

André Luiz Amorim

**NOVOS COMPOSTOS ORGANOMETÁLICOS DE  
MANGANÊS(I): POTENCIAIS AGENTES DE LIBERAÇÃO  
FOTOINDUZIDA DE MONÓXIDO DE CARBONO**

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

Florianópolis  
2016

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

Amorim, André Luiz

Novos Compostos Organometálicos de Manganês(I):  
Potenciais Agentes de Liberação Fotoinduzida de Monóxido de  
Carbono / André Luiz Amorim ; orientadora, Rosely  
Aparecida Peralta - Florianópolis, SC, 2016.  
135 p.

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

Inclui referências

1. Química. 2. Organometálicos. 3. Compostos de  
Manganês(I). 4. Foto-CORM. I. Peralta, Rosely Aparecida .  
II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós  
Graduação em Química. III. Título.

André Luiz Amorim

**NOVOS COMPOSTOS ORGANOMETÁLICOS DE  
MANGANÊS(I): POTENCIAIS AGENTES DE LIBERAÇÃO  
FOTOINDUZIDA DE MONÓXIDO DE CARBONO**

Esta dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de “Mestre” e aprovada em sua forma final pelo programa de Pós-Graduação em Química

Florianópolis, 22 de fevereiro de 2016

---

Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado  
Coordenador do Curso

**Banca Examinadora:**

---

Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup> Rosely A. Peralta  
Orientadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Dr. Ademir Neves  
Universidade Federal de Santa  
Catarina

---

Prof. Dr. Josiel Barbosa  
Domingos  
Universidade Federal de Santa  
Catarina

---

Prof. Dr. Fernando R. Xavier  
Universidade do Estado de  
Santa Catarina

---

Prof. Dr. Thiago Ferreira da  
Conceição  
Universidade Federal de Santa  
Catarina



Este trabalho é dedicado em especial à minha família que sempre me apoiou e aos meus amigos antigos e atuais.



## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a minha família, principalmente aos meus pais, ao meu irmão e a minha cunhada que sempre me apoiaram e me ajudaram nos momentos difíceis, me auxiliando a alcançar os meus objetivos, ao meu sobrinho pelo companheirismo e pelos momentos necessários de distração e a minha namorada por me aturar por tanto tempo, nunca duvidando da minha capacidade.

Agradeço aos professores do LABINC, Ademir Neves e Bernardo de Souza pelo início da minha jornada no mundo dos organometálicos e pela ideia que fomentou este trabalho respectivamente, e agradeço especialmente à professora Rosely A. Peralta pelo voto de confiança, pela oportunidade em trabalhar no laboratório e pelos inevitáveis sermões que auxiliaram no meu amadurecimento.

Aos professores Ademir Neves, Fernando R. Xavier, Josiel B. Domingos e Thiago F. da Conceição por aceitarem participar desta banca examinadora e pelas contribuições que ajudaram no enriquecimento do trabalho.

Aos inúmeros amigos do LABINC pelas conversas, brincadeiras e principalmente por terem me aceitado pelo que realmente sou. Agradeço a todos sem exceção tanto pelos momentos de descontração no laboratório e fora dele, quanto pelos momentos de estresse compartilhado. Em especial gostaria de agradecer à Renata pelo empurrão inicial, ao professor Tiago por poder compartilhar meus devaneios, à Graciela pelas risadas, e à Rhannanda pelas conversas aleatórias.

Ao CNPq pela concessão da bolsa de estudos e a todos que me auxiliaram direta ou indiretamente.



The first step to knowledge is to know that we are ignorant.

(Socrates)

Be more concerned with your character than with your reputation, because character is what you really are while reputation is merely what others think you are.

