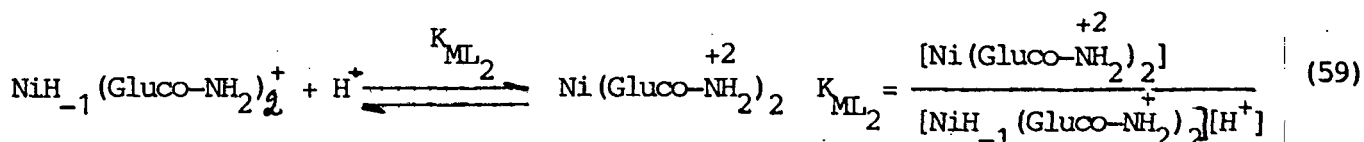
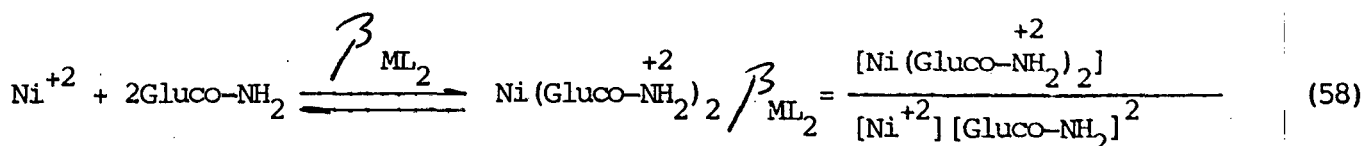
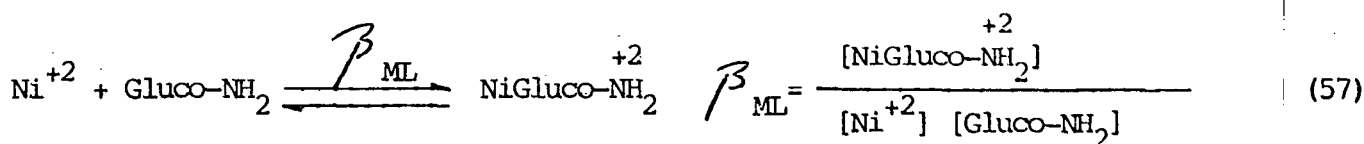


Figura 17 - Estrutura proposta para os íons CIS-bis (cisteinato) níquelato(II) e trans-bis (cisteinato) níquelato(II), $\text{Ni}(\text{CYS})_2^{-2}$

apareceu somente em pH 9,30. A Figura 18, mostra as curvas de titulação potenciométrica, para o sistema Ni(II):Gluco-NH₂ 1:4 e para o ligante livre.

As constantes de estabilidade para os complexos normais e protonados, estão na Tabela IV (pág. 62), e os equilíbrios representados pelas equações 57, 58, 59, 60 e 61.



A Figura 19, mostra as porcentagens de todas as espécies formadas no sistema Ni(II):Gluco 1:4.

A espécie 1:1 não protonada, apresenta um máximo de concentração, a pH 4,1, com um percentual de espécie formada igual a 24,9%. Convém ressaltar que nesse sistema foram utilizados 4 moles de ligante para 1 mol de íon metálico. Logo, uma forma-

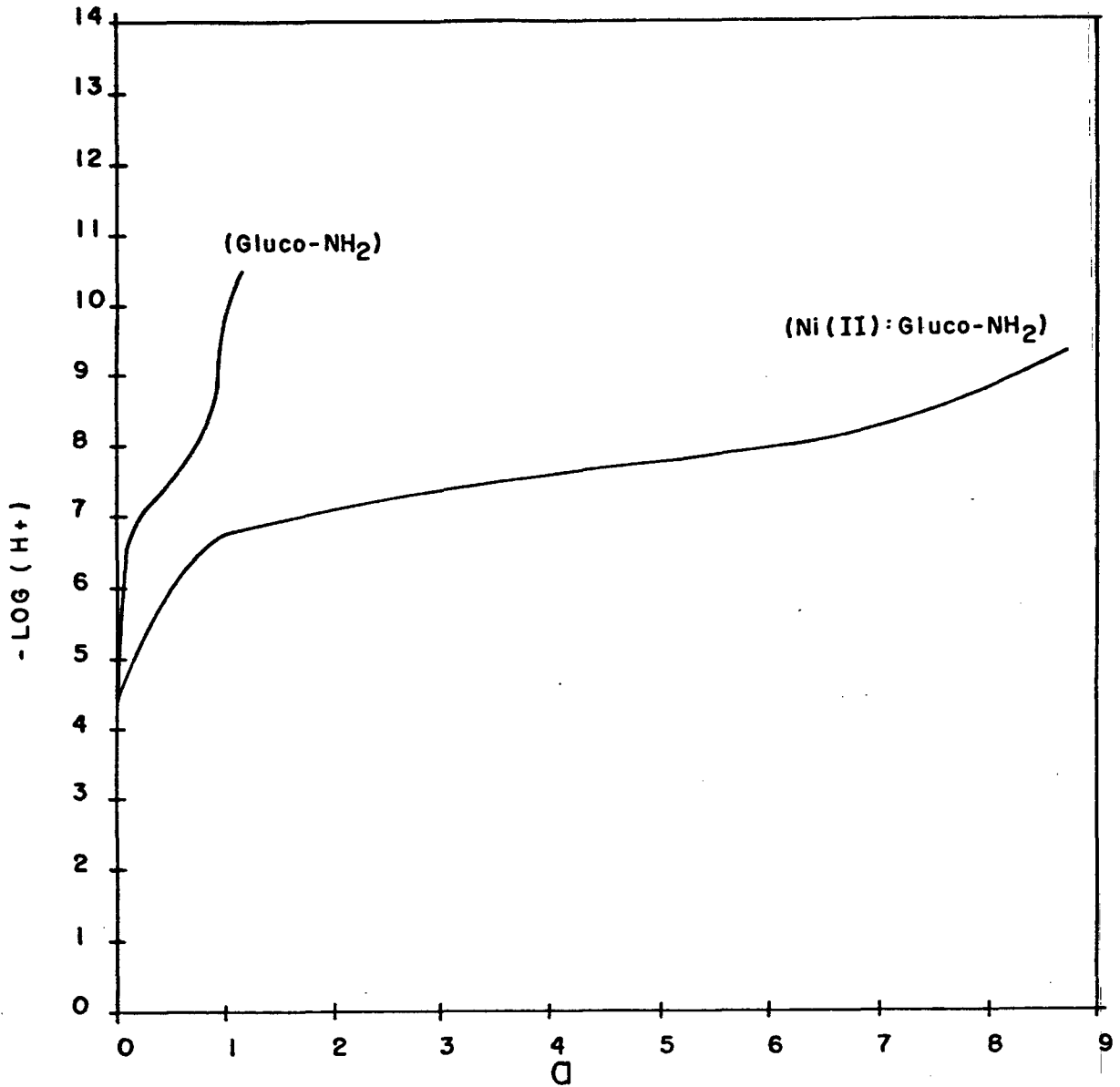


Figura 18 - Curvas de equilíbrio potenciométrico de soluções $5,00 \times 10^{-3} \text{M}$ de Gluco- NH_2 na ausência e na presença de $1,25 \times 10^{-3}$ de Ni^{+2} . Condições: $a =$ moles de base adicionada por mol de Ni^{+2} , $\mu = 0,100 \text{M}(\text{KNO}_3)$, $t = 25,00 \pm 0,03^\circ \text{C}$.

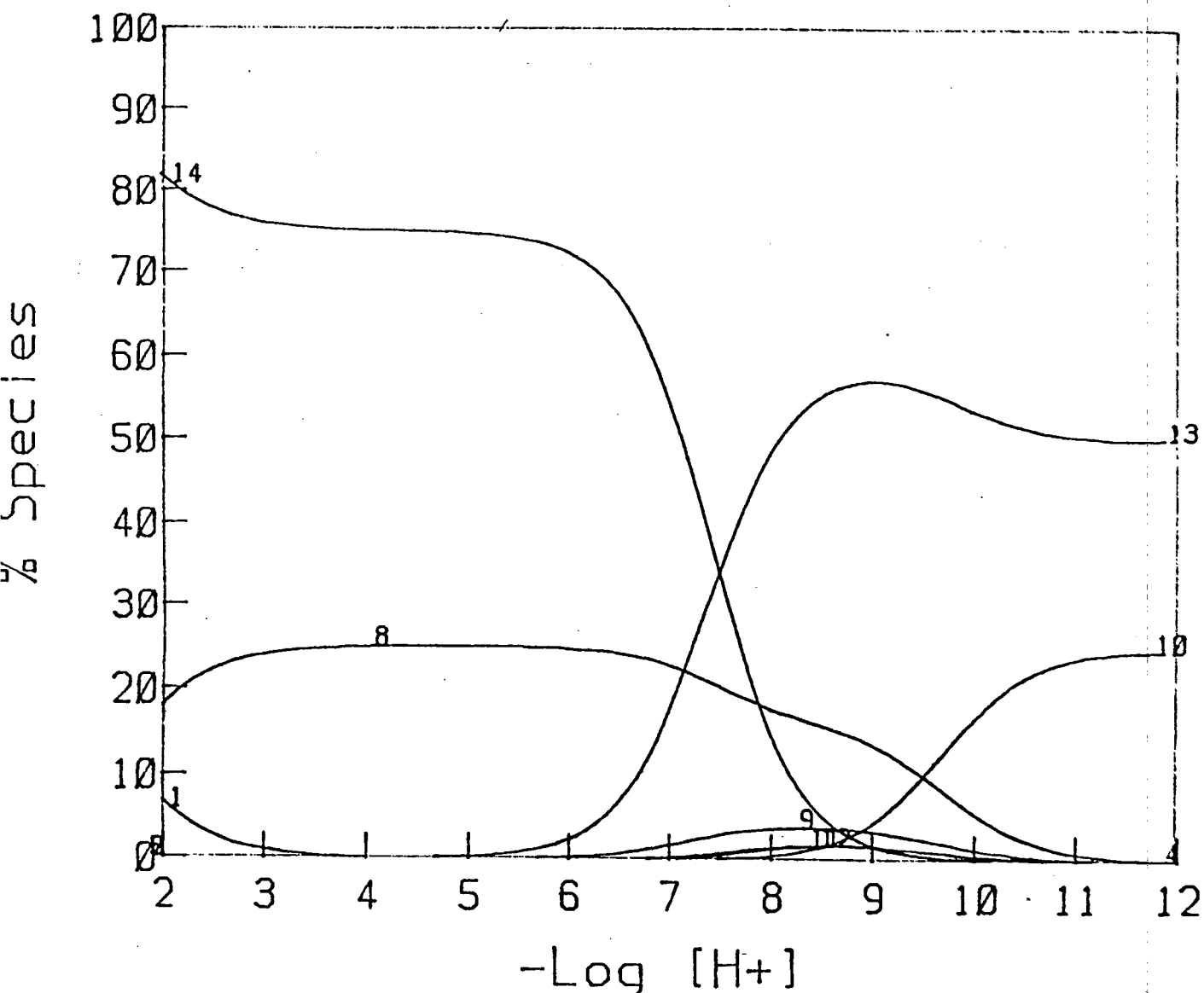


Figura 19 - Curvas de distribuição das espécies para a razão molar 1:4 de Ni(II):Gluco-NH₂ onde Ni⁺²(I) é o íon aquoníquel(II) livre, Ni(Gluco-NH₂)⁺²(8), é a forma não protonada do complexo Ni:Gluco-NH₂ 1:1, Ni(Gluco-NH₂)₂⁺²(9) é a forma não protonada do complexo Ni:(Gluco-NH₂) 1:2, NiH₋₁(Gluco-NH₂)₂⁺²(10) é a forma mono deprotonada do complexo Ni:(Gluco-NH₂) 1:2, Ni(Gluco-NH₂)₃⁺²(11) é a forma não protonada do complexo Ni:Gluco-NH₂ 1:3 e Ni(Gluco-NH₂)₄⁺²(12) é a forma não protonada do complexo Ni:Gluco-NH₂ 1:4, Gluco-NH₂(13) e Gluco-NH₃⁺(14) são as espécies não protonada e mono-protonada do ligante D-glucosamina respectivamente.

ção de 24,9% do complexo $\text{Ni}(\text{Gluco-NH}_2)^+$ praticamente envolve toda a quantidade de Ni^{+2} (25% da quantidade inicial do ligante) presente no sistema. A espécie 1:2 não protonada, apresenta um máximo de concentração, a pH 8,3 com uma formação de 3,9%. As espécies 1:3 e 1:4 não protonadas, apresentam um máximo de concentração, a pH 8,4 e 8,5 respectivamente, com apenas 1,7% de formação cada uma. É interessante observar o aparecimento de uma espécie que apresenta uma constante de protonação cujo $\log K$ é igual a 8,91. Essa protonação ocorre num dos oxigênios de uma das oxidrilas adjacentes deprotonadas. Ela aparece a valores de pH acima de 8. A presença dessa espécie deprotonada, $\text{NiH}_{-1}(\text{Gluco-NH}_2)^+$ sugere uma possível estrutura (Figura 20a) onde um dos ligantes funciona como um bidentado, com os sítios de coordenação sendo o grupo amino ($-\text{NH}_2$) e um grupo oxidrila ($-\bar{\text{O}}\text{H}$) vizinho, com o outro ligante não deprotonando a oxidrila adjacente, mas interagindo fracamente a sua oxidrila com o íon metálico. Recentemente⁶⁴, a geometria quadrado planar tem sido sugerido para complexos dessa natureza, porém esses autores só encontraram as espécies $\text{Ni}(\text{Gluco-NH}_2^{+2})_2$ e a $\text{NiH}_{-1}(\text{Gluco-NH}_2)_2$. Em nosso trabalho, além dessas espécies, encontramos as espécies NiGluco-NH_2^{+2} (Figura 20b), $\text{Ni}(\text{Gluco-NH}_2^{+2})_3$ e $\text{Ni}(\text{Gluco-NH}_2^{+2})_4$.

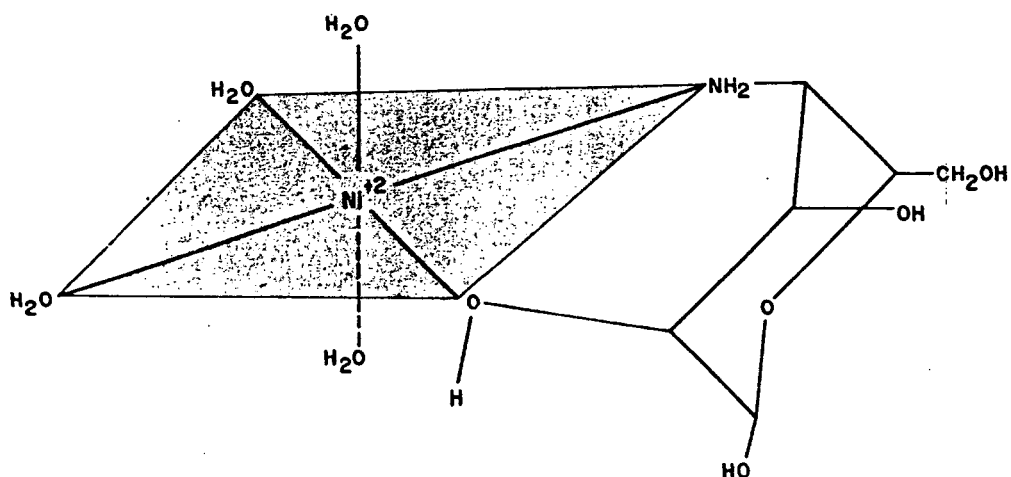
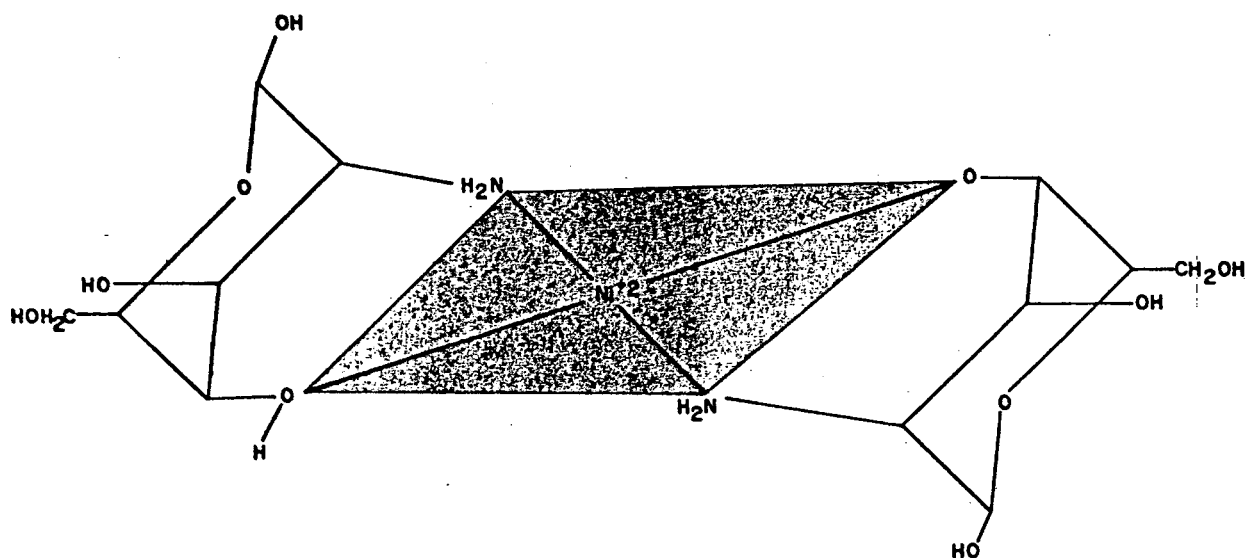


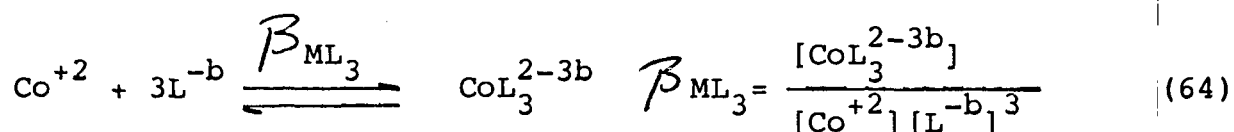
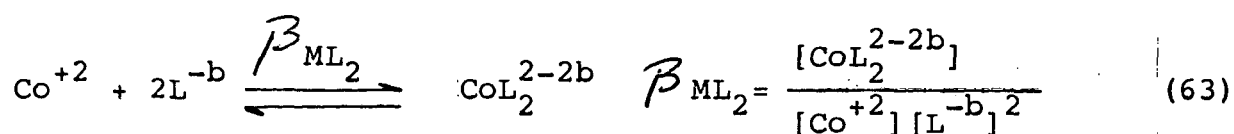
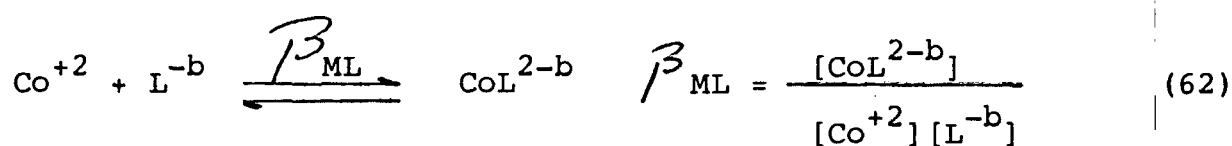
Figura 20 - Estruturas propostas para os íons

a) bis (D-glucosamina) Níquel(II), $\text{Ni}(\text{Gluco-NH}_2)_2^{+2}$;

b) D-glucosamina níquel(II), $\text{Ni}(\text{Gluco-NH}_2)^{+2}$

3.4. Constantes de estabilidade do sistema Co(II):ligantes

As constantes de estabilidade dos complexos normais, são definidas pelas equações 62, 63 e 64 respectivamente. CoL^{2-b} ; CoL_2^{2-2b} e CoL_3^{2-3b} representam respectivamente o não hidrolizado e não protonado complexo nas razões molares 1:1; 1:2 a 1:3 (metal:ligante).