(John Wooden)



## RESUMO

O monóxido de carbono é uma das moléculas que atua ativamente no processo de sinalização celular, contudo, por muito tempo, apenas a sua alta toxicidade foi conhecida. Recentemente, muitos estudos vêm sendo realizados com o objetivo de identificar e empregar as propriedades benéficas do CO no organismo. Uma das maiores dificuldades no emprego do monóxido do carbono como agente terapêutico reside no controle da entrega do CO nas células desejadas, desta forma as foto-CORM surgem como uma alternativa no controle da distribuição exógena desse gás. Tendo isto em mente torna-se imperativo o estudo das propriedades e características de moléculas que possam atuar na liberação controlada de monóxido de carbono. Este trabalho tem como objetivo o estudo de seis compostos organometálicos que atuam como foto-CORM, onde foram variados duas propriedades fundamentais para a estabilidade da ligação metal carbono: a maciez dos átomos doadores presentes no ligante e a variação do número de membros do anel quelato formado após a coordenação do ligante. Os ligantes empregados foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$  e espectroscopia no infravermelho, enquanto os compostos organometálicos foram caracterizados por teste de precipitação com  $\text{AgClO}_4$ , espectroscopia no infravermelho e ultravioleta, espectrometria de massas, eletroquímica e difratometria de raios-X. Os estudos de liberação de monóxido de carbono frente a uma fonte de luz visível foram realizados de duas formas: acompanhamento da banda de transferência de carga metal ligante (MLCT) e pelo teste da hemoglobina em presença de um agente redutor. Através dos testes foi possível obter as constantes aparentes de liberação (pelo acompanhamento da MLCT) e os tempos de meia vida (acompanhamento das bandas Q da hemoglobina). Os parâmetros encontrados nos testes de liberação foram analisados e quando possível justificados pelas propriedades obtidas nos ensaios de caracterização.

**Palavras-chave:** Organometálicos. Compostos de Mn(I). Foto-CORM.



## ABSTRACT

Carbon monoxide is one of the molecules that actively acts in the cell signaling process, however, for a long time, only its high toxicity was known. Recently, many studies have been developed to identify and employ beneficial properties of CO in the organism. The control in CO delivery to the desired cells is one of the biggest concerns in the use of carbon monoxide as a therapeutic agent, thus photo-CORM emerge as one of the ways to control the exogenous distribution of this gas. Bearing this in mind it is imperative the study of the properties and characteristics of molecules that can act in the controlled release of carbon monoxide. This work has as objective the study of six organometallic compounds that can act as photo-CORM, where the influence of two fundamental properties on the stability of the metal carbon bond were analyzed: the hardness of the donor atoms present in the ligand and the variation of the chelate member numbers. The ligands were characterized by  $^1\text{H}$  NMR and infrared spectroscopy, while the organometallic compounds were characterized by the precipitation test with  $\text{AgClO}_4$  infrared and ultraviolet spectroscopy, mass spectrometry, electrochemistry and X ray diffractometry. The carbon monoxide releasing studies towards visible light were analyzed by two distinct ways: following the changes of the metal ligand charge transfer band (MLCT) and by the hemoglobin test in the presence of a reducing agent. The tests made possible the attainment of the apparent CO releasing constants (by following the MLCT) and the half life times (by following the hemoglobin Q-bands). The parameters found in the CO releasing tests were analyzed and, when possible, justified by the properties obtained in the characterization assays.

**Key Words:** Organometallics. Mn(I) compounds. Photo-CORM.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema da vitamina B12. ....	30
Figura 2. Compostos organometálicos contendo ferroceno. ....	31
Figura 3. Esquema da produção endógena do CO via degradação catalítica do cofator HEME. ....	33
Figura 4. Esquema da produção de cGMP. (SIOW, 2014) ....	34
Figura 5. Compostos contendo CO de interesse biológico. ....	35
Figura 6. Exemplos de CORM ativados pela troca com solvente. ....	37
Figura 7. Mecanismo de liberação de CO proposto por Berends. ....	39
Figura 8. Exemplos de CORM ativados por enzima (ET) e pela incidência de luz (foto-CORM). ....	39
Figura 9. Espectros UV-vis das formas Mb e MbCO, mostrando os respectivos $\lambda_{max}$ . ....	40
Figura 10. Esquema representando a forma de incidência de luz para os ensaios de cinética e interação com Hb. ....	48
Figura 11. Espectro no IV do ligante bpma. ....	50
Figura 12. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do ligante bpma. ....	50
Figura 13. Espectro no IV do ligante pmea. ....	52
Figura 14. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do ligante pmea. ....	52
Figura 15. Espectro no IV do ligante bpea. ....	54
Figura 16. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do ligante bpea. ....	54
Figura 17. Espectro no IV do ligante bpmi. ....	56
Figura 18. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do ligante bpmi. ....	56
Figura 19. Espectro no IV do ligante bpms. ....	58
Figura 20. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do ligante bpms. ....	58