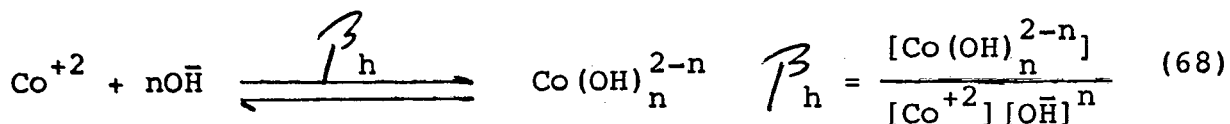
Co^{+2} representa o não hidrolizado íon aquo-cobaltato(II) e, L^{-b} representa a não complexada e totalmente deprotonada forma do ligante. As constantes de protonação dos complexos formados, foram expressas com o auxílio das equações 65, 66 e 67.

$$K_{\text{MHnL}} = \frac{[\text{CoHnL}^{2-b+n}]}{[\text{CoHn-1L}^{2-b+n-1}][\text{H}^+]} \quad (65)$$

$$K_{MHnL_2} = \frac{[CoHnL_2^{2-2b+n}]}{[CoHn-1L_2^{2-2b+n-1}][H^+]} \quad (66)$$

$$K_{MHnL_3} = \frac{[CoHnL_3^{2-3b+n}]}{[CoHn-1L_3^{2-3b+n-1}][H^+]} \quad (67)$$

As constantes de estabilidade do sistema Co(II): ligantes foram determinadas e a hidrólise do Co(II) (Eq. 68) foi considerada no cálculo, com as constantes de hidrólise do Co(II) retiradas da literatura⁶¹. Os valores das constantes de estabilidade do Co(II): ligantes estão colocados na Tabela V (Pag. 75).



3.4.1. Sistema Co(II):CYS,

Medições potenciométricas do $-\log[H^+]$ foram realizadas tanto na razão molar 1:1 como na 1:2 e em ambos, verificou-se o aparecimento de um precipitado verde escuro em torno de pH 8,00 que, provavelmente deva ser uma espécie neutra do Co(II):CYS ou, produto da hidrólise do Co(II).

A Figura 21 mostra as curvas de titulação potenciométrica, para o sistema Co(II):CYS 1:2 e para o ligante livre.

Tabela V - Log das constantes^a de estabilidade dos complexos de Co(II) ($t = 25,00 \pm 0,03^\circ\text{C}$; $\mu = 0,100\text{M}(\text{KNO}_3)$)

	$\frac{[\text{ML}]}{[\text{M}][\text{L}]}$	$\frac{[\text{MHL}]}{[\text{ML}][\text{H}^+]}$	$\frac{[\text{ML}_2]}{[\text{M}][\text{L}]^2}$	$\frac{[\text{MHL}_2]}{[\text{ML}_2][\text{H}^+]}$
L-Cisteína (CYS)	9,92	5,69	17,54	7,67
D-Glucosamina (Gluco-NH ₂)	7,31	-	10,17	-

^a Para as constantes de estabilidade determinadas neste trabalho, os desvios padrões são menores que 0,05, sobre os dados das curvas de equilíbrio potenciométrico.

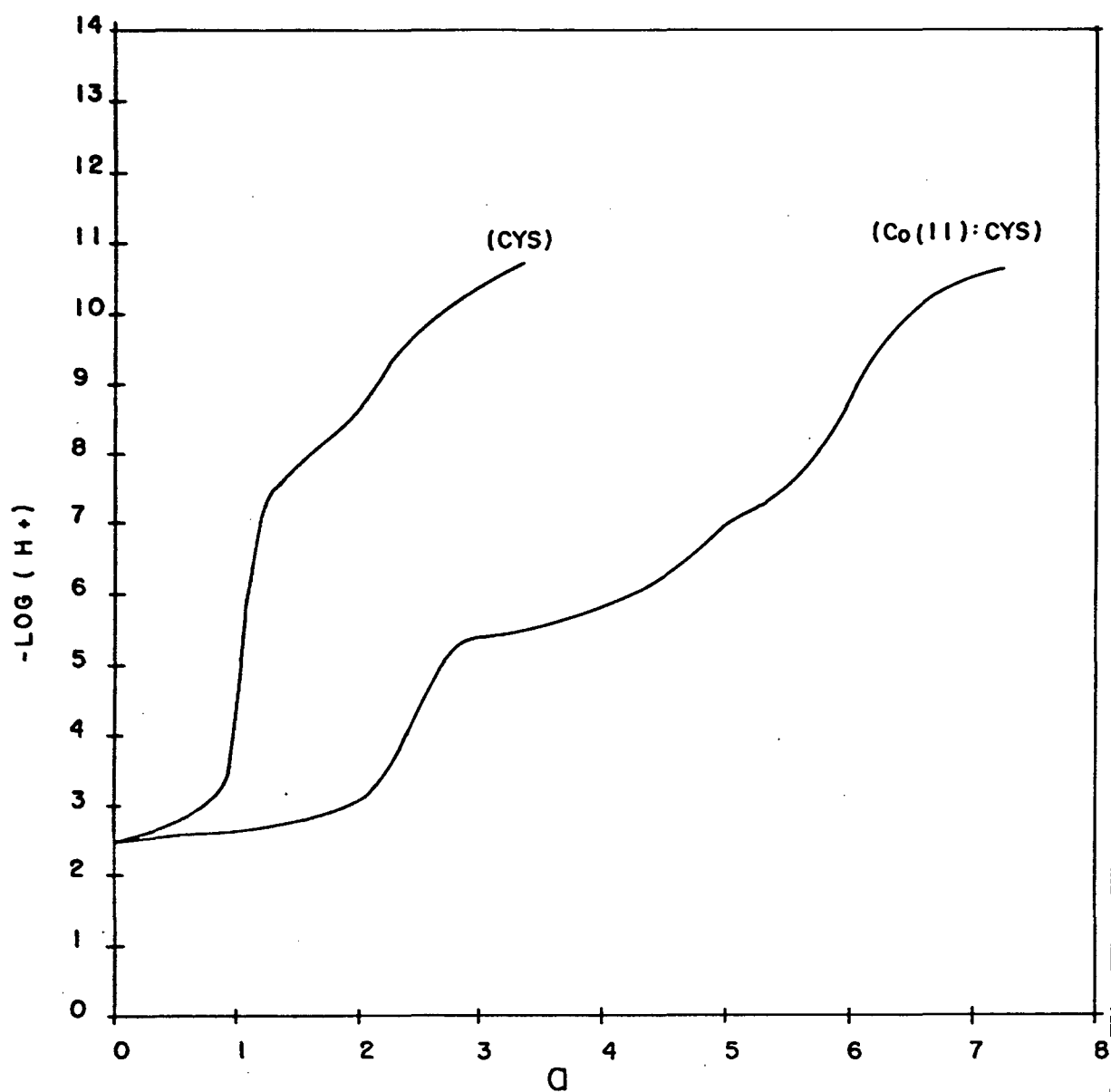
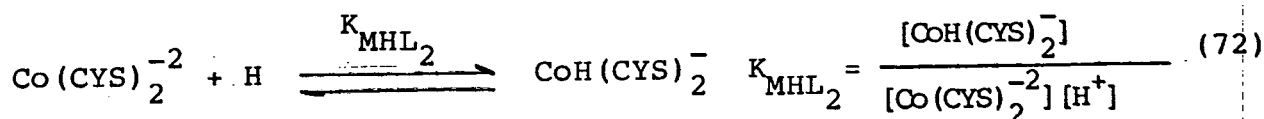
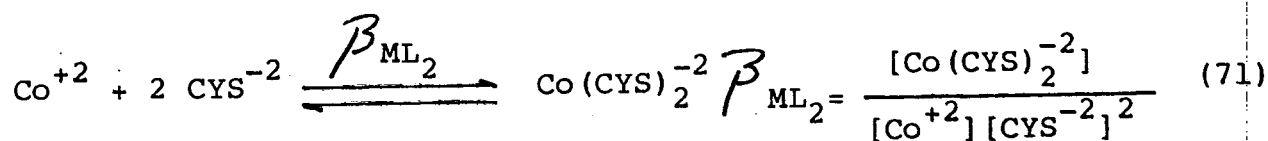
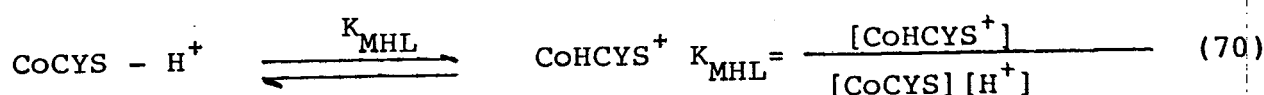
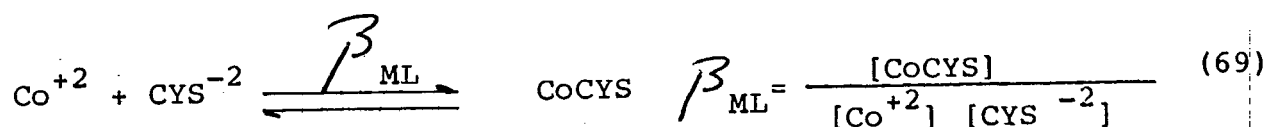


Figura 21 - Curvas de equilíbrio potenciométrico de soluções $5,00 \times 10^{-3} \text{M}$ de CYS na ausência e na presença de $2,5 \times 10^{-3} \text{M}$ de Co^{+2} . Condições: a = moles de base adicionada por mol de Co^{+2} , $\mu = 0,100 \text{M}(\text{KNO}_3)$, $t = 25,00 \pm 0,03^\circ \text{C}$.

As constantes de estabilidade para os complexos normais e protonados determinados, estão expostos na Tabela V (página 75) e os equilíbrios de formação desses complexos, são indicados pelas equações 69, 70, 71 e 72.



Como para os sistemas anteriores, as porcentagens de cada espécie formada foram determinadas, numa faixa de pH 2-12. A Figura 22, mostra as porcentagens das espécies existentes para esse sistema. O metal está mais complexado, a medida em que o pH aumenta. São as espécies 1:2 (metal:ligante) protonada e não protonada as que predominam. A espécie 1:1 (metal:ligante) protonada atinge um máximo a pH 5,2 e a 1:1 não protonada tem o seu máximo a pH 6,0. A formação da espécie Co:CYS 1:2 protonada é máxima a pH 6,8 decrescendo a valores de pH mais elevados, dando lugar à formação da espécie deprotonado cu

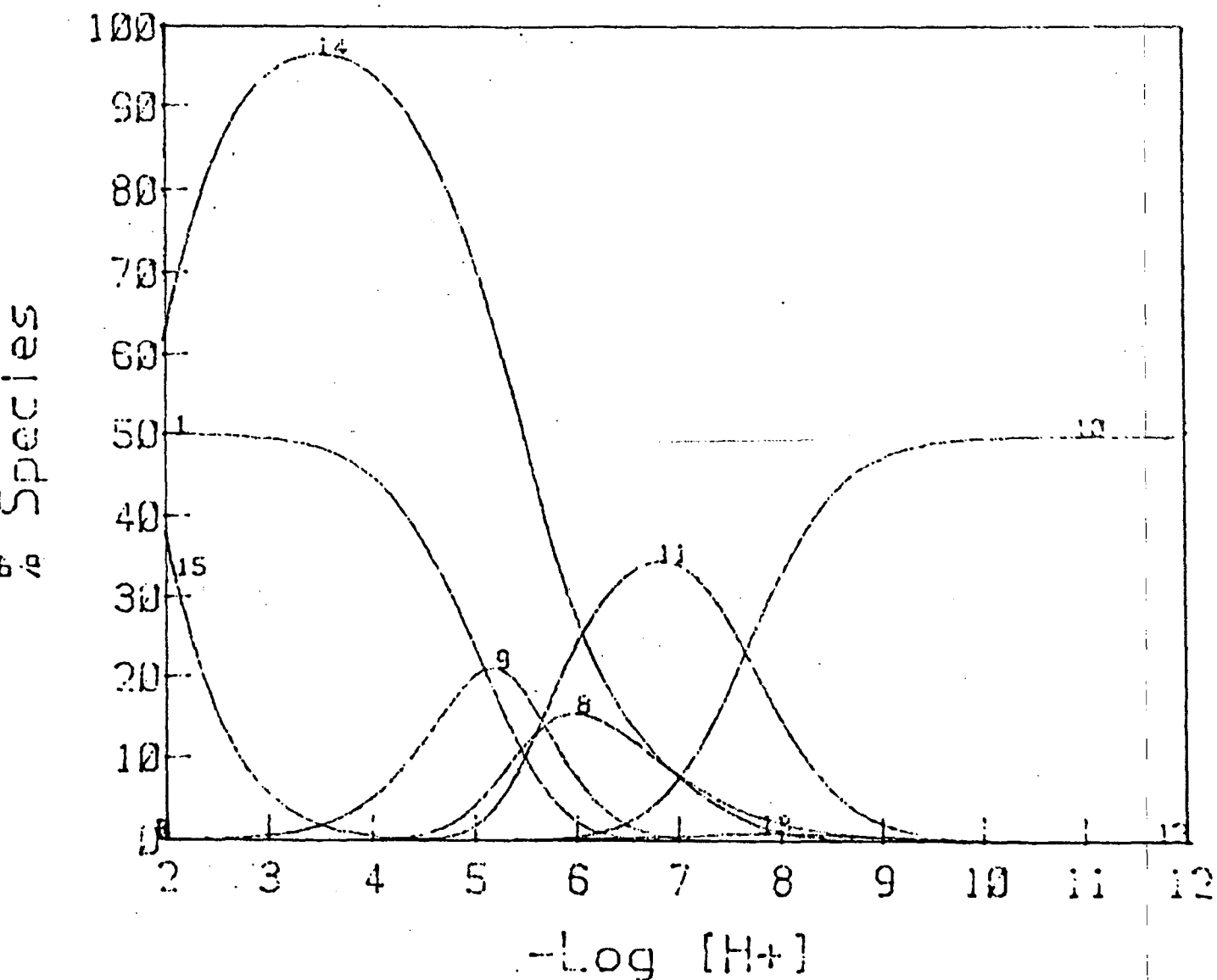


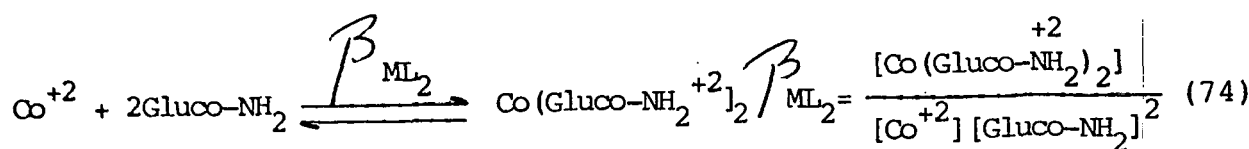
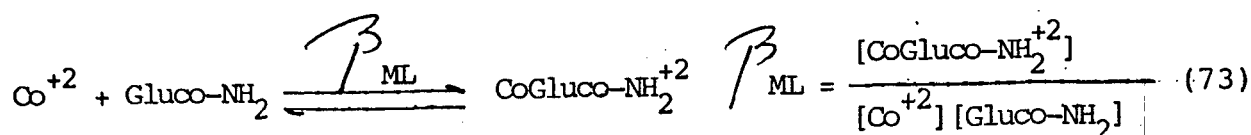
Figura 22 - Curvas de distribuição das espécies para a razão molar 1:2 de Co(II):CYS onde Co^{+2} (I) é o íon aquo-cobalto(II) livre, CoCYS (8) e CoHCYS^+ (9) são as formas não protonada e protonada do complexo Co:CYS 1:1 respectivamente, $\text{Co}(\text{CYS})_2^{+2}$ (10) e $\text{CoH}(\text{CYS})_2^-$ (11) são as formas não protonada e protonada do complexo Co:CYS 1:2 respectivamente, H_2CYS (14) e H_3CYS^+ (15) são as espécies diprotonada e triprotonada do ligante L-cisteína. As concentrações iniciais de CYS e Co^{+3} são $5,00 \times 10^{-3} \text{ M}$ e $2,5 \times 10^{-3} \text{ M}$ respectivamente. ($t = 25,00 \pm 0,03^\circ\text{C}$, $\mu = 0,100 \text{ M}$ (ajustada com KNO_3)).

ja formação é máxima a pH 10,9. A quantidade de ligante livre de cresce rapidamente no intervalo de pH 4-8. A quantidade do íon aquo Co^{+2} decresce rapidamente a pH maior do que 4 e acima de pH = 6,5, está todo complexado formando as espécies 1:1 e 1:2 protonadas e não protonadas. Tentativas foram feitas para detectar a espécie 1:3, essa espécie não existe. Esses fatos sugerem que o ligante funciona como tridentado, coordenando-se com o Co (II) pelos grupos carboxilato ($-\text{COO}^-$), amino ($-\text{NH}_2$) e Tio ($-\text{SH}$), numa provável geometria octaédrica. A Figura 23 mostra a possível estrutura do complexo Co(II):CYS 1:1 .

3.4.2. Sistema Co(II):Gluco-NH_2

Medições potenciométricas do $-\log[\text{H}^+]$, foram realizadas nas razões molares 1:1; 1:2 e 1:3. A Figura 24 mostra as curvas de titulação potenciométrica, para o sistema Co(II):Gluco-NH_2 1:1 e para o ligante livre.

As constantes de estabilidade para os complexos normais estão na Tabela V (pág. 75) e, os equilíbrios, representados pelas equações 73 e 74.



A Figura 25 mostra as porcentagens das espécies

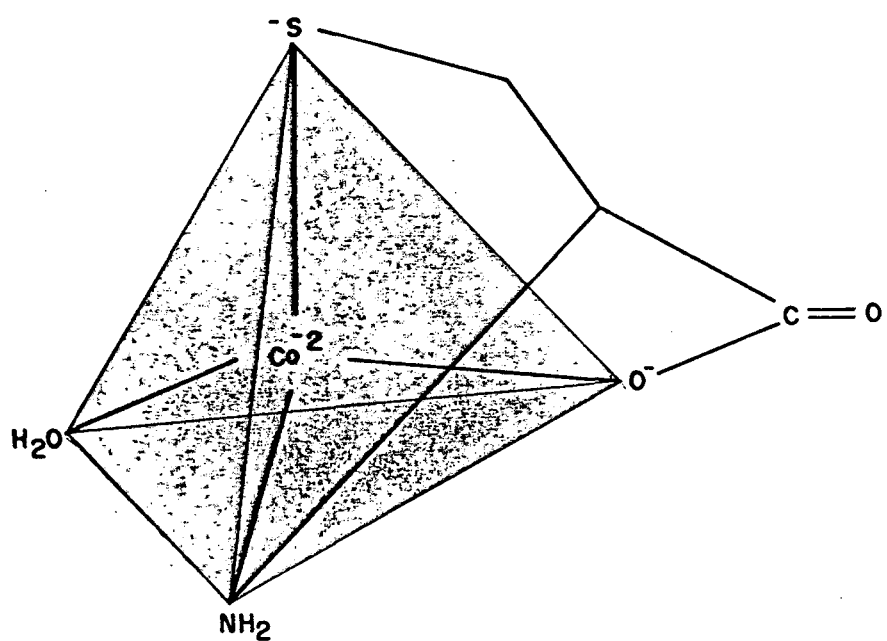


Figura 23 - Estrutura proposta para o íon cisteinato cobaltato(II), CoCYS .

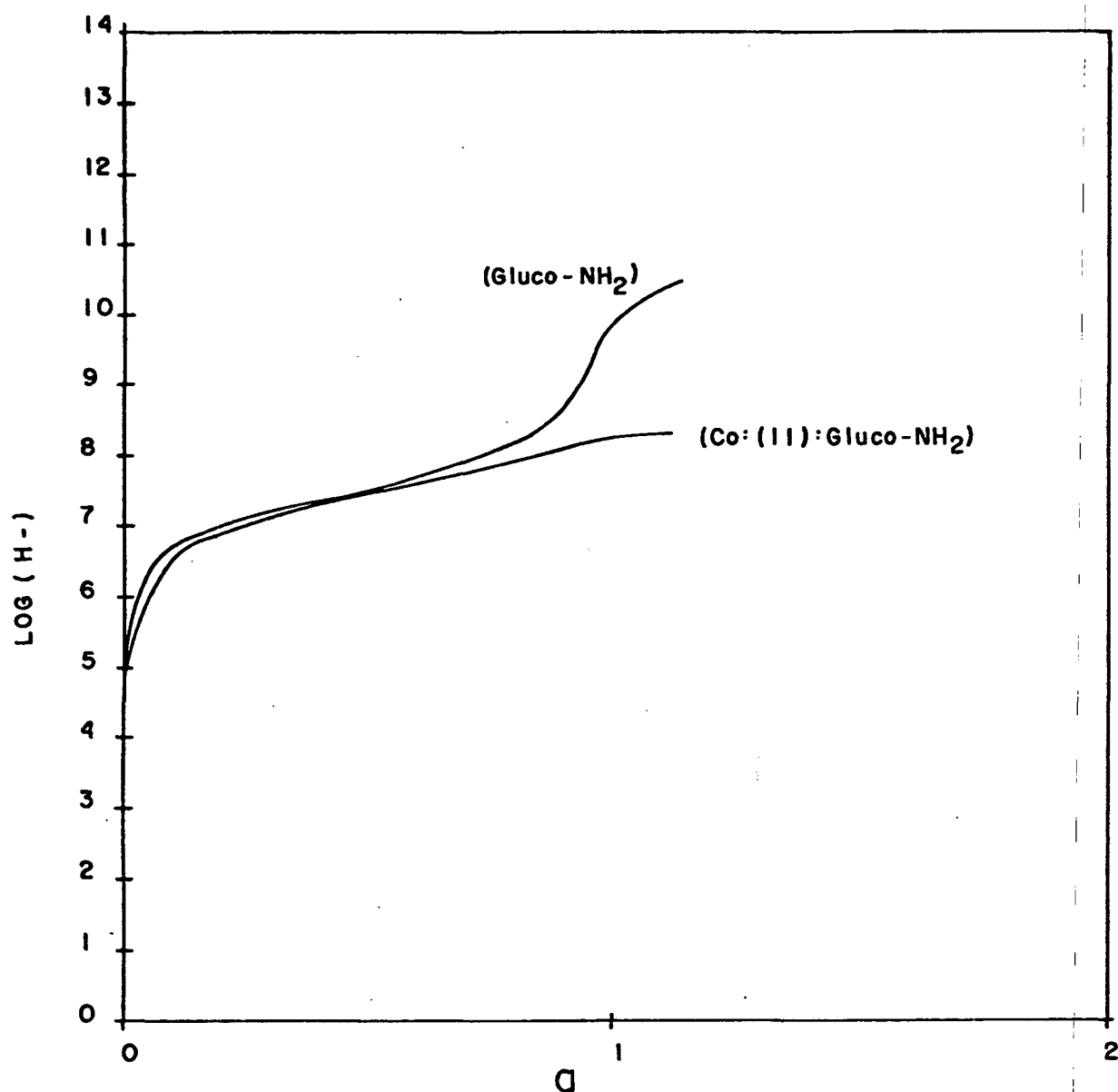


Figura 24 - Curvas de equilíbrio potenciométrico de soluções $5,00 \times 10^{-3} M$ de Gluco-NH₂ na ausência e na presença de $5,00 \times 10^{-3} M$ de Co⁺². Condições: a = moles de base adicionada por mol de Co⁺², $\mu = 0,100 M$ (KNO₃), $t = 25,00 \pm 0,03^{\circ}C$.

existentes no sistema Co(II):Gluco-NH_2 1:1. As quantidades de Co^{+2} livre e do ligante protonado decrescem numa mesma curva que inicia-se a um valor máximo de 79,8% a pH 2,0 e aproxima-se de zero a pH neutro. Esse decréscimo é devido a formação da espécie Co-Gluco 1:1 que atinge um máximo de formação a pH 6,9 com 98,7% formado. A quantidade desse composto de coordenação decresce rapidamente no intervalo de pH 8-9 devido a formação da espécie Co-Gluco 1:2 e da espécie Co(OH)_4^{-2} . A espécie Co-Gluco 1:2 tem a sua formação máxima a pH 8,7 e é 23,5% formada. Sua quantidade decresce acima desse valor de pH e acima de pH 9 o ligante glucosamina é removido da esfera de coordenação do íon Co^{+2} pelos íons OH^- formando a espécie. Tetrahidroxocobaltato(II), Co(OH)_4^{-2} . O ligante glucosamina permanece em solução na sua forma deprotonada, Gluco-NH_2 .

DECOCK⁶⁴ tem reportado, que o Co(II) complexa com a D-Glucosamina, na proporção 1:2 (metal:ligante), com eventual formação de uma espécie deprotonada do tipo MLH_2 . O mesmo autor verifica ainda que o complexo se forma com o ligante funcionando como monodentado, com o sítio de coordenação sendo o grupo amino ($-\text{NH}_2$) e devido a espécie deprotonada, forma também complexos onde o ligante atua como bidentado, tendo como sítio de coordenação os grupos amino ($-\text{NH}_2$) e oxidrila (OH^-) vizinho. Embora o autor nada tenha falado a respeito da geometria do complexo, supõe-se ser o mesmo tetraédrico, pois o Co(II) tem preferência por este tipo de geometria.

A Figura 26, mostra a provável estrutura dos complexos Co(II):Gluco-NH_2 1:1 e 1:2.

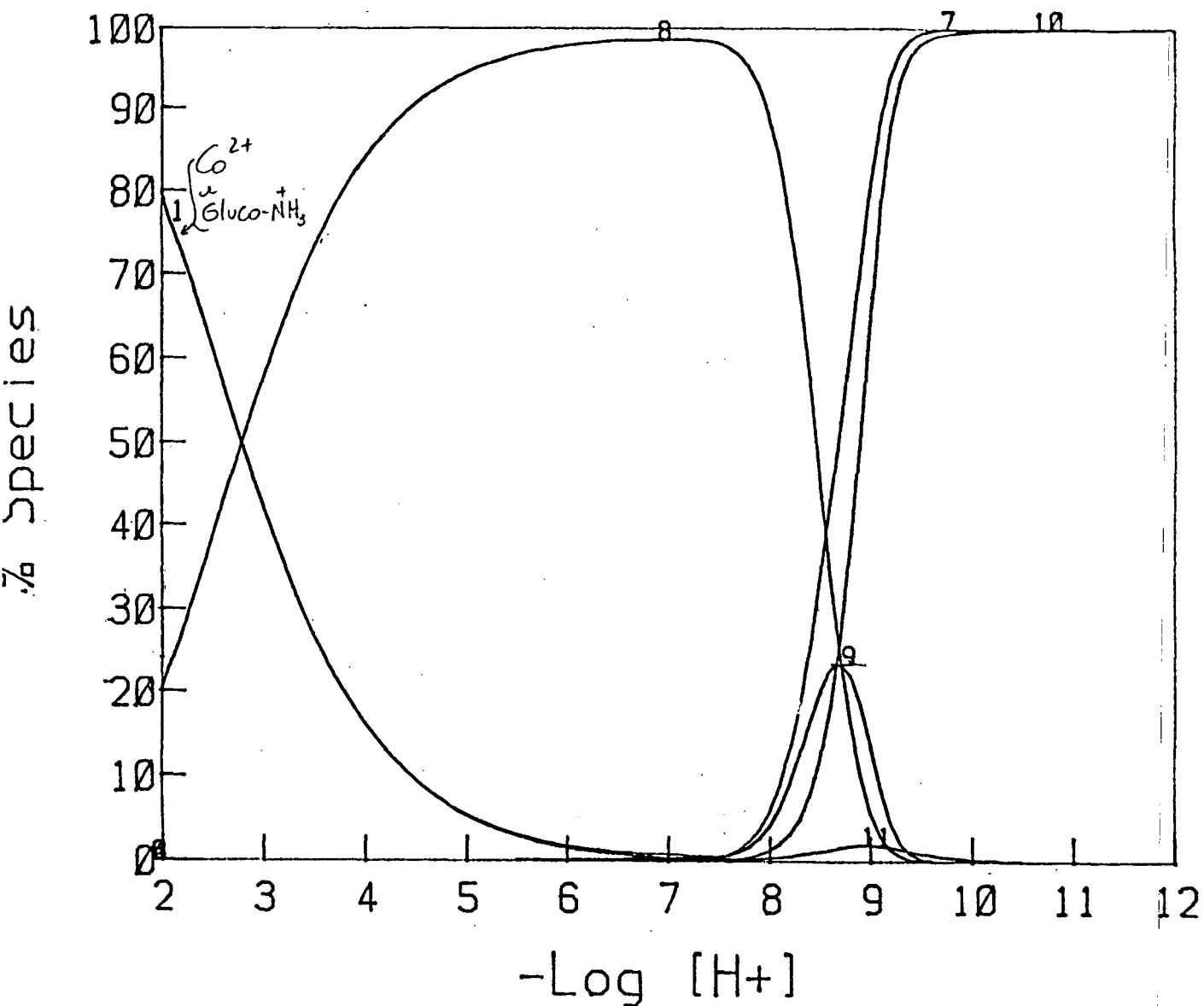


Figura 25 - Curvas de distribuição das espécies para a razão molar 1:1 de Co(II):Gluco-NH_2 onde Co^{+2} (1) é o íon aquocobalto(II) livre, Co(OH)_4^{-2} (7) é o anion tetrahidroxo cobaltato(II), $\text{Co(Gluco-NH}_2)^{+2}$ (8) é a forma não protonada do complexo Co:Gluco-NH_2 1:1, $\text{Co(Gluco-NH}_2)_2^{+2}$ (9) é a forma não protonada do complexo Co:Gluco-NH_2 1:2, Gluco-NH_2 (10) e Gluco-NH_3^+ (11) são as espécies não protonada e protonada do ligante D-glucosamina respectivamente. As concentrações iniciais de Gluco-NH_2 e Co^{+2} são $5,00 \times 10^{-3} \text{M}$ respectivamente. ($t = 25,00 \pm 0,03^\circ\text{C}$, $\mu = 0,100\text{M}$ (ajustada com KNO_3)).

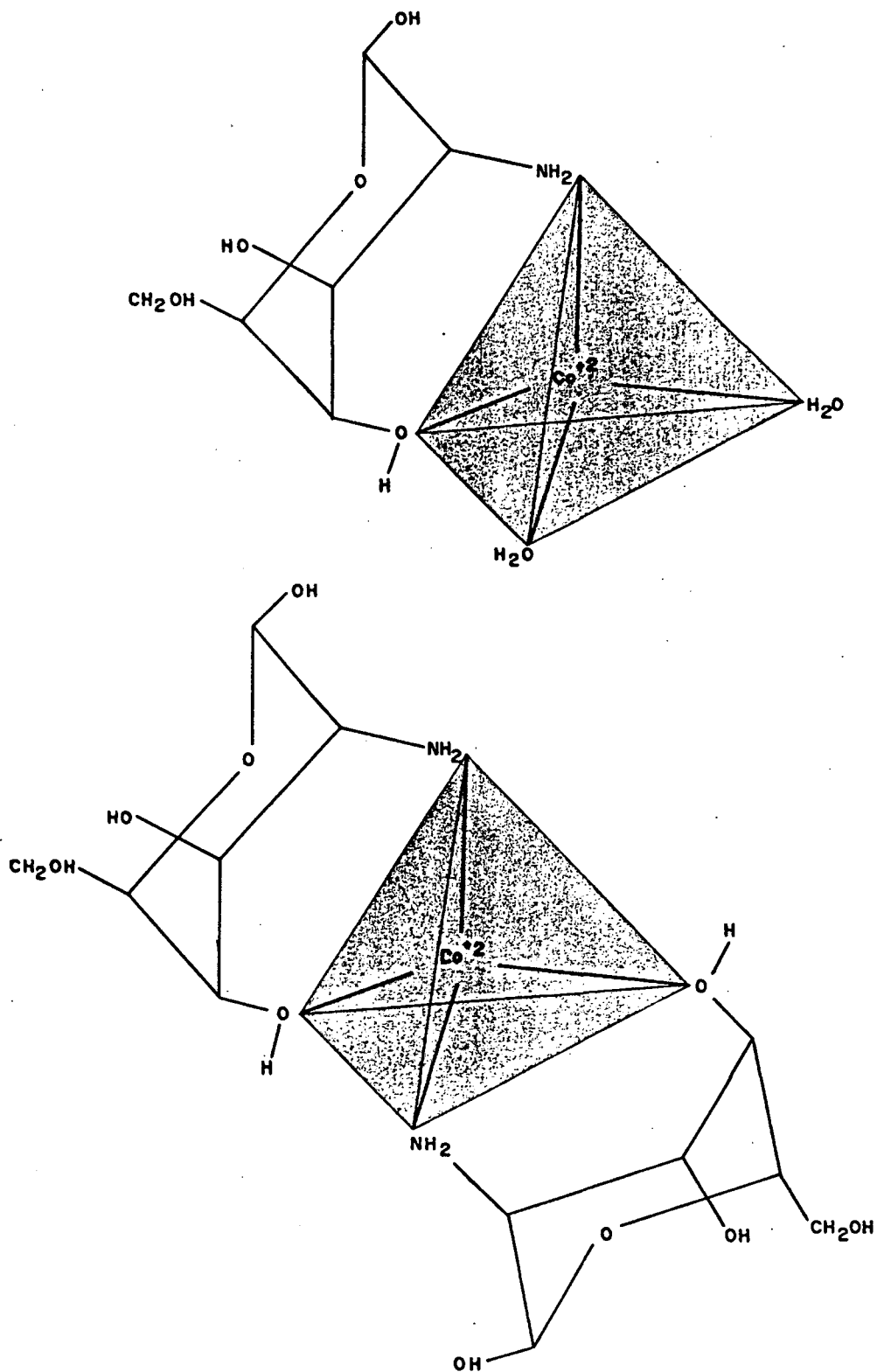


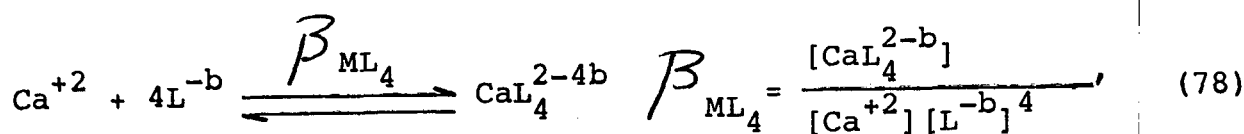
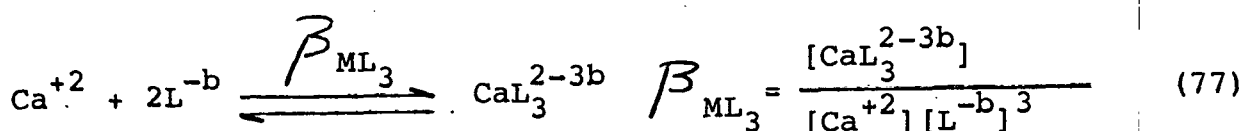
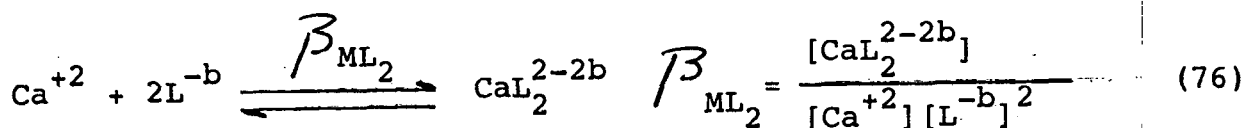
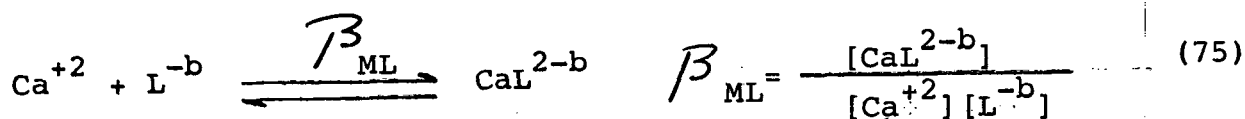
Figura 26 - Estruturas propostas para os íons

a) D-Glucosamina cobalto(II), $\text{Co}(\text{Gluco-NH}_2)^{+2}$

b) bis(D-Glucosamina) cobalto(II), $\text{Co}(\text{Gluco-NH}_2)_2^{+2}$

3.5. Constantes de estabilidade do sistema Ca(II):ligantes

As constantes de estabilidade para a formação dos complexos normais são definidas pelas equações 75, 76, 77 e 78, onde CaL^{2-b} , CaL_2^{2-2b} , CaL_3^{2-3b} e CaL_4^{2-4b} representam respectivamente os não hidrolizados e não protonados complexos nas razões 1:1; 1:2; 1:3 1:4.



Ca^{+2} representa o não hidrolizado íon aquocálcio(II) e L^{-b} representa a não complexada e totalmente deprotonada forma do ligante

As constantes de protonação dos complexos formados, foram expressas com o auxílio das equações 79, 80, 81 e 82.