Figura 21. Espectro no IV do ligante bpmse.....	60
Figura 22. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do ligante bpmse.....	60
Figura 23. Esquema simplificado das sínteses dos compostos organometálicos.....	61
Figura 24. Espectro no IV do composto [Mn(bpma)(CO) <sub>3</sub> ]Br - <b>(1)</b> . ....	62
Figura 25. Espectro no IV do composto Mn(pmea)(CO) <sub>3</sub> Br - <b>(2)</b> .....	63
Figura 26. Espectro no IV do composto Mn(bpea)(CO) <sub>3</sub> Br - <b>(3)</b> .....	63
Figura 27. Espectro no IV do composto [Mn(bpmi)(CO) <sub>3</sub> ]Br - <b>(4)</b> . ....	64
Figura 28. Espectro no IV do composto [Mn(bpms)(CO) <sub>3</sub> ]Br - <b>(5)</b> .....	64
Figura 29. Espectro no IV do composto [Mn(bpmse)(CO) <sub>3</sub> ]Br - <b>(6)</b> . ...	65
Figura 30. Esquema geral dos ligantes sintetizados.....	66
Figura 31. Sobreposição dos espectros no IV dos compostos bpma e <b>1</b> (— ligantes; — composto organometálico). ....	73
Figura 32. Sobreposição dos espectros no IV dos compostos pmea e <b>2</b> (— ligantes; — composto organometálico). ....	74
Figura 33. Sobreposição dos espectros no IV dos compostos bpea e <b>3</b> (— ligantes; — composto organometálico). ....	74
Figura 34. Sobreposição dos espectros no IV dos compostos bpmi e <b>4</b> (— ligantes; — composto organometálico). ....	75
Figura 35. Sobreposição dos espectros no IV dos compostos bpms e <b>5</b> (— ligantes; — composto organometálico). ....	75
Figura 36. Sobreposição dos espectros no IV dos compostos bpmse e <b>6</b> (— ligantes; — composto organometálico). ....	76
Figura 37. Ampliação do espectro no IV do composto <b>1</b> , destacando as bandas CO.....	76
Figura 38. Ampliação do espectro no IV do composto <b>2</b> , destacando as bandas CO.....	77

Figura 39. Ampliação do espectro no IV do composto <b>3</b> , destacando as bandas CO.....	77
Figura 40. Ampliação do espectro no IV do composto <b>4</b> , destacando as bandas CO.....	78
Figura 41. Ampliação do espectro no IV do composto <b>5</b> , destacando as bandas CO.....	78
Figura 42. Ampliação do espectro no IV do composto <b>6</b> , destacando as bandas CO.....	79
Figura 43. Espectro de massa do composto <b>1</b> em CH <sub>3</sub> CN. Simulação da espécie m/z 338 (— experimental; — simulado).....	81
Figura 44. Espectro de massa do composto <b>2</b> em CH <sub>3</sub> CN. Simulação da espécie m/z 352 (— experimental; — simulado).....	82
Figura 45. Espectro de massa do composto <b>3</b> em CH <sub>3</sub> CN. Simulação da espécie m/z 366 (— experimental; — simulado).....	83
Figura 46. Espectro de massa do composto <b>4</b> em CH <sub>3</sub> CN. Simulação da espécie m/z 382 e 354 (— experimental; — simulado).....	85
Figura 47. Espectro de massa do composto <b>5</b> em CH <sub>3</sub> CN. Simulação da espécie m/z 355 (— experimental; — simulado).....	87
Figura 48. Espectro de massa do composto <b>6</b> em CH <sub>3</sub> CN. Simulação da espécie m/z 402 (— experimental; — simulado).....	88
Figura 49. Estrutura do composto <b>1</b> .....	91
Figura 50. Estrutura do composto <b>2</b> .....	93
Figura 51. Estrutura do composto <b>3</b> .....	95
Figura 52. Proposta de estrutura para o cátion do composto <b>4</b> .....	96
Figura 53. Proposta de estrutura para o cátion do composto <b>5</b> .....	97
Figura 54. Proposta de estrutura para o cátion do composto <b>6</b> .....	97
Figura 55. Voltamograma cíclico do composto <b>1</b> em ACN. Eletrodo de trabalho: Carbono vítreo; Referência: Ag/Ag <sup>+</sup> ; Auxiliar: Platina;	