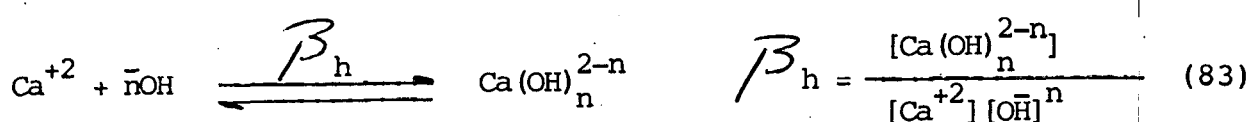
$$K_{\text{MHnL}} = \frac{[\text{CaHnL}^{2-b+n}]}{[\text{CaHn-1L}^{2-b+n-1}] [\text{H}^+]} \quad (79)$$

$$K_{\text{MHnL}_2} = \frac{[\text{CaHnL}_2^{2-2b+n}]}{[\text{CaHn-1L}_2^{2-2b+n-1}] [\text{H}^+]} \quad (80)$$

$$K_{\text{MHnL}_3} = \frac{[\text{CaHnL}_3^{2-3b+n}]}{[\text{CaHn-1L}_3^{2-3b+n-1}] [\text{H}^+]} \quad (81)$$

$$K_{\text{MHnL}_4} = \frac{[\text{CaHnL}_4^{2-4b+n}]}{[\text{CaHn-1L}_4^{2-4b+n-1}] [\text{H}^+]} \quad (82)$$

As constantes de estabilidade do sistema Ca(II): ligante, foram determinadas pelo programa BEST³⁵ já citado anteriormente. A hidrólise do Ca(II) (Eq. 83) foi considerada no cálculo, com as constantes de hidrólise do Ca(II) retiradas da literatura⁶¹. Os valores das constantes de estabilidade do Ca(II): ligantes estão colocadas na Tabela VI (pág. 87).



3.5.1. Sistema Ca(II):CYS

Medições potenciométricas do $-\log[\text{H}^+]$ foram realizadas tanto na razão molar 1:1 como na 1:2. A Figura 27, mostra as curvas de titulação potenciométrica para o sistema Ca(II):CYS 1:2 e para o ligante livre. As constantes de estabilidade determinadas para os complexos normais e protonados, estão expostos na Tabela VI (pág.87) e os equilíbrios de formação, são

Tabela VI. Log das constantes^a da estabilidade dos complexos de Ca(II) (t= 25,00 ± 0,03°C; μ= 0,100M (KNO₃))

	$\frac{[ML]}{[M][L]}$	$\frac{[ML_2]}{[M][L]^2}$	$\frac{[ML_3]}{[M][L]^3}$
L-cisteína (CYS)	5,93	7,92	-
D-Glucosamina (Gluco=NH ₂)	8,87	10,48	13,05
Ácido 2-Aminoetilfosfônico (2-AEP)	2,87	-	-
	1,74 ^b	-	-

a. Para as constantes de estabilidade determinadas neste trabalho, os desvios padrões são menores que 0,1, sobre os dados das curvas de equilíbrio potenciométrico.

b. Ref. 52.

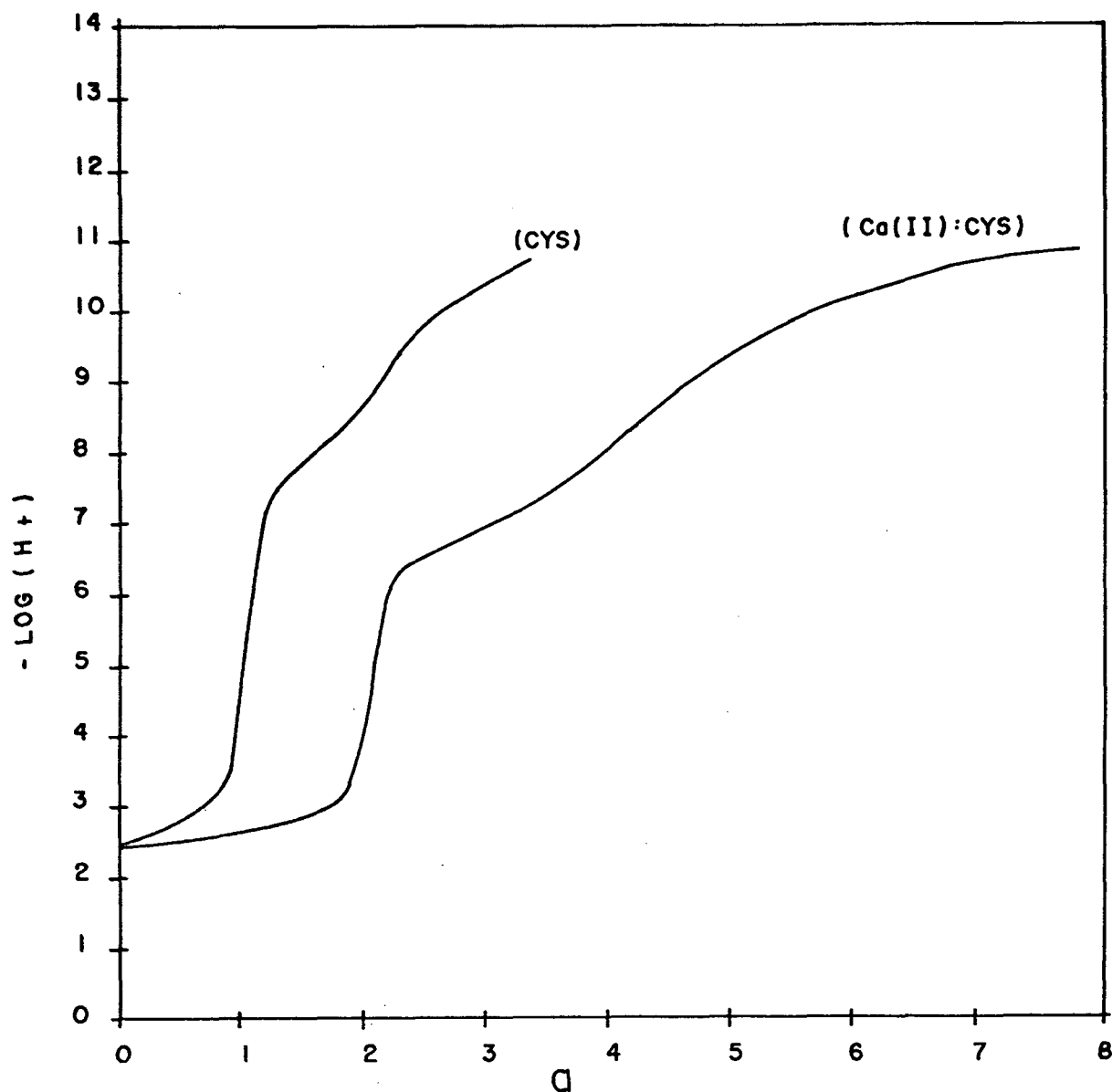
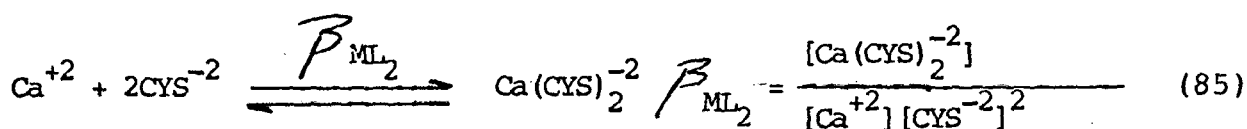
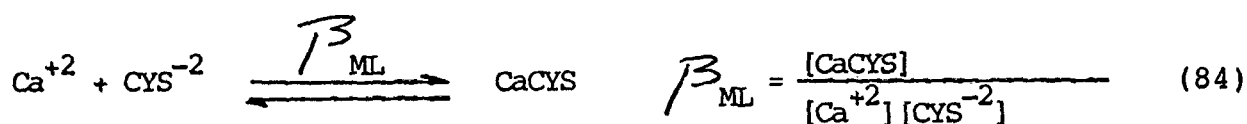


Figura 27 - Curvas de equilíbrio potenciométrico de soluções $5,00 \times 10^{-3} \text{M}$ de CYS na ausência e na presença de $2,5 \times 10^{-3} \text{M}$ de Ca^{+2} . Condições: a = moles de base adicionada por mol de Ca^{+2} , $\mu = 0,100 \text{M} (\text{KNO}_3)$. $t = 25,00 \pm 0,03^\circ \text{C}$.

indicados pelas equações 84 e 85.



As quantidades de cada espécie, foram determinadas e são mostradas na Figura 28. A concentração do íon Ca^{+2} permanece inalterada até pH 6,0 e corresponde a 50% da quantidade inicial do ligante cisteína. Acima de pH 6 o Ca(II) complexa com a cisteína na proporção de 1:1 e 1:2 metal:ligante. A curva mostra que o Ca(II) só complexa a valores de pH acima de 6,5. A formação da espécie CaCYS é máxima a pH 8,8 com o Ca(II) praticamente todo complexado. A espécie $\text{Ca}(\text{CYS})_2^{-2}$ aparece a valores de pH acima de 9 e atinge um máximo de formação a pH 11,9. Com o aumento do pH o ligante fica mais deprotonado e, portanto mais disponível para coordenar com o íon metálico.

Pelos dados obtidos, verifica-se que a espécie 1:1 não protonada, apresenta um $\log \beta$ duas unidades menor do que a espécie 1:2 não protonada, porém o seu porcentual de formação na faixa de pH estudada é muito maior.

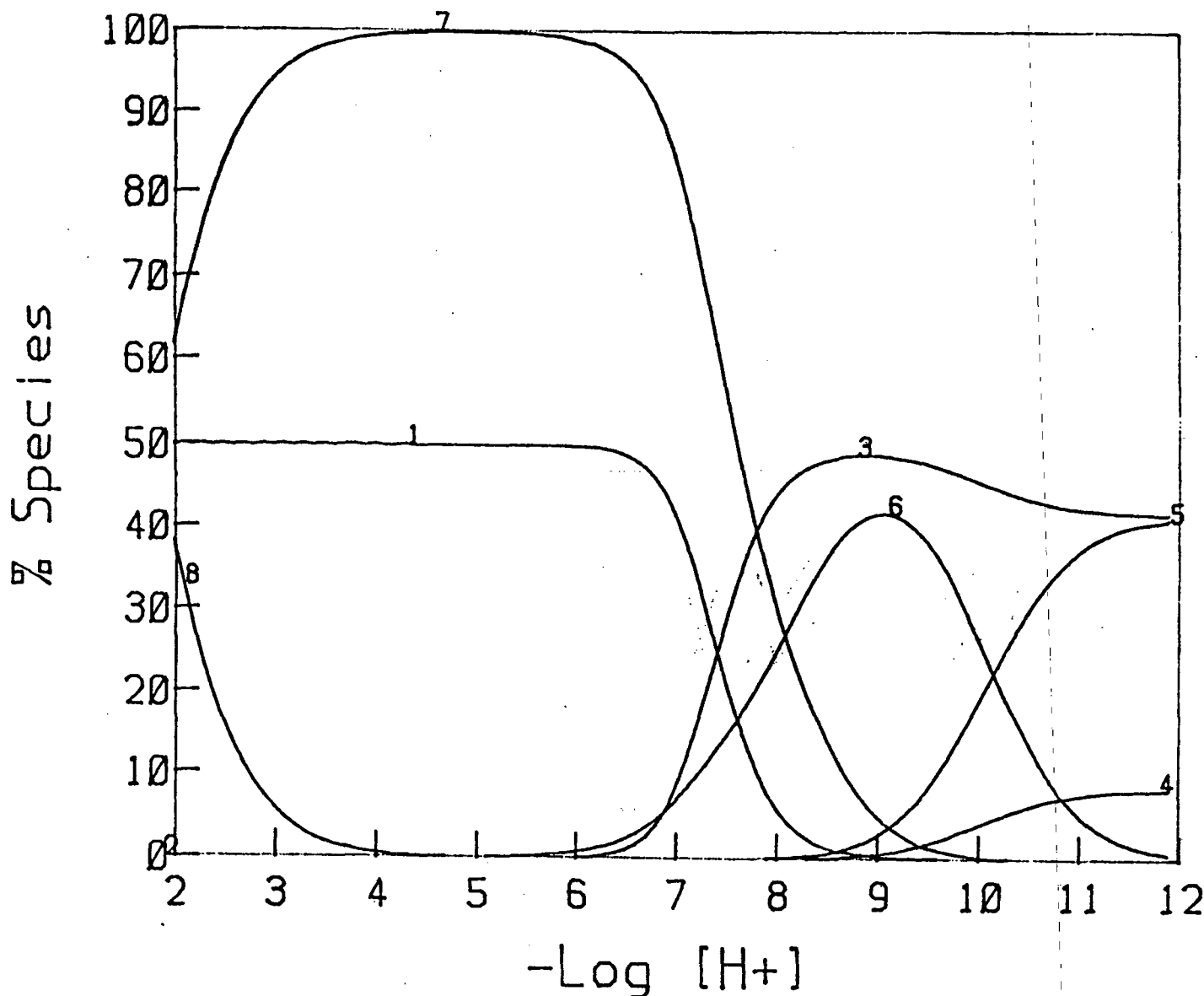


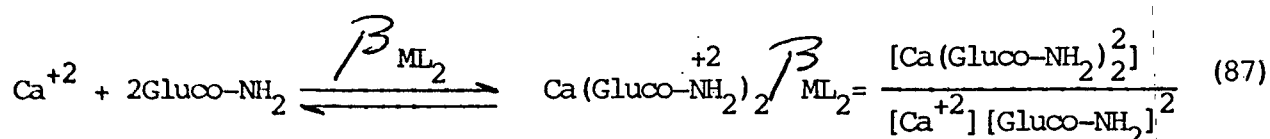
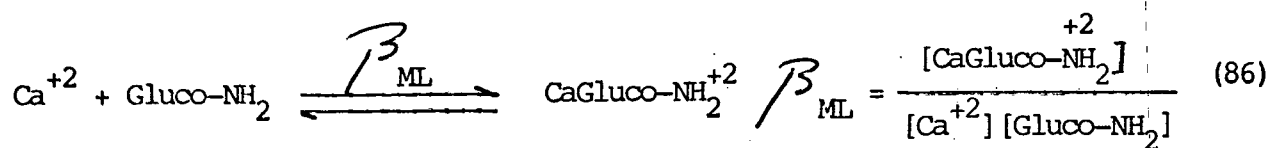
Figura 28 - Curvas de distribuição das espécies para a razão molar 1:2 de Ca(II):CYS onde Ca^{+2} é o íon aquo-cálcio(II) livre, CaCYS(3) é a forma não protonada do complexo Ca:CYS 1:1, $\text{Ca}(\text{CYS})_2^{-2}$ (4) é a forma não protonada do complexo Ca:CYS 1:2, CYS^{-2} (5), HCYS^+ (6), H_2CYS (7) e H_3CYS^+ (8) são as espécies não protonada, monoprotionada, diprotionada e triprotionada do ligante L-cisteína respectivamente. As concentrações iniciais de CYS e Ca^{+2} são $5,00 \times 10^{-3}\text{M}$ e $2,5 \times 10^{-3}\text{M}$ respectivamente. ($t = 25,00 \pm 0,03^\circ\text{C}$; $\mu = 0,100\text{M}$ (ajustada com KNO_3)).

Desta forma, podemos sugerir que o sistema Ca(II):CYS, forma-se preferencialmente numa proporção 1:1 não protonada, com pouca formação da espécie 1:2 não protonada, com o ligante funcionando como tridentado, com os sítios de coordenação sendo o grupo amino (-NH₂), o grupo Tio (-SH) e o grupo carboxilato (-COO⁻). Supõe-se ainda uma geometria octaédrica para o complexo, já que o metal tem preferência por este tipo de geometria. A Figura 29, mostra as possíveis estruturas dos complexos Ca(II):CYS 1:1 e 1:2.

3.5.2. Sistema Ca(II):Gluco-NH₂

Medições potenciométricas do $-\log[H^+]$, foram realizadas nas razões molares 1:1; 1:2; 1:3 e 1:4, com os melhores resultados, sendo obtidos na razão molar 1:3. Não houve aparecimento de precipitados, o que tornou possível trabalhar com um bom número de pontos. A Figura 30, mostra as curvas de titulação potenciométrica, para o sistema Ca(II):Gluco-NH₂ 1:3 e para o ligante livre.

As constantes de estabilidade para os complexos normais estão na Tabela VI (pág.87) e os equilíbrios representados pelas equações 86, 87 e 88.



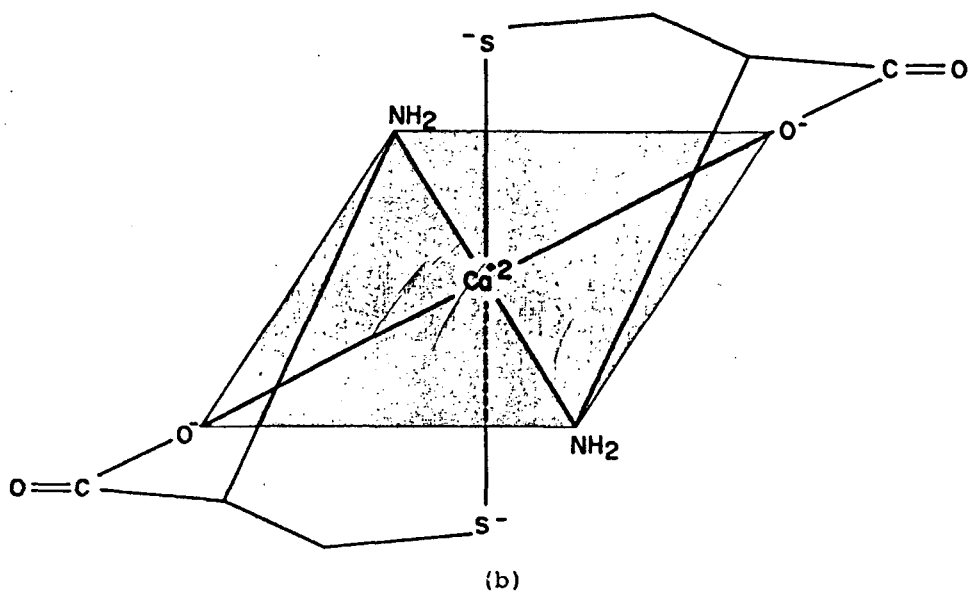
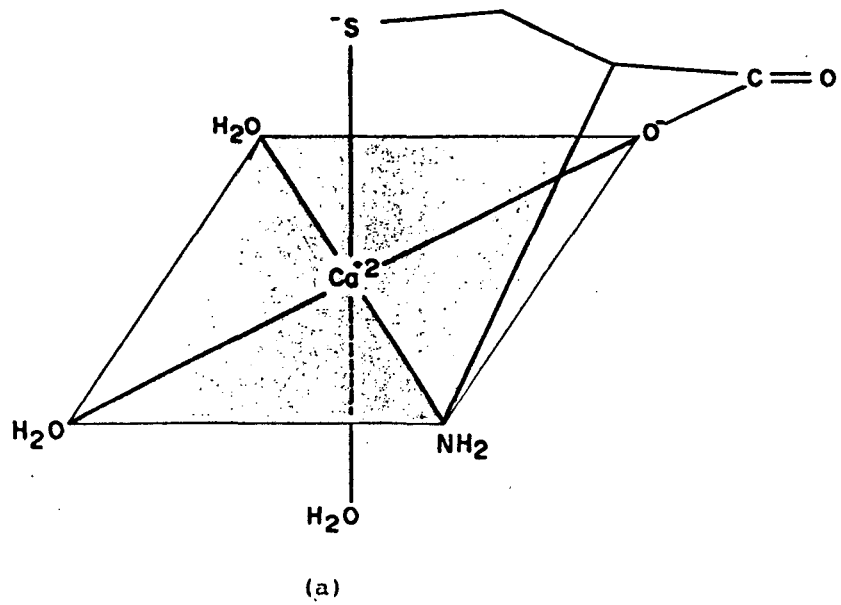


Figura 29 - Estruturas propostas para os íons

a) cisteinato calcitato(II), $\text{Ca}(\text{CYS})$

b) bis(cisteinato) calcitato(II), $\text{Ca}(\text{CYS})_2$

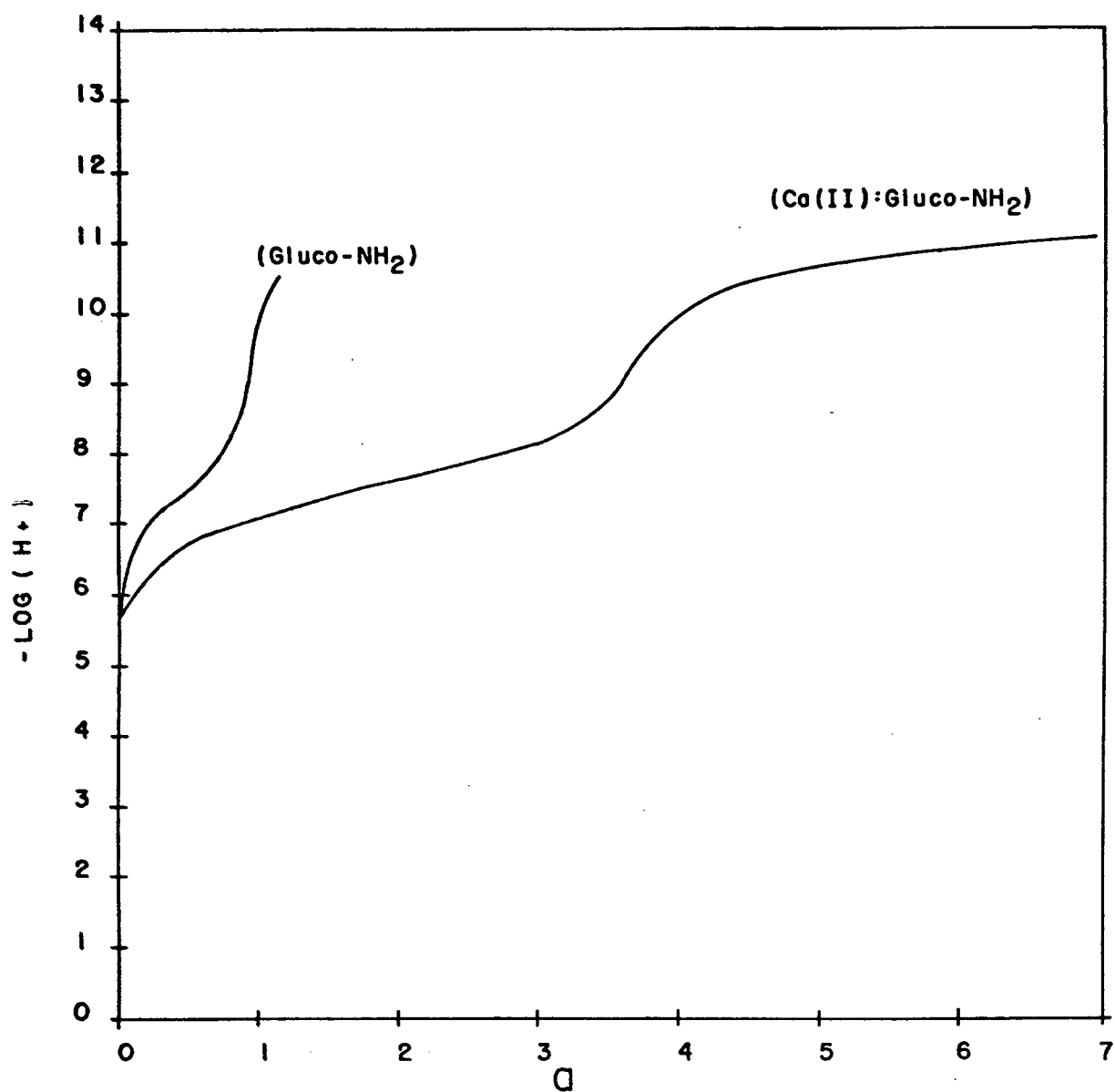
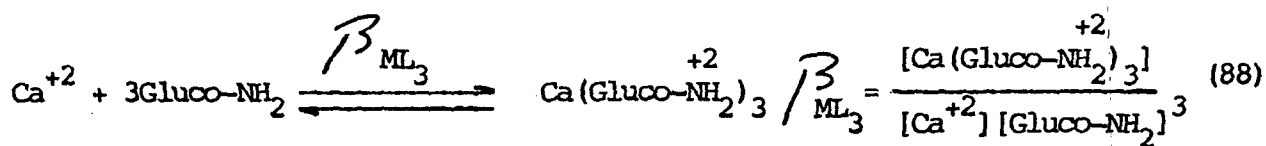


Figura 30 - Curvas de equilíbrio potenciométrico de soluções $5,00 \times 10^{-3} \text{M}$ de Gluco- NH_2 na ausência e na presença de $1,67 \times 10^{-3} \text{M}$ de Ca^{+2} . Condições: $a = \text{moles de base adicionada por mol de } \text{Ca}^{+2}$, $\mu = 0,100 \text{M}$ (KNO_3), $t = 25,00 \pm 0,03^\circ \text{C}$.



A Figura 31 mostra as quantidades de cada espécie presente no sistema Ca(II):Gluco 1:3 na forma de porcentagem em relação ao ligante. Em contraste com o sistema Ca(II):CYS (pág. 87) no qual o íon Ca(II) só coordena com o ligante cisteína a pH aproximadamente neutro ou na faixa básica, no sistema Ca(II):Gluco mesmo em valores de pH baixos, o Ca^{+2} apresenta-se coordenado. Acima de pH 3,0 o Ca^{+2} está totalmente coordenado. A espécie $\text{Ca}(\text{Gluco})^{+2}$ tem seu ponto máximo de formação a pH 3,7, decrescendo ligeiramente a valores de pH acima de 7 para dar lugar à formação de quantidades menores das espécies $\text{Ca}(\text{Gluco})_2^{+2}$ e $\text{Ca}(\text{Gluco})_3^{+2}$.

A formação da espécie $\text{Ca}(\text{Gluco})_3$ e a não formação de espécies com maiores números de ligantes, sugere que a D-Glucosamina funciona como monodentada, tendo como sítio de coordenação, o grupo amino ($-\text{NH}_2$). Embora não tenhamos a presença de espécies deprotonadas, supõe-se que ocorra uma fraca interação de uma oxidrila não deprotonada vizinha ao grupo amino ($-\text{NH}_2$) com o íon metálico central. A geometria apresentada provavelmente é a octaédrica, já que o Ca(II) tem preferência por ela. A Figura 32, mostra as prováveis estruturas dos complexos formados nas proporções 1:1 e 1:2.

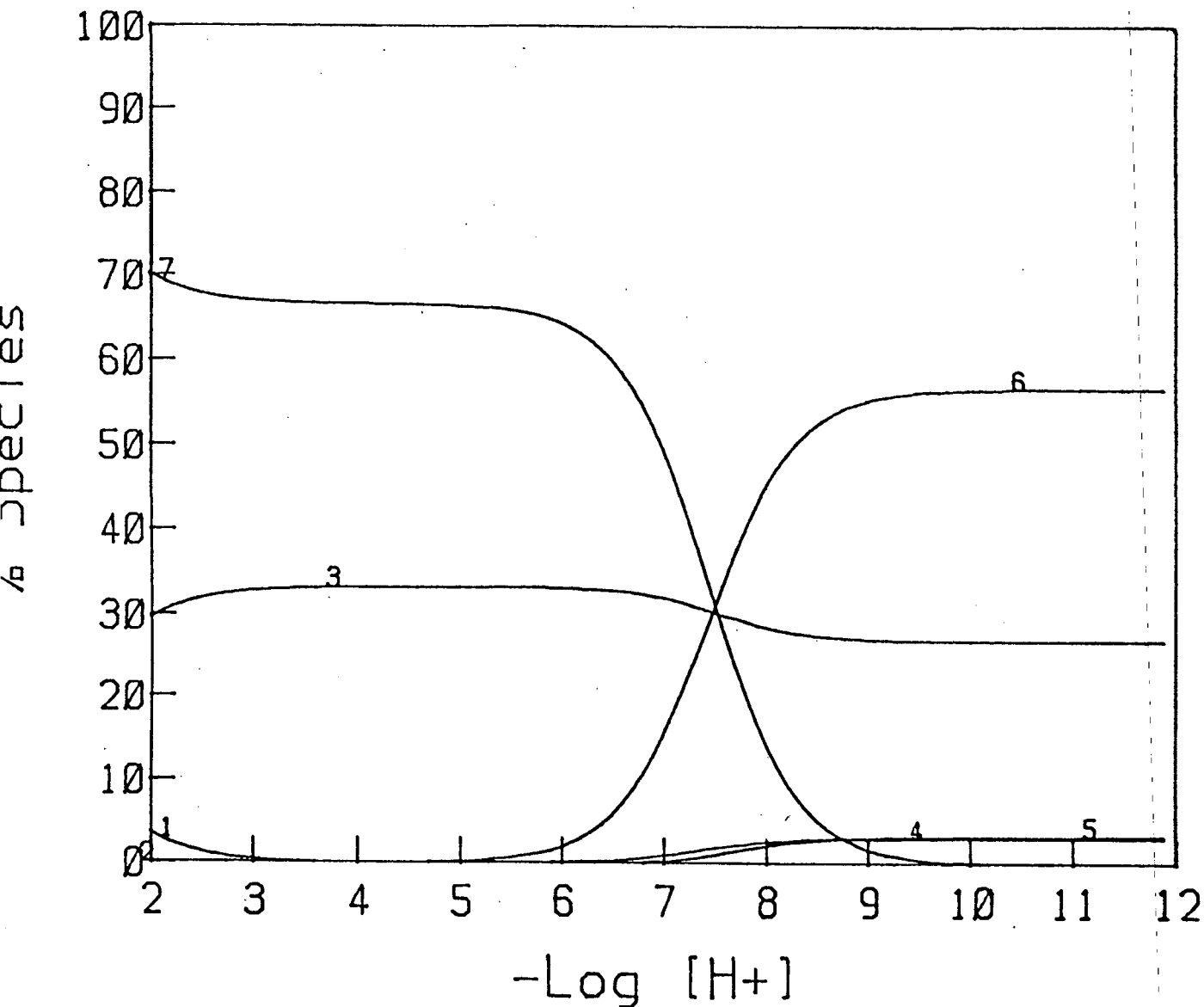


Figura 31 - Curvas de distribuição das espécies para a razão molar 1:3 de Ca(II):Gluco-NH_2 onde Ca^{+2} (I) é o íon aquocálcio(II) livre, $\text{Ca(Gluco-NH}_2)_2^{+2}$ (3) é a forma não protonada do complexo Ca:Gluco-NH_2 1:1, $\text{Ca(Gluco-NH}_2)_2^{+2}$ (4) é a forma não protonada do complexo Ca:Gluco-NH_2 1:2, $\text{Ca(Gluco-NH}_2)_3^{+2}$ (5) é a forma não protonada do complexo Ca:Gluco-NH_2 1:3, Gluco-NH_2 (6) e Gluco-NH_3^+ (7) são as espécies não protonada e protonada do ligante D-glucosamina respectivamente. As concentrações iniciais de Gluco-NH_2 e Ca^{+2} são $5,00 \times 10^{-3} \text{ M}$ e $1,67 \times 10^{-3} \text{ M}$ respectivamente. ($t = 25,00 \pm 0,03^\circ \text{C}$, $\mu = 0,100 \text{ M}$ (ajustada com KNO_3)).

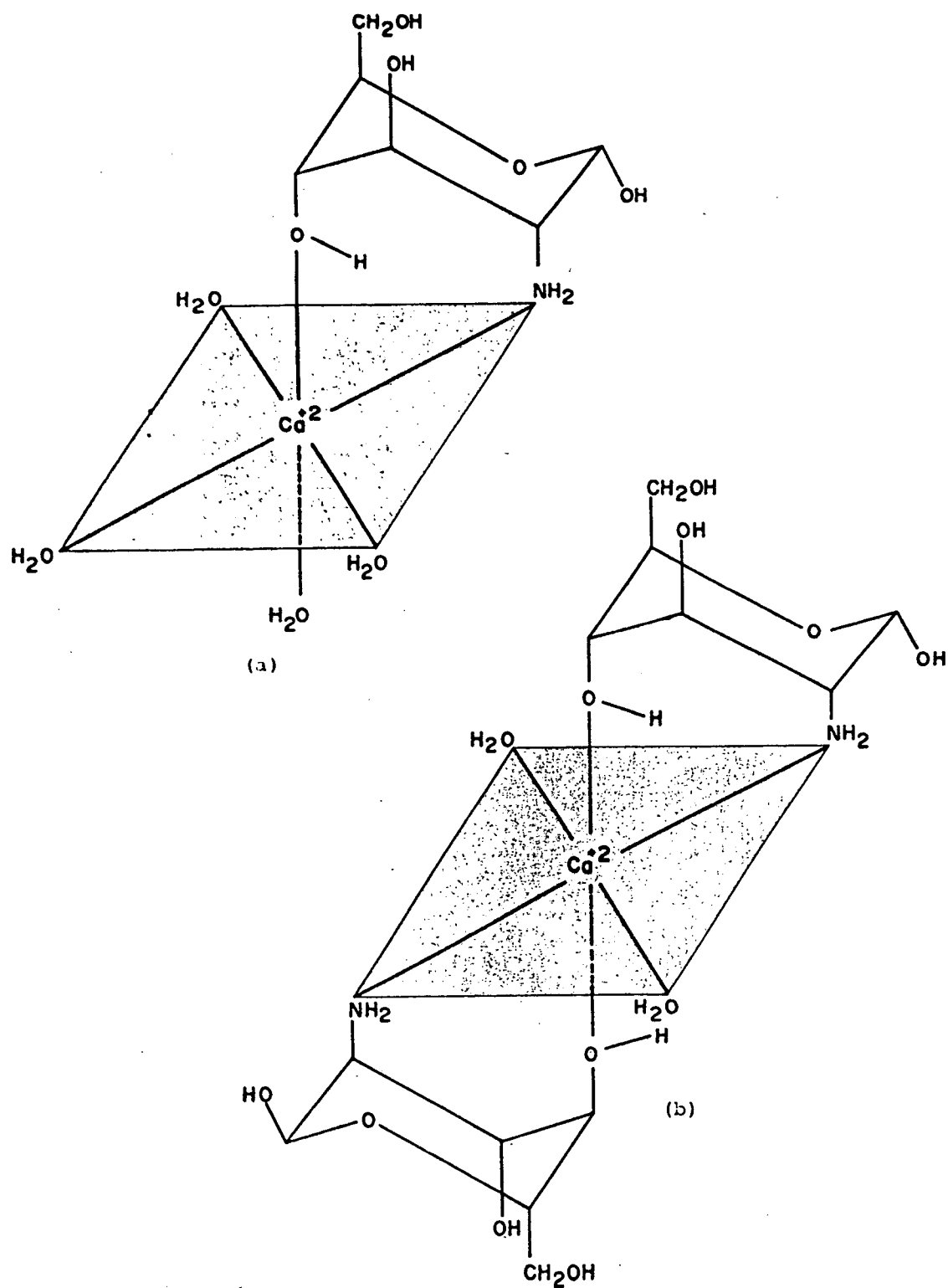


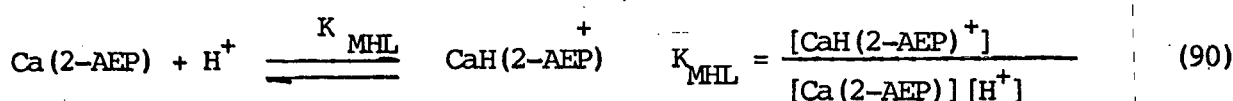
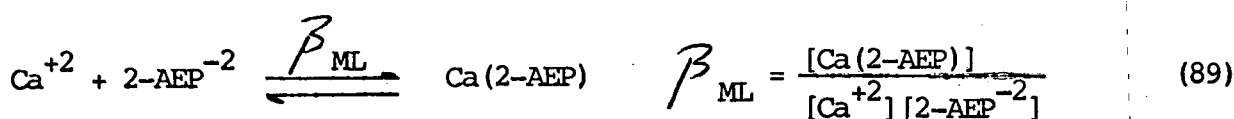
Figura 32 - Estruturas propostas para os íons:

a) D-Glucosamina cálcio(II), $\text{Ca}(\text{Gluco-NH}_2)^{+2}$

b) bis (D-glucosamina) Cálcio(II), $\text{Ca}(\text{Gluco-NH}_2)_2^{+2}$.

3.5.3. Sistema Ca(II):2-AEP

Medições potenciométricas do $-\log[H^+]$, foram realizadas na razão molar 1:3. Não houve aparecimento de precipitado, tornando-se possível, utilizar todos os pontos da curva de titulação para o cálculo das constantes. A Figura 33, mostra as curvas de titulação potenciométrica, para o sistema Ca(II):2-AEP 1:3 e para o ligante livre. As constantes de estabilidade para os complexos formados, estão na Tabela VI (pág. 87) e os equilíbrios representados pelas equações 89 e 90.



A Figura 34 mostra as quantidades das espécies presentes no sistema Ca(II):2-AEP na proporção molar de 1:3, ou seja 1 mol de Ca(II) para 3 moles de 2-AEP. Isso indica que a quantidade máxima de íons Ca^{+2} que poderá existir na solução é 33,3%. O íon Ca^{+2} permanece não coordenado até pH 8,0. A valores de pH acima de 8,0 ocorre a formação da espécie Ca(2-AEP) cuja concentração aumenta com um aumento do pH.