Eletrólito suporte: TBAPF<sub>6</sub> 1,00 x 10<sup>-1</sup> mol L<sup>-1</sup>, [C] = 5,00 x 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>  
.....100

Figura 56. Voltamograma cíclico do composto **2** em ACN. Eletrodo de trabalho: Carbono vítreo; Referência: Ag/Ag<sup>+</sup>; Auxiliar: Platina; Eletrólito suporte: TBAPF<sub>6</sub> 1,00 x 10<sup>-1</sup> mol L<sup>-1</sup>, [C] = 5,00 x 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>  
.....100

Figura 57. Voltamograma cíclico do composto **3** em ACN. Eletrodo de trabalho: Carbono vítreo; Referência: Ag/Ag<sup>+</sup>; Auxiliar: Platina; Eletrólito suporte: TBAPF<sub>6</sub> 1,00 x 10<sup>-1</sup> mol L<sup>-1</sup>, [C] = 5,00 x 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>  
.....101

Figura 58. Voltamograma cíclico do composto **4** em ACN. Eletrodo de trabalho: Carbono vítreo; Referência: Ag/Ag<sup>+</sup>; Auxiliar: Platina; Eletrólito suporte: TBAPF<sub>6</sub> 1,00 x 10<sup>-1</sup> mol L<sup>-1</sup>, [C] = 5,00 x 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>  
.....101

Figura 59. Voltamograma cíclico do composto **5** em ACN. Eletrodo de trabalho: Carbono vítreo; Referência: Ag/Ag<sup>+</sup>; Auxiliar: Platina; Eletrólito suporte: TBAPF<sub>6</sub> 1,00 x 10<sup>-1</sup> mol L<sup>-1</sup>, [C] = 5,00 x 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>  
.....102

Figura 60. Voltamograma cíclico do composto **6** em ACN. Eletrodo de trabalho: Carbono vítreo; Referência: Ag/Ag<sup>+</sup>; Auxiliar: Platina; Eletrólito suporte: TBAPF<sub>6</sub> 1,00 x 10<sup>-1</sup> mol L<sup>-1</sup>, [C] = 5,00 x 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>  
.....102

Figura 61. Espectro eletrônico do composto **1**, foco na banda MLCT, [C] = 4 x 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup> (— ACN; — ACN/H<sub>2</sub>O, 50:50). .....104

Figura 62. Espectro eletrônico do composto **2**, foco na banda MLCT, [C] = 4 x 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup> (— ACN; — ACN/H<sub>2</sub>O, 50:50). .....104

Figura 63. Espectro eletrônico do composto **3**, foco na banda MLCT, [C] = 4 x 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup> (— ACN; — ACN/H<sub>2</sub>O, 50:50). .....105

Figura 64. Espectro eletrônico do composto **4**, foco na banda MLCT, [C] = 4 x 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup> (— ACN; — ACN/H<sub>2</sub>O, 50:50). .....105

Figura 65. Espectro eletrônico do composto **5**, foco na banda MLCT, [C] = 4 x 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup> (— ACN; — ACN/H<sub>2</sub>O, 50:50). .....106