MOHAN et ABBOTT⁵², determinaram o log das espécies 1:1 protonada e não protonada, reportando que devido a baixa tendência deste metal para hidrolizar e devido a baixa estabilidade da espécie 1:1 não protonada, os complexos formados são de ligantes atuando como monodentados com o sítio de coordenação sendo

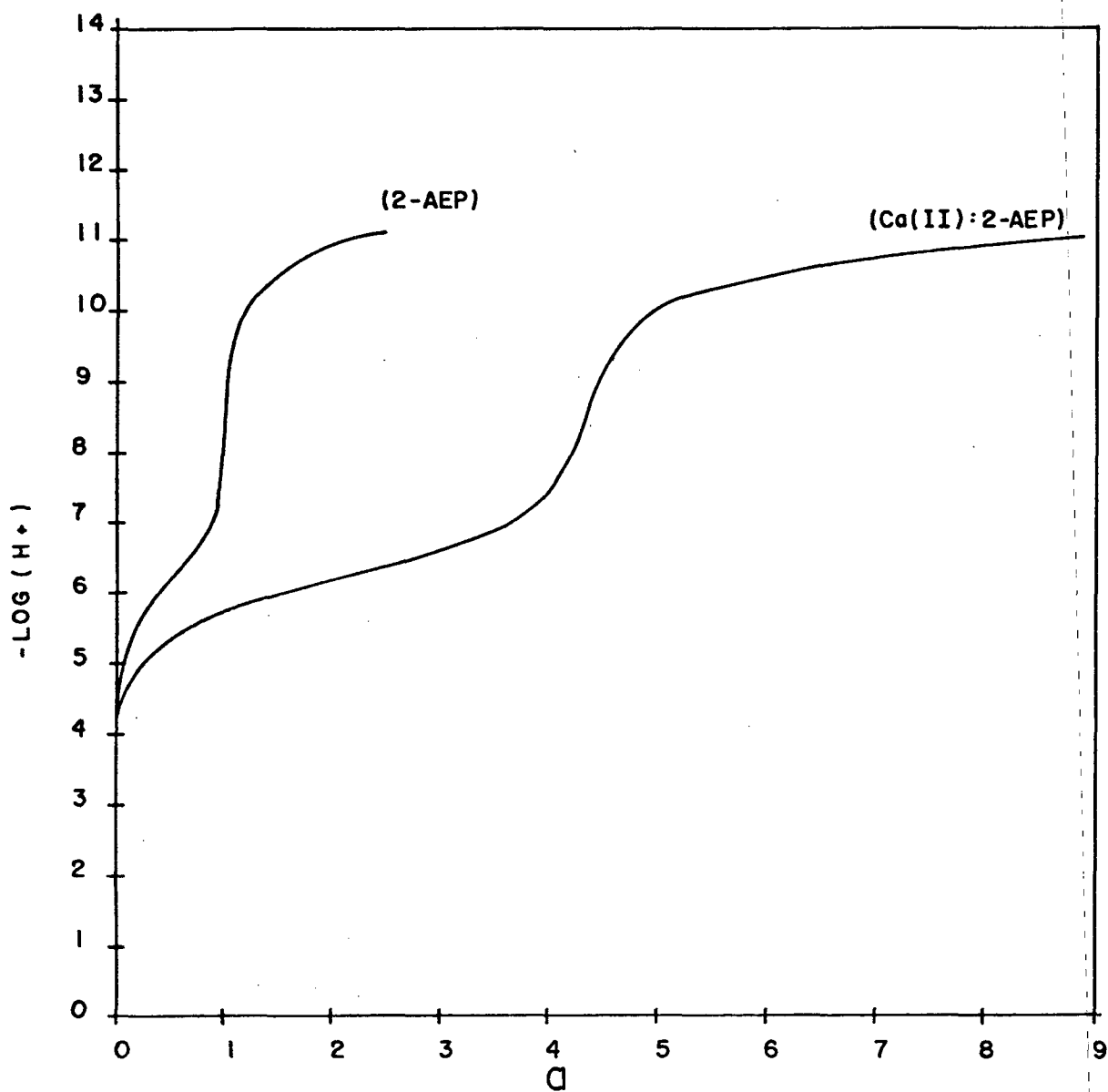


Figura 33 - Curvas de equilíbrio potenciométrico de soluções $5,00 \times 10^{-3} \text{ M}$ de 2-AEP na ausência e na presença de $1,67 \times 10^{-3} \text{ M}$ de Ca^{+2} . Condições: $a = \text{moles de base adicionada por mol de } \text{Ca}^{+2}$, $\mu = 0,100 \text{ M}(\text{KNO}_3)$, $t = 25,00 \pm 0,03^\circ \text{C}$.

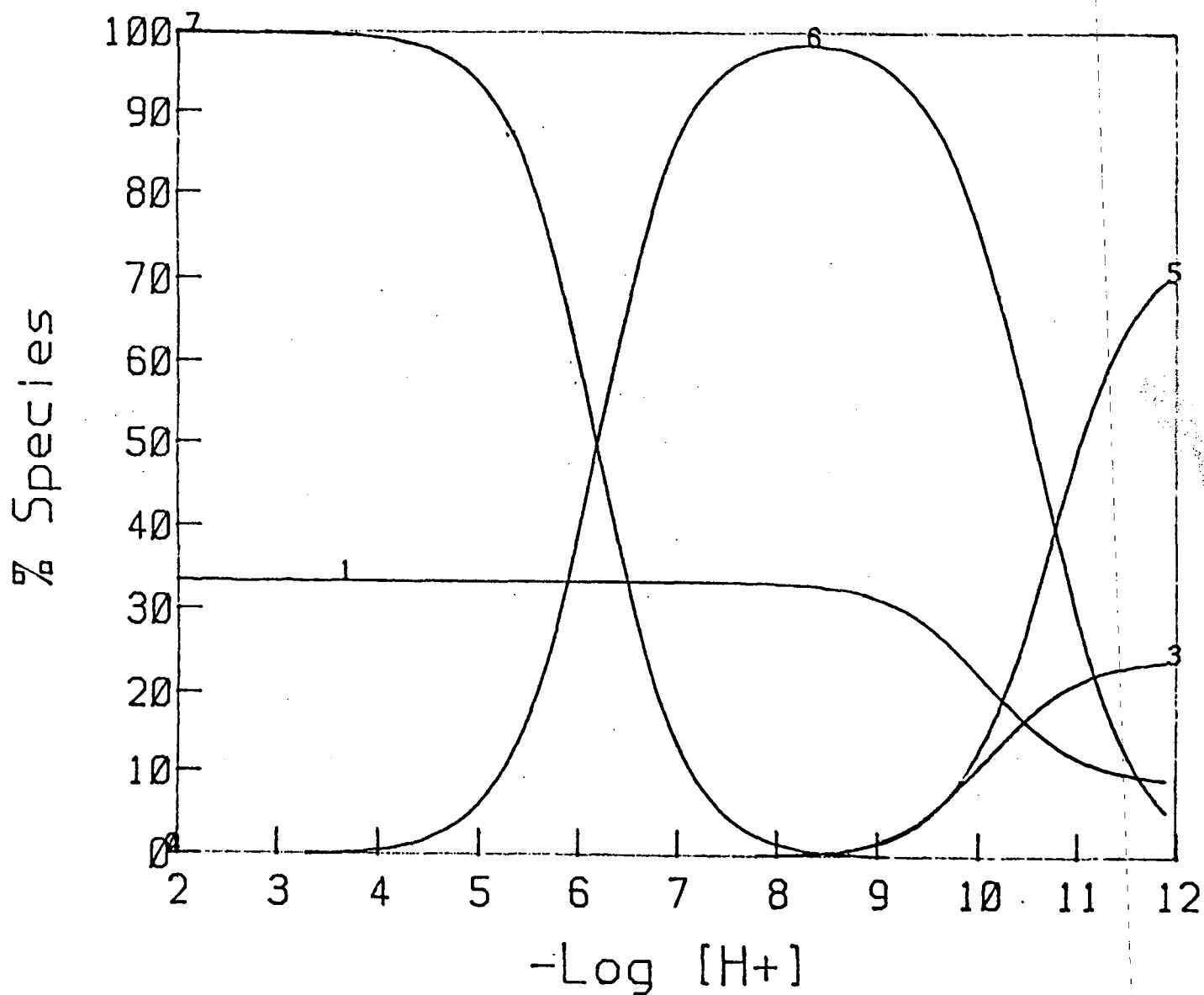


Figura 34 - Curvas de distribuição das espécies para a razão molar 1:3 de Ca(II):2-AEP onde Ca^{+2} (1) é o íon aquocálcio(II) livre, $\text{Ca}(2\text{-AEP})$ (3) é a forma não protonada do complexo Ca:2-AEP 1:1, 2-AEP^{-2} (5), $\text{H}(2\text{-AEP})^{-}$ (6) e $\text{H}_2(2\text{-AEP})$ (7) são as espécies não protonada, monoprotionada e diprotionada do ligante ácido 2-aminoetilfosfônico respectivamente. As concentrações iniciais de 2-AEP e Ca^{+2} são $5,00 \times 10^{-3}\text{M}$ e $1,67 \times 10^{-3}\text{M}$ respectivamente. ($t = 25,00 \pm 0,03^\circ\text{C}$, $\mu = 0,100\text{M}$ (ajustada com KNO_3)).

predominantemente o fosfonato ($\text{P}(\text{OH})_3$).

O ligante possivelmente funciona como bidentado, ligando-se ao íon metálico, através dos grupos amino e fosfonato, adquirindo uma geometria octaédrica, já que o metal possui preferência por esta geometria. A Figura 35, mostra a provável estrutura do complexo $\text{Ca}(\text{II}):2\text{-AEP } 1:1$.

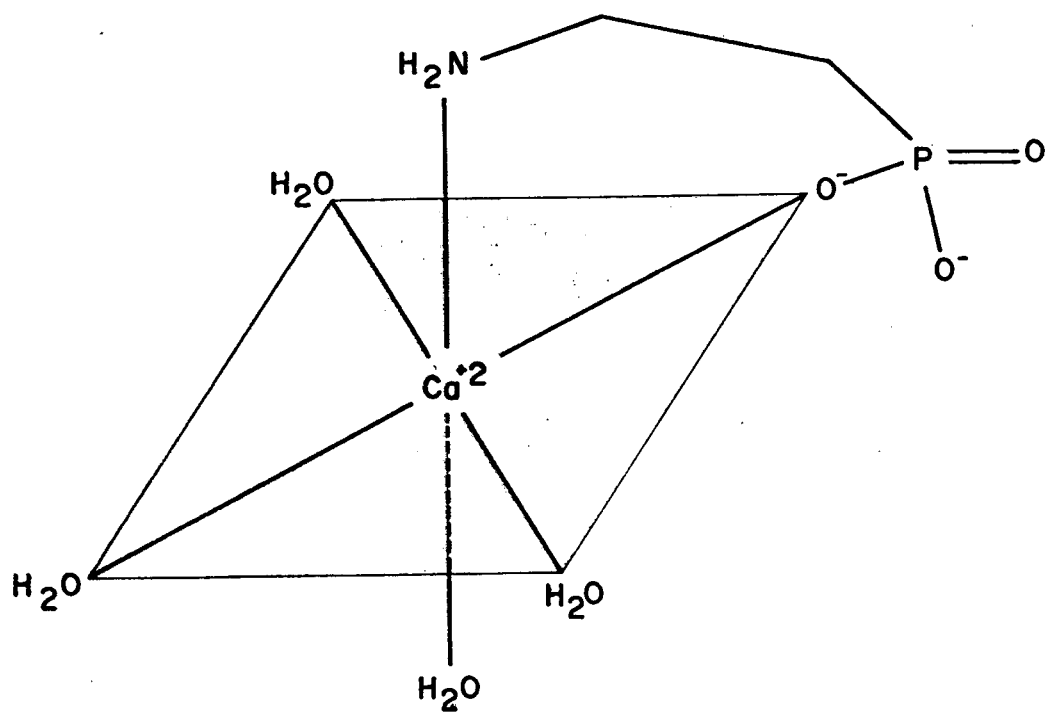
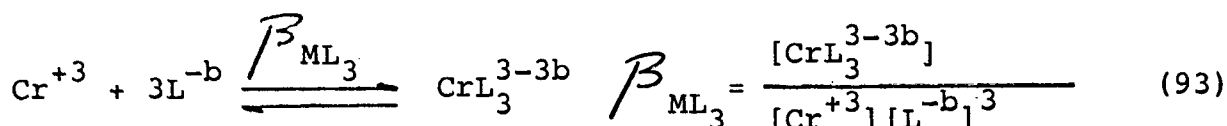
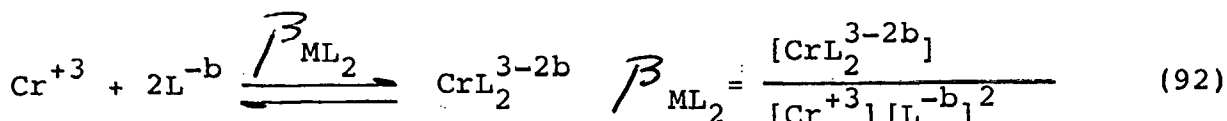
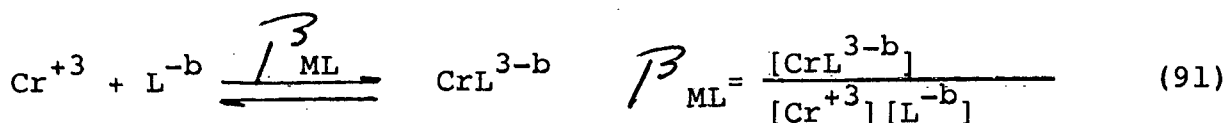


Figura 35 - Estrutura proposta para o íon calcínato(II),
(2-aminoetilfosfonato). Ca(2-AEP).

3.6. Constantes de estabilidade do sistema Cr(III):ligantes

As constantes de estabilidade normais são definidas pelas equações 91, 92 e 93.

CrL^{3-b} ; CrL_2^{3-2b} e CrL_3^{3-3b} representam respectivamente os não hidrolizados e não protonados complexos nas razões molares 1:1 ; 1:2 e 1:3.



Cr^{+3} representa o não hidrolizado íon aquocromo(III) e, L^{-b} representa a não complexada e totalmente deprotonada forma do ligante.

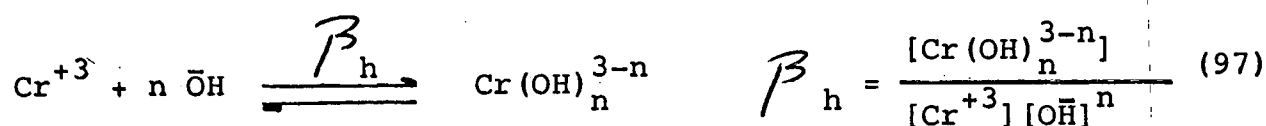
As constantes de protonação dos complexos formados, foram expressas com o auxílio das equações 94, 95 e 96.

$$K_{\text{MHL}} = \frac{[\text{CrHL}^{3-b+n}]}{[\text{CrHn-1L}^{3-b+n-1}][\text{H}^+]} \quad (94)$$

$$K_{\text{MHL}_2} = \frac{[\text{CrHL}_2^{3-2b+n}]}{[\text{CrHn-1L}_2^{3-2b+n-1}][\text{H}^+]} \quad (95)$$

$$K_{\text{MHnL}_3} = \frac{[\text{CrHnL}_3^{3-3b+n}]}{[\text{CrHn-1L}_3^{3-3b+n-1}] [\text{H}^+]} \quad (96)$$

A hidrólise do Cr(III) (Eq. 97) foi considerada no cálculo, com as constantes de hidrólise do Cr(III) retiradas da literatura⁶¹. Os valores das constantes de estabilidade do Cr(III); ligante estão colocadas na Tabela VII (pág. 104).



3.6.1. Sistema Cr(III):Gluco-NH₂

Medições potenciométricas do $-\log[\text{H}^+]$ foram realizadas tanto na razão molar 1:1 como na 1:2, com a razão molar 1:1 apresentando melhores resultados. Em ambas aparecem um precipitado a valores de pH maiores do que 5,00, que provavelmente de va ser $\text{Cr}(\text{OH})_3$, um produto da hidrólise do Cr(III). A Figura 36, mostra as curvas de titulação potenciométrica para o sistema Cr(III):Gluco-NH₂ 1:1 e para o ligante livre.

A constante de estabilidade para o complexo determinado, está mostrado na Tabela VII (pág. 104) e o equilíbrio para o mesmo complexo, é indicado pela equação 98.

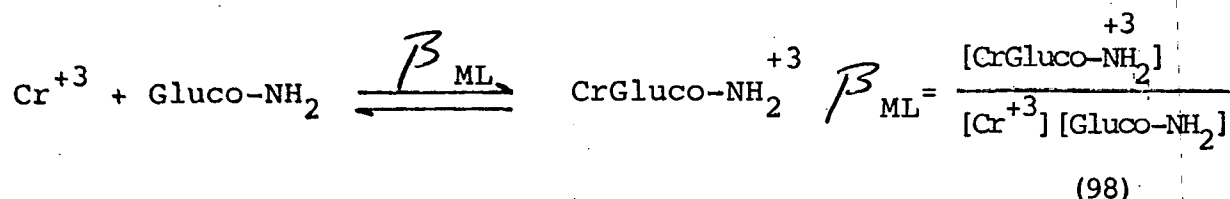


Tabela VII - Log das constantes^a de estabilidade dos complexos de Cr(III) (t= 25,00 ± 0,03°; μ= 0,100M(KNO₃))

$$\frac{[\text{ML}]}{[\text{M}] [\text{L}]} \quad \frac{[\text{MHL}]}{[\text{ML}] [\text{H}^+]}$$

D-Glucosamina (Gluco-NH ₂)	13,79	-
Ácido 2-Aminoetilfosfônico (2-AEP)	9,29	5,41

^a Para as constantes de estabilidade determinada neste trabalho, os desvios padrões são menores que 0,08, sobre os dados das curvas de equilíbrio potenciométrico.