Figura 66. Espectro eletrônico do composto <b>6</b> , foco na banda MLCT, $[C] = 4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ (— ACN; — ACN/H <sub>2</sub> O, 50:50).....	106
Figura 67. Variação do coeficiente de absorção com o tempo na ausência de luz, $[C] = 4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ (— 1; — 2; — 3; — 4; — 5; — 6).....	108
Figura 68. Variação do coeficiente de absorção com o tempo na ausência de luz, $[C] = 4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ (— 1; — 2; — 3; — 4; — 5; — 6).....	109
Figura 69. Deslocamento do $\lambda_{\text{max}}$ para o composto <b>6</b> , $[C] = 4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ .....	110
Figura 70. Linearização do decaimento da banda de transferência de carga com o tempo, $[C] = 5,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ em ACN compostos <b>1</b> (●), <b>2</b> (■) e <b>3</b> (▲). .....	113
Figura 71. Linearização do decaimento da banda de transferência de carga com o tempo do composto <b>4</b> , $[C] = 5,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ , em ACN (■) e ACN/H <sub>2</sub> O (50:50, %v/v. ●).....	113
Figura 72. Linearização do decaimento da banda de transferência de carga com o tempo do composto <b>5</b> , $[C] = 5,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ , em ACN (■) e ACN/H <sub>2</sub> O (50:50, %v/v. ●).....	114
Figura 73. Linearização do decaimento da banda de transferência de carga com o tempo do composto <b>6</b> , $[C] = 5,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ , em ACN (■) e ACN/H <sub>2</sub> O (50:50, %v/v. ●).....	114
Figura 74. Espectro UV-vis das espécies Hb e HbCO em H <sub>2</sub> O/ACN (94:6; %v/v) $[C]_{\text{Hb}} = [C]_{\text{HbCO}} = 3,33 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ (— Hb; — HbCO).....	116
Figura 75. Interação do composto <b>1</b> com substrato Hb, $[C]_1 = 6,25 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ .....	117
Figura 76. Interação do composto <b>1</b> com substrato Hb, $[C]_1 = 6,25 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ .....	117
Figura 77. Estrutura do sal Mn(CO) <sub>5</sub> Br .....	129



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Solventes empregados e rendimentos dos compostos organometálicos sintetizados.....	62
Tabela 2. Principais bandas e atribuições em $\text{cm}^{-1}$ dos espectros no IV para os ligantes sintetizados.....	68
Tabela 3. Deslocamentos químicos, em ppm, dos espectros de RMN $^1\text{H}$ para os ligantes sintetizados.....	69
Tabela 4. Bandas atribuídas ao carbonil em $\text{cm}^{-1}$ dos espectros no IV dos compostos <b>1 a 6</b> .....	71
Tabela 5. Comparativo das principais bandas de estiramentos (em $\text{cm}^{-1}$ ) entre os ligantes e a parte orgânica dos compostos <b>1, 2 e 3</b> . ....	72
Tabela 6. Comparativo das principais bandas de estiramentos (em $\text{cm}^{-1}$ ) entre os ligantes e a parte orgânica dos compostos <b>4, 5 e 6</b> . ....	73
Tabela 7. Espécies determinadas na espectrometria de massa do composto <b>4</b> .....	80
Tabela 8. Espécies determinadas na espectrometria de massa do composto <b>4</b> .....	86
Tabela 9. Espécies determinadas na espectrometria de massa dos compostos <b>5 e 6</b> .....	89
Tabela 10. Principais comprimentos ( $\text{Å}$ ) e ângulos de ligação ( $^\circ$ ) para o composto <b>1</b> . ....	91
Tabela 11. Principais comprimentos ( $\text{Å}$ ) e ângulos de ligação ( $^\circ$ ) para o composto <b>2</b> . ....	93
Tabela 12. Principais comprimentos ( $\text{Å}$ ) e ângulos de ligação ( $^\circ$ ) para o composto <b>3</b> . ....	95
Tabela 13. Dados eletroquímicos para os compostos <b>1 a 6</b> .....	103
Tabela 14. Dados de espectroscopia eletrônica para os compostos <b>1 a 6</b> em ACN. ....	107

Tabela 15. Dados de espectroscopia eletrônica para os compostos <b>1</b> a <b>6</b> em ACN/H <sub>2</sub> O (50:50; %v/v).....	107
Tabela 16. Constantes de liberação para os compostos de <b>1</b> a <b>6</b> .....	115
Tabela 17. Tempos de meia vida para os compostos <b>1</b> e <b>4</b> . ....	118
Tabela 18. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação adicionais do sal Mn(CO) <sub>5</sub> Br. ....	129
Tabela 19. Dados cristalográficos e de refinamento do composto <b>1</b> ....	130
Tabela 20. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação adicionais para o composto <b>1</b> . ....	131
Tabela 21. Dados cristalográficos e de refinamento do composto <b>2</b> ....	132
Tabela 22. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação adicionais para o composto <b>2</b> . ....	133
Tabela 23. Dados cristalográficos e de refinamento do composto <b>3</b> ....	134
Tabela 24. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação adicionais para o composto <b>3</b> . ....	135