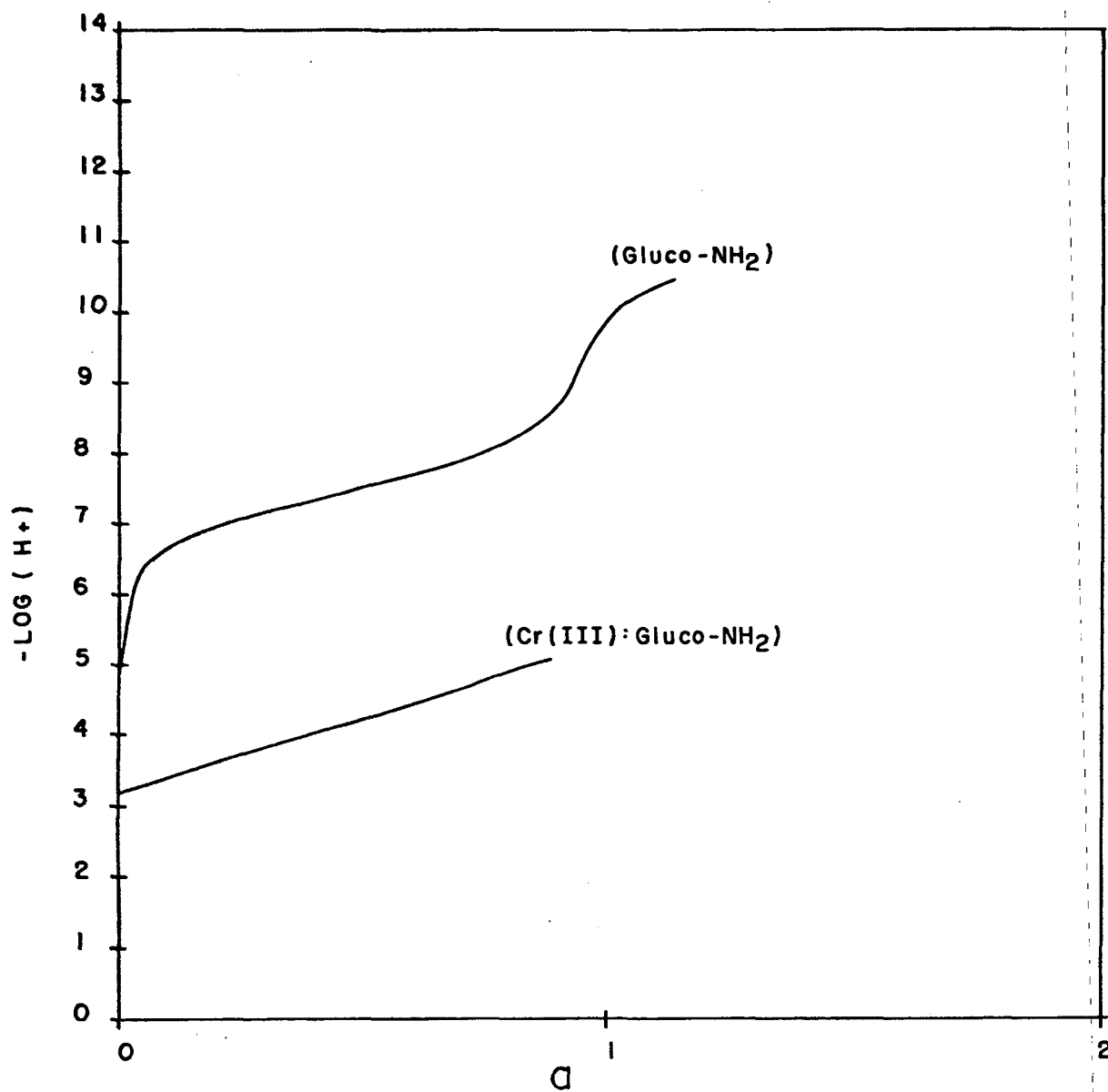


Figura 36 - Curvas de equilíbrio potenciométrico de soluções $5,00 \times 10^{-3} \text{ M}$ de Gluco-NH₂ na ausência e na presença de $5,00 \times 10^{-3} \text{ M}$ de Cr(III). Condições: a = mols de base adicionada por mol de Cr(III), $\mu = 0,100 \text{ M} (\text{KNO}_3)$, $t = 25,00 \pm 0,03^\circ \text{ C}$.

Da mesma forma que nos sistemas anteriores, os cálculos das porcentagens de cada espécie formada a cada ponto de pH foram realizados. A Figura 37, mostra as porcentagens das espécies formadas durante a titulação potenciométrica do sistema Cr(III):Gluco-NH₂ 1:1.

O Cr(III) já complexa com a D-glucosamina a valores de pH baixos. A complexação é de 99,9% e se mantém até pH 8,0. No intervalo de pH 8-10 a quantidade de espécies [CrGluco-NH₂]⁺³ decresce rapidamente dando lugar à formação da espécie [Cr(OH)₄]⁻, ou seja a oxidrila compete com o ligante D-glucosamina acima de pH 8,0 e na faixa de pH 8-10 ocorre a substituição da D-glucosamina coordenada com o íon Cr⁺³ por oxidrilas. Acima de pH 10,0 o ligante D-glucosamina está na sua forma livre e a espécie coordenada crescente é somente a [Cr(OH)₄]⁻.

A não presença de espécies deprotonadas, sugere que o ligante, coordena com o Cr(III), funcionando como moderada do, ligando o grupo amino (-NH₂) com o íon metálico, supõe-se ainda que ocorra uma fraca interação entre uma oxidrila não deprotonada vizinha ao grupo amino, com o Cr(III). A provável geometria do complexo é a octaédrica, já que o Cr(III) possui preferência por este tipo de geometria. A Figura 38, mostra a possível estrutura do Cr(III):Gluco-NH₂1:1.

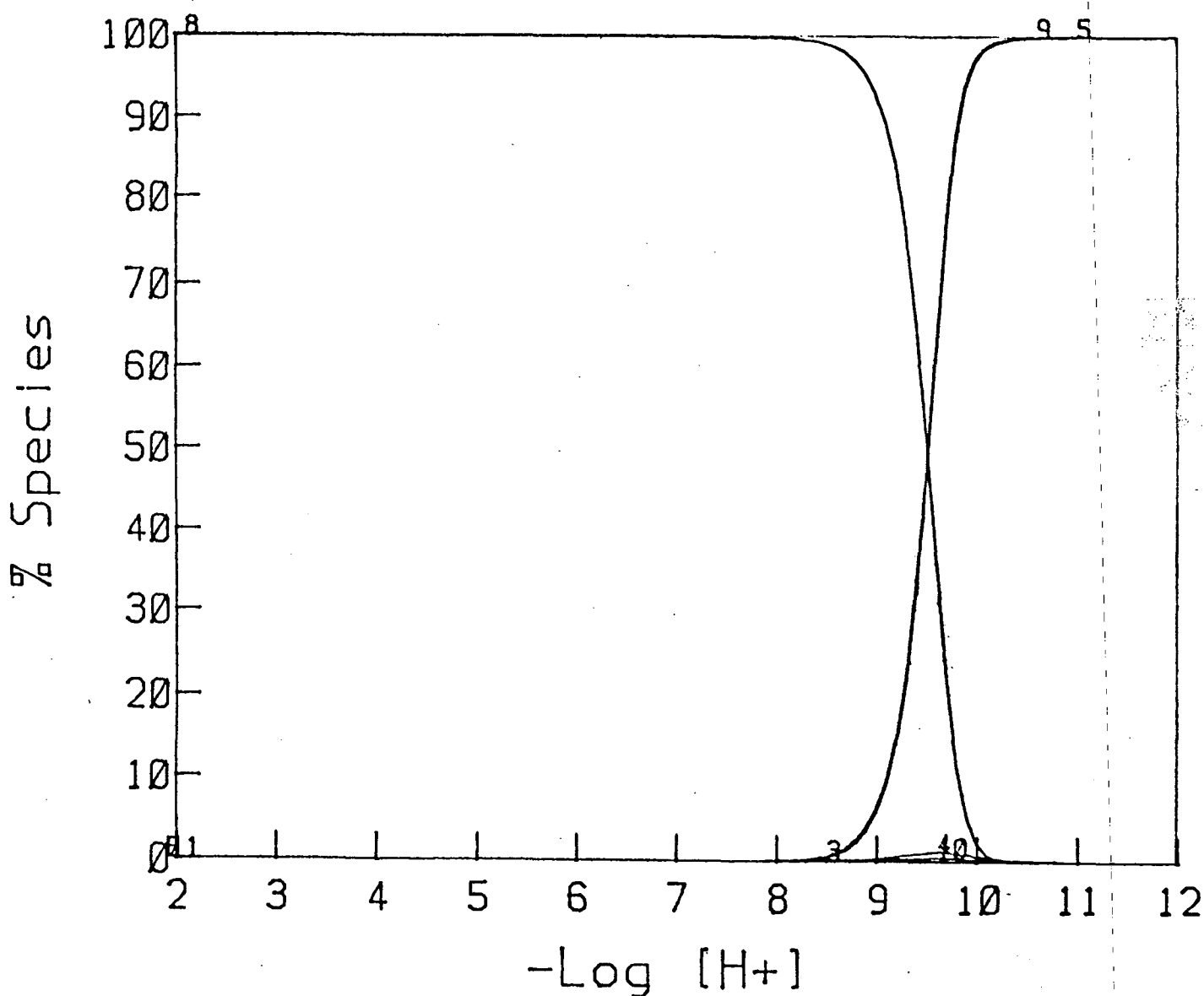


Figura 37 - Curvas de distribuição das espécies para a razão molar 1:1 de Cr(III):Gluco-NH₂ onde Cr(OH)₄⁻ (5) é o anion tetrahidroxo cromato(III), Cr(Gluco-NH₂)⁺³ (8) é a forma não protonada do complexo Cr:Gluco-NH₂ 1:1, Gluco-NH₂ (9) é a espécie não protonada do ligante D-glucosamina. As concentrações iniciais de Gluco-NH₂ e Cr(III) são 5,00 x 10⁻³M respectivamente. (t = 25,00 ± 0,03°C, μ = 0,100M (ajustada com KNO₃)).

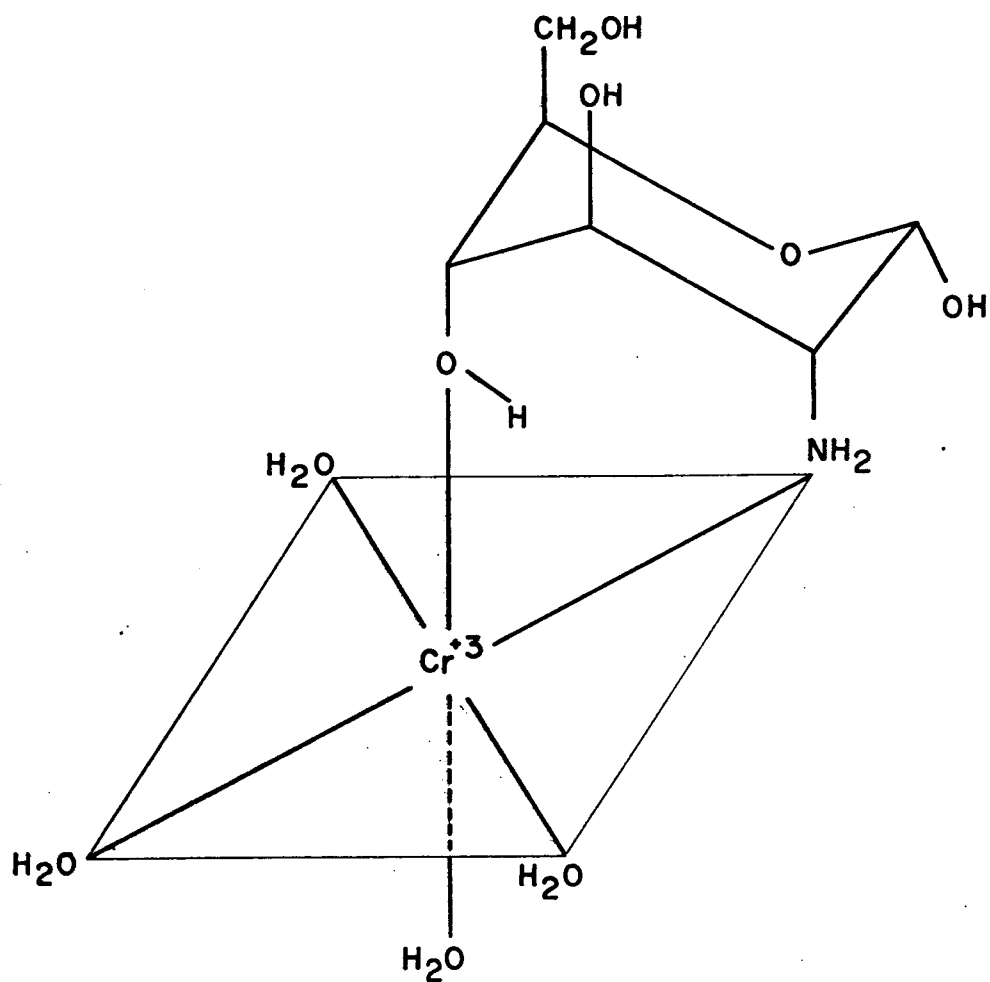
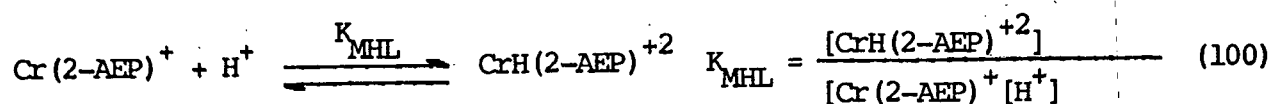
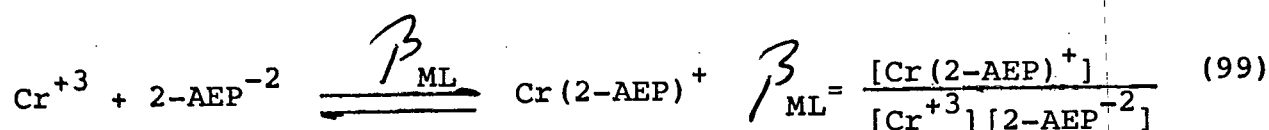


Figura 38 - Estrutura proposta para o íon D-glucosamina
Cromo(III), $\text{Cr}(\text{Gluco-NH}_2)^{+3}$.

3.6.2. Sistema Cr(III):2-AEP

Medições potenciométricos do $-\log[H^+]$ foram realizadas na razão molar 1:3 e um precipitado apareceu a partir de pH 6,4. Este precipitado, provavelmente deve ser $Cr(OH)_3$, produto da hidrólise do Cr(III). A Figura 39, mostra as curvas de titulação potenciométrica, para o sistema Cr(III):2-AEP 1:3 e para o ligante livre. As constantes de estabilidade para os complexos normais e protonados determinados, estão expostos na Tabela VII (pág. 104) e os equilíbrios para os mesmos são indicados pelas equações 99 e 100.



A Figura 40 mostra as quantidades de cada espécie presente no sistema Cr(III):2-AEP na razão molar de 1:3, metal:ligante, respectivamente, na forma de porcentagem em relação ao ligante. Em contraste com o sistema Ca(II):2-AEP no qual o íon Ca^{+2} só coordena a valores de pH acima de 8,0 o íon Cr^{+3} já coordena a baixos valores de pH. Entre pH e 4 ocorre uma diminuição rápida do íon Cr^{+3} aquo, formando as espécies $CrOH^{+2}$, $Cr(OH)^+$, $Cr(OH)_3$, $Cr_2(OH)_2^{+4}$ e $Cr_3(OH)_4^{+5}$, que são produtos da hidrólise do íon Cr(III). A espécie $Cr(OH)_4^-$ forma-se a valores de pH acima de 8,0. As espécies Cr:2-AEP 1:1 e 1:1 protonada for-

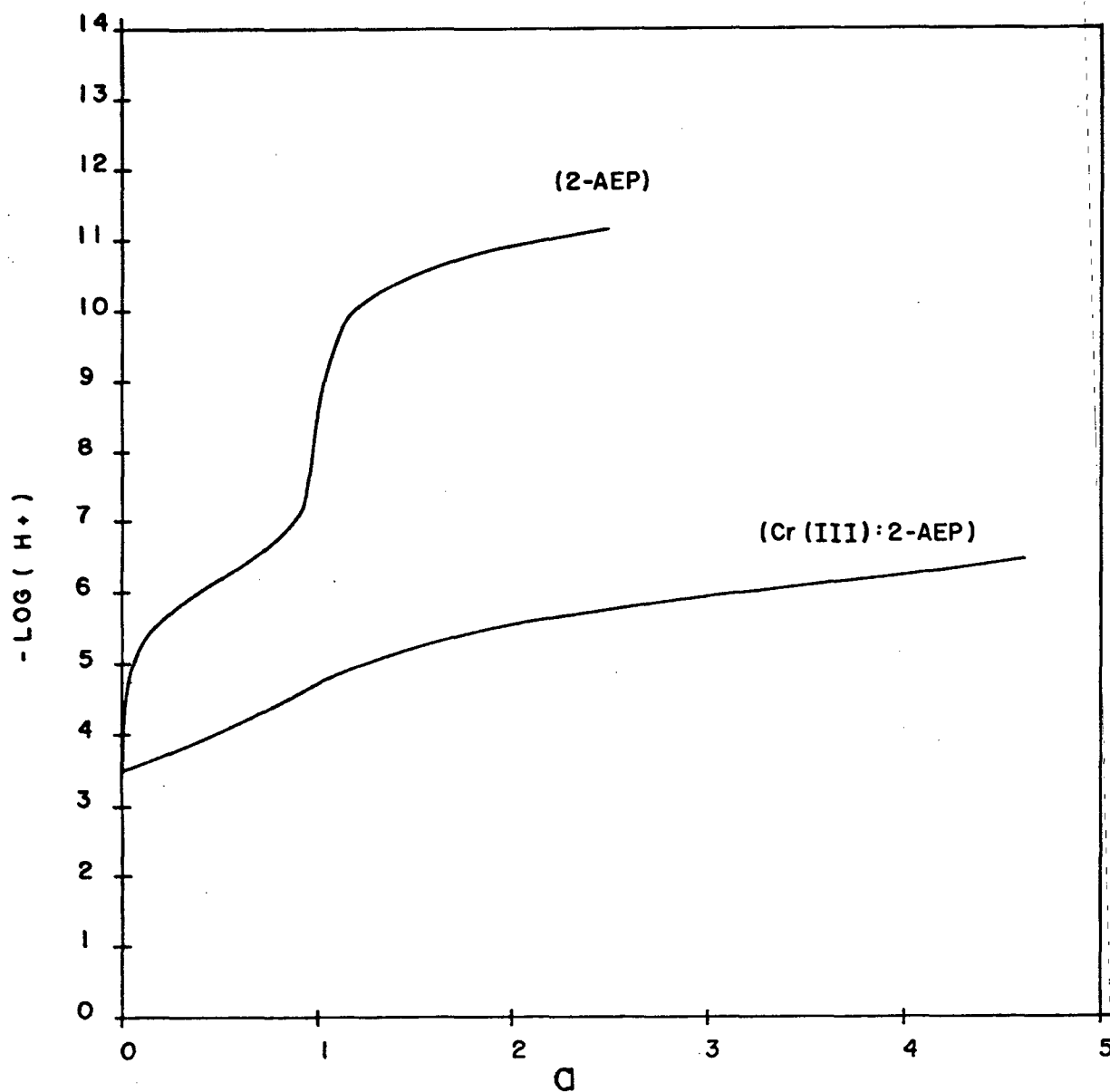


Figura 39 - Curvas de equilíbrio potenciométrico de soluções $5,00 \times 10^{-3} \text{M}$ de 2-AEP na ausência e na presença de $1,67 \times 10^{-3} \text{M}$ de Cr(III). Condições: a = moles de base adicionada por mol de Cr(III), $\mu = 0,100 \text{M}$ (KNO_3), $t = 25,00 \pm 0,03^\circ \text{C}$.

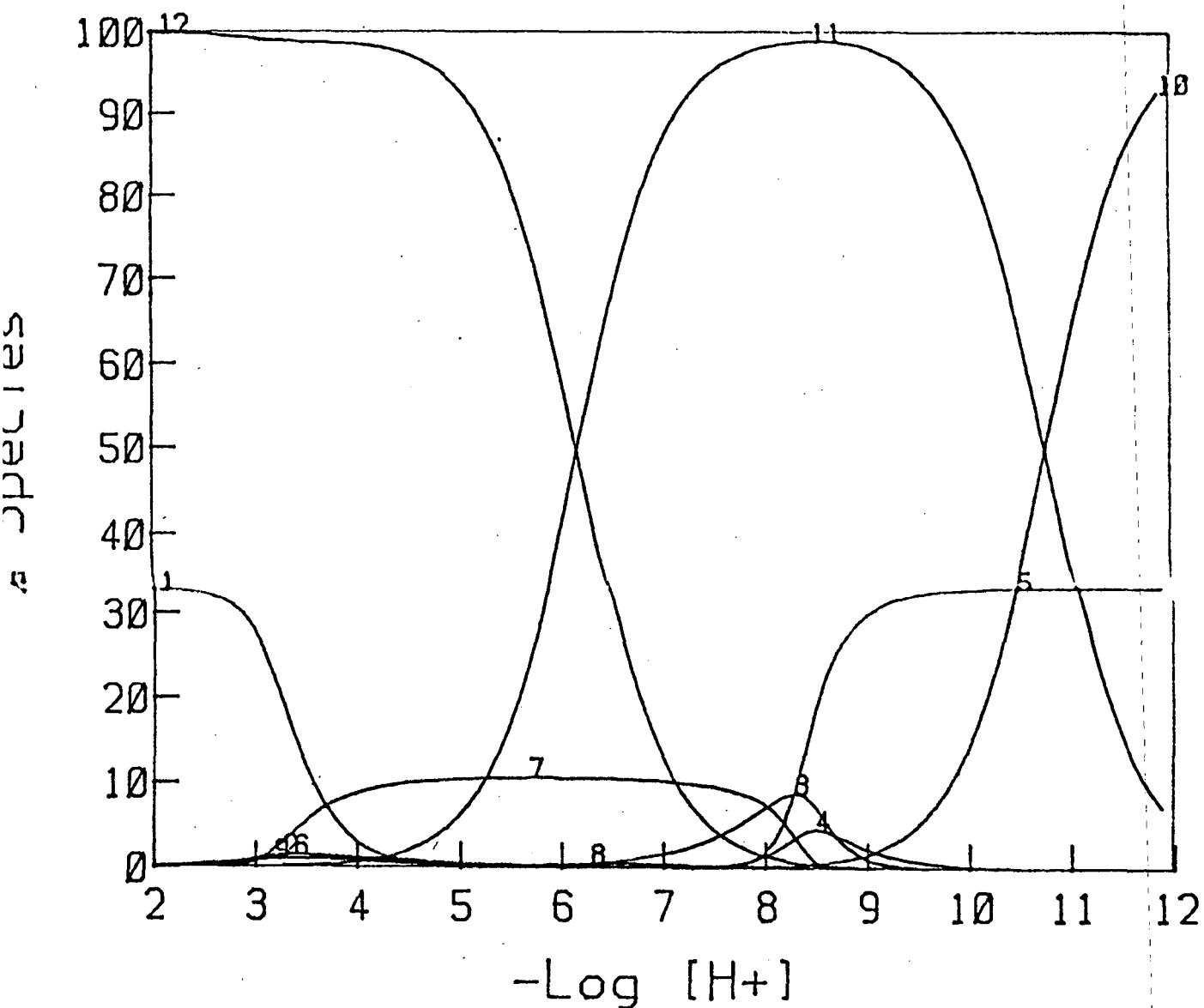


Figura 40 - Curvas de distribuição das espécies para a razão molar 1:3 de Cr(III):2-AEP onde Cr(III) é o íon aquocromo(III) livre, $\text{Cr}(\text{OH})_2^+$ (3), $\text{Cr}(\text{OH})_3$ (4), $\text{Cr}(\text{OH})_4^-$ (5) e $\text{Cr}_3(\text{OH})_4^{+5}$ (7) são as formas hidrolizadas do metal, $\text{Cr}(2\text{-AEP})^+$ (8) e $\text{CrH}(2\text{-AEP})^{+2}$ (9) são as formas não protonadas e protonada do complexo Cr:2-AEP 1:1, respectivamente, 2-AEP^{-2} (10) $\text{H}(2\text{-AEP})^-$ (11) e $\text{H}_2(2\text{-AEP})$ (12) são as espécies não protonada, monoprotionada e diprotionada do ligante ácido 2-Aminoetilfosfônico respectivamente. As concentrações iniciais do 2-AEP e Cr(III) são $5,00 \times 10^{-3}\text{M}$ e $1,67 \times 10^{-3}\text{M}$ respectivamente. ($t = 25,00 \pm 0,03^\circ\text{C}$, $\mu = 0,100\text{M}$ (ajustada com KNO_3)).

ma-se muito pouco, e o ligante fica em sua maior parte não coordenado. E mesmo a valores de pH mais elevados, o ligante 2-AEP não consegue complexar com o íon metálico por causa da competição da oxidrila. A valores de pH acima de 9.0 a espécie $\text{Cr}(\text{OH})_4^-$ predomina.

A formação de espécies com maior número de ligantes, sugerem que o ligante atue como um bidentado, tendo como sítios de coordenação os grupos amino ($-\text{NH}_2$) e fosfonato ($\text{P}(\text{OH})_3$). Devido a preferência do Cromo(III) pela geometria octaédrica, A Figura 41, mostra uma possível estrutura do $\text{Cr}(\text{III}):2\text{-AEP}$ 1:1.

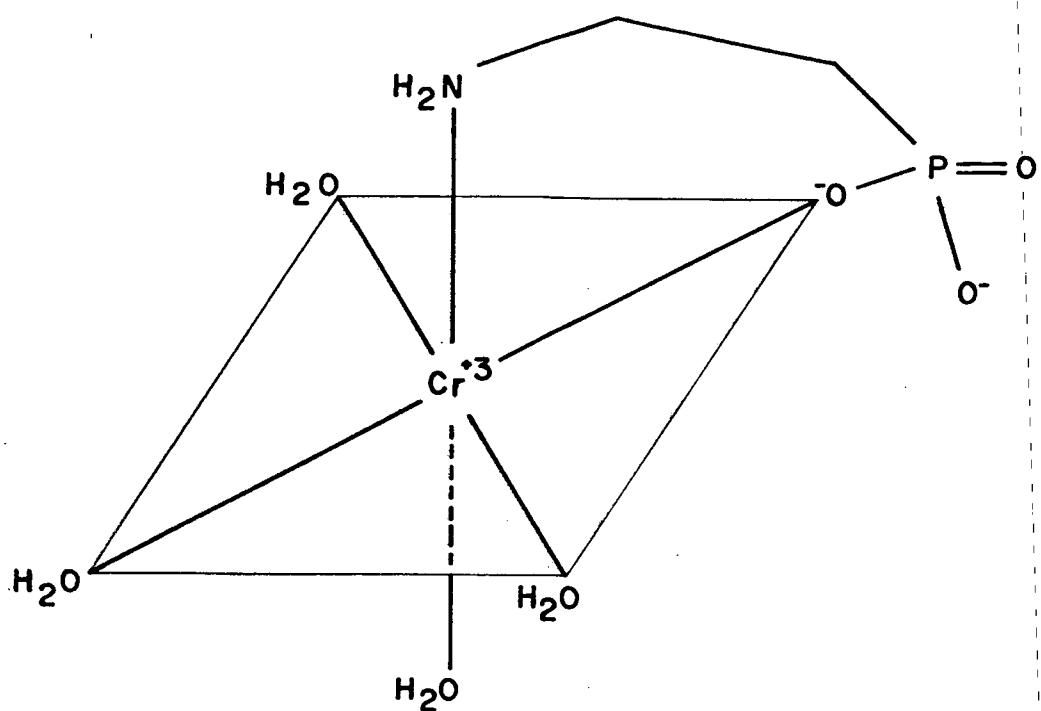


Figura 41 - Estrutura proposta para o íon Cromato(III),
(2-aminoetilfosfonato). $\text{Cr}(\text{2-AEP})^{\ddagger}$

CAPÍTULO IV

4. CONCLUSÃO E SUGESTÕES PARA FUTUROS TRABALHOS

Na formação do complexo ML, onde L é o ligante L-cisteína, $\log \beta$ decresce na ordem Ni(II) \approx Co(II) > Zn(II) > Ca(II). E na formação do complexo ML₂, $\log \beta$ decresce na ordem Ni(II) > Zn(II) > Co(II). Não foi observado a espécie ML₂ para o Ca(II). Na formação do complexo de Cr(III) o equilíbrio foi muito lento, não sendo possível medir a constante de estabilidade. Essa lentidão é característica na formação de complexos de complexos de Cr(III). Entre os íons metálicos estudados, o complexo de L-cisteína com o Ca(II) é o que possui a menor constante de estabilidade. Entretanto a concentração de íons Ca(II) no organismo é muito maior do que os demais íons metálicos considerados essenciais, entre eles o Ni(II), Co(II) ou Zn(II). Portanto o equilíbrio pode ficar deslocado no sentido de formação do complexo com esse metal alcalino terroso. A cisteína é um aminoácido natural e sua coordenação com íons metálicos ajuda a mantê-los em solução, evitando a precipitação dos produtos da hidrólise desses íons.

Futuros trabalhos nessa área, requerem o uso de um programa de computador que baseado nas constantes de estabilidade, faça a distribuição das espécies existentes em um sistema com vários íons metálicos e vários ligantes. Em nosso laboratório estamos adaptando o PROGRAMA SPECIES que faz esse trabalho.

A D-Glucosamina, um derivado dos açúcares, tem uma preferência por Cr(III) em relação aos metais estudados. O equilíbrio entre o Cr(III) aquo e esse ligante era alcançado em menos de 10 minutos para cada ponto da titulação potenciométrica.

Com esse ligante, portanto, é possível fazer estudos cinéticos com o objetivo de elucidar o porquê da lentidão dos equilíbrios envolvendo o Cr(III). É importante lembrar que recentemente, o Cr(III) foi usado no equilíbrio de açúcares e, principalmente no tratamento de pacientes diabéticos. A relativa elevada estabilidade do complexo ML do Cr(III) e a D-Glucosamina sugere uma seletividade natural dos açúcares com relação a esse íon.

Nessa área, esse trabalho sugere o estudo dos equilíbrios envolvendo a D-glucosamina com outros íons metálicos essenciais, e também metais considerados como tóxicos, que poderiam competir com o Cr(III) na coordenação com os açúcares e inibir a sua ação como um provável cofator que aumenta a ação da insulina. Estudos nessa área, poderiam trazer, no futuro, novas contribuições para o tratamento de pacientes diabéticos.

Dos três ligantes estudados, o ácido 2-aminoetilfosfônico é o ligante que melhor coordena com o Zn(II). Essa afinidade do Zn(II) pelo grupo amino e o grupo fosfonato é um reflexo da sua basicidade. Sendo um íon intermediário entre "mole" e "duro", coordena muito bem com o nitrogênio do grupo amino e com o oxigênio do grupo fosfonato. Segundo a Tabela organizada por Martell⁷, (pág. 07), numa tentativa de classificar os grupos doadores segundo a sua basicidade, as aminas são ligantes que já são moles e o grupo fosfonato está numa posição intermediária, mais para "duro" do que para "mole". Com o íon Cr(III), a constante de estabilidade do Cr(III) foi maior em relação ao Zn(II), sendo um metal trivalente, sua afinidade com o oxigênio fosfonato e o grupo amino é maior. Não foi possível avaliar o $\log \beta$ para os sistemas Ni(II)-2-AEP e Co(II)-2-AEP, talvez porque o equilíbrio fosse muito lento. Para futuros tra-

balhos nessa área, é sugerido o emprego de um ligante "carregador". A idéia é escolher entre vários ligantes aqueles que possuem uma estabilidade menor do que a do ligante em estudo e verificar se existe uma diminuição no tempo para atingir o equilíbrio desejado. O ligante "carregador" seria o ligante que complexaria o íon metálico aquo e depois cederia lugar para o ligante em estudo. Essa pode ser uma solução para se efetuar estudos de equilíbrio para o íon Cr(III).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. BELL, C.F. & LOTT, K. A. K. Um esquema moderno de la química inorgánica. Madrid, Alhambra, 1968.
02. HUHEEY, James E. Química inorgánica, principios de estructura y reactividad. 2.ed. México, Harla, 1983.
03. BURKIN, A. R. Quarterly Reviews, 3(321):1-21, 1949.
04. COTTON, F. Albert & Wilkinson, F.R.S.G. Química inorgánica avanzada. México, Limusa, 1978.
05. GILREATH, Esmarch S. Fundamental concepts inorganic chemistry. New York, McGraw-Hill Book Company, 1958.
06. MARCH, Jerry. Advance organic chemistry, reactions, mechanism and structure. New York, McGraw-Hill, 1983.
07. MARTELL, A. E. Environmental Health Perspectives, 40:207-26, 1981.
08. BJERRUM, J. Metal ammine formation in aqueous solution. Copenhagen, Hasse & Son, 1941.
09. MARTELL, A. E. and SMITH, R.M. Critical Stability Constants. New York, Plenum Press, 1974. V. 1. Amino Acids.
10. MARTELL, A. E. and SMITH, R.M. Critical Stability Constants. New York, Plenum Press, 1975. V.2. Amines.
11. MARTELL, A. E. and SMITH, R.M. Critical Stability Constants. New York, Plenum Press, 1979. V. 3 Other organic Ligands.
12. MARTELL, A. E. and SMITH, R. M. Critical Stability Constants. New York, Plenum Press, 1981. V.4. Inorganic Complexes.
13. MARTELL, A. E. and SMITH, R.M. Critical Stability Constants. New York, Plenum Press, 1982. V. 5 First Supplement.
14. AGGARWAL, P. K. et alii. Journal of the polarographic society, 14(3):93-6, 1962.
15. DEFORD & HUME, D.N. Journal American Chemical Society, 73: 5321, 1951.
16. KRAUS, Kurt A. et alii. Journal American Chemical Society, 81:3204, 1959.
17. KOLTHOFF, I. M. & STOCK, J. T. Journal American Chemical Society, 78:2081, 1956.
18. RAMETTE, Richard W. Journal of Chemical Education. 44(II):674, 1967.
19. JOE, J. W. & JONES, A.L. Ind. Eng. Chem., Anal Ed. 16(111) 1944.

20. HIN-FAT, Lee & HIN-CHEUNG, Lee. Journal of Chemical Education, 61:(10)925, 1984.
21. MAHLER, H. R. & GORDES, E.H. Biological Chemistry. New York, Harper, 1966.
22. ANDEREGG, G. Helv. Chim. Acta. 44:1673-90, 1961.
23. SABATINI, A. & VACCA, A. J. Chem. Soc. Dalton, 1972. p.1963.
24. SARKAR, B. & KRUCK, T.P.N. Can. J.Chem., 51:3547, 1973.
25. TING-PO, I. & NANCOLLAS, G.H. Anal. Chem., 44:1940, 1972.
26. PERRIN, D.D. & SAYCE, IG. Talanta, 14, 833, 1967.
27. MOTEKALTIS, R.J. & MARTELL, A.E. Can.J.Chem. 60:168-173, 1982.
28. McCRACKEN, D.D. A guide to OFRTRAN IV programming, New York, John Wiley, 1965.
29. SCHWARZENBACH. G. Helv. Chim. Acta, 33:9479, 1950.
30. SAYCE, I. G. Talanta, 15:1397, 1968.
31. SABATINI, A. et alii. Talanta, 21:53, 1974.
32. GANS, p. et alii. Inorg. Chim. Acta, 18:237, 1976.
33. MISERA, G. et alii. Inorg. Chim. Acta, 107:45, 1985.
34. GANS, P. et alii. J.Chem. Soc. Dalton Trans. 1985. p.1195.
35. MOTEKAITIS, R.J. & MARTELL, A.E. Can. J. Chem. 60:2403, 1982.
36. SIDGWICK, N.V. Los elementos quimicos y sus compuestos. Madrid, Ed. Madrid, 1954, t.I-II.
37. HARPER, H.A. Manual de química fisiológica. 3.ed. São Paulo, Atheneu, 1973.
38. ABDULLAH, M. et alii. J.Chem. Soc. Dalton Trans., 1985, p. 2085-9.
39. CONH. E. J. & EDSALL, J.T. Proteins, Amino Acids and Peptides. New York, Reinhold, 1943.
40. CALVIN, M. Mercaptans and sisulfides in glutathione. New York, Academic Press, 1954.
41. RYKLAN, R. L. & SCHMIDT, C.L.A. Arch Biochem, 5:89, 1944.
42. GRAFIUS, M.A. & NEILANDS, J.B. Journal Amer. Chem. Society, 77:3389-90, 1955.
43. BENESCH, R.E. BENESCH, R. Journal Amer. Chem. Society, 77:5877-81, 1955.

44. GORIN, G. Journal Amer. Chem. Soc., 78: 767-70, 1956.
45. WRATHALL, D.P. et alii. Journal Amer. Chem. Soc. 83:4778-83, 1964.
46. OLIVEIRA, N.S.W. Dissertação de Mestrado, UFSC, 1985. pág. 19-21.
47. HOLUM, J.R. Introduction to organic and biological chemistry. New York, John Wiley & Sons, 1968.
48. MIYAZAKI, M. & NISHIMURA, S. et alii. Chem. Pharm. Bull, 27(2):532-5, 1979.
49. ADAM, M.J. & HALL, L.D. Can. J. Chem., 60:2229-37, 1982.
50. ANDERSON, W.F. & MILLER, M.C. U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1975.
51. CULLEN, W.R. & SUGI, Y. Tetrahedron Lett, 1978. p. 1635.
52. MOHAN, M.S. & ABBOTT, E.H. J.Coord. Chem, 8:175-82, 1978.
53. GROTOWSKA, M.M. et alii. Russian J. of Inorg. Chem, 22(3): 396-400, 1977.
54. SAKURAI, H. et alii. Yakugaku Zasshi, 96:242, 1976.
55. WOZNIAK, M. & NOWOGROCKI, G. Bull. Soc. Chim., France, 1:153-56.
56. PURCHASE, E.R. & BRAUN, C.E. Organic synthesis, 26:36-7, 1942.
57. SCHWARZENBACH, G. & FLASCHKA, H. Complexometric titrations, London, Meheuen & Co., 1969.
58. SKOOG, D.A. & WEST, D.N. Fundamentos de química analítica. Barcelona, Editorial Reverté, 1970.
59. MARTELL, A.E. & SMITH, R.M. Critical stability constants. New York, Plenum Press, 1982. v.2.
60. TAMURA, Zenzo et alii. Chem. Pharm. Bull, 13(3):330-2, 1965.
61. BAES, C.F. Jr. & MESMER, R.E. The hydrolysis of cations. New York, Wiley & Sons, 1976.
62. LENZ, G.R. & MARTELL, A.E. Biochemistry, 3(6):745-50, 1964.
63. LI, N.C. & MANNING, R.A. J.Amer.Chem. Soc. 77:5225-5228, 1955.
64. DECOCK, J.L.B.D.P. et alii. Inorgánica Química Acta, 125: 187-90, 1986.
65. WHITE, J.M. Journal Amer. Chem. Soc. 78:2367-70, 1956.