## LISTA DE ABREVIATURAS DE SIGLAS

$\epsilon$	Coefficiente de absorvidade molar
$\nu$	Estiramento (IV)
$\delta$	Deformação angular fora do plano
$\delta_H$	Deslocamento químico (RMN $^1H$ )
$\lambda_{max}$	Comprimento de onda na absorção máxima
ACN	Acetonitrila
BKCa	Canal de potássio
cGMP	Guanosina monofosfato cíclica
CODH	Monóxido de carbono desidrogenase
CORM	Molécula liberadora de monóxido de carbono
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
ENH	Eletrodo normal de hidrogênio
ER	Receptor de estrógeno
Et <sub>2</sub> O	Éter etílico
EtP	Éter de petróleo
E <sub>pa</sub>	Potencial de pico anódico
foto-CORM	Molécula liberadora de monóxido de carbono fotoativada
Hb	Hemoglobina
HbCO	Carboxihemoglobina
HbO	Oxihemoglobina
HO	Heme-oxigenase
IC <sub>50</sub>	Concentração inibitória média
IV	Infravermelho
k <sub>i</sub>	Constante de liberação de CO
Mb	Mioglobina
MbCO	Carboxihemoglobina
MCF-7	Cepa de câncer mamário
MLCT	Transferência de carga metal ligante
RMN $^1H$	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
ROS	Espécies reativas de oxigênio
sGC	Guanilato ciclase
t <sub>1/2</sub>	Tempo de meia-vida
THF	Tetrahidrofurano



## SUMARIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	29
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	30
2.1. QUÍMICA BIO-ORGANOMETÁLICA .....	30
2.2. MONÓXIDO DE CARBONO - SIGNIFICADO BIOLÓGICO E PRODUÇÃO ENDÓGENA.....	31
2.3. COMPLEXOS CONTENDO CARBONIL NA QUÍMICA BIO- ORGANOMETÁLICA .....	34
2.4. MOLÉCULAS LIBERADORAS DE MONÓXIDO DE CARBONO – MÉTODOS DE LIBERAÇÃO E APRIMORAMENTO DA CAPACIDADE LIBERADORA .....	36
2.5. MÉTODOS PARA DETECÇÃO DA LIBERAÇÃO DE MONÓXIDO DE CARBONO.....	40
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	43
3.1. OBJETIVOS GERAIS .....	43
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	43
<b>4. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	44
4.1. MATERIAIS .....	44
4.2. MÉTODOS E INSTRUMENTAÇÃO .....	44
4.2.1. Teste de precipitação .....	44
4.2.2. Espectroscopia na Região do Infravermelho - IV .....	45
4.2.3. Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear - RMN .....	45
4.2.4. Espectroscopia na Região do Ultravioleta e Visível – UV- vis.....	45
4.2.5. Espectrometria de Massas.....	45
4.2.6. Eletroquímica .....	46
4.2.7. Difratometria de Raios X .....	46

<b>4.2.8. Estudo de Estabilidade dos Compostos e Cinética de Liberação de CO</b> .....	47
<b>4.2.9. Interação com Substrato Deoxihemoglobina</b> .....	47
<b>4.3. SÍNTESES</b> .....	48
<b>4.3.1. Sínteses dos Ligantes</b> .....	49
4.3.1.1. Síntese do ligante bpma – bis(2-piridilmetil)amina.....	49
4.3.1.2. Síntese do ligante pmea – bis(2-piridiletilmetil)amina	51
4.3.1.3. Síntese do ligante bpea – bis(2-piridiletil)amina .....	53
4.3.1.4. Síntese do ligante bpmi – 1-(2-piridil)-N-(2-piridilmetileno)metanamina .....	55
4.3.1.5. Síntese do ligante bpms – bis(2-piridilmetil)sulfeto.....	57
4.3.1.6. Síntese do ligante bpmse – bis(2-piridilmetil)seleneto.	59
<b>4.3.2. Síntese dos Compostos Organometálicos</b> .....	61
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	66
<b>5.1. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES</b> .....	66
<b>5.1.1. Espectroscopia no Infravermelho</b> .....	67
<b>5.1.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio</b> .....	68
<b>5.2. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS</b> .....	69
<b>5.2.1 Teste de precipitação</b> .....	70
<b>5.2.2. Espectroscopia no Infravermelho</b> .....	70
<b>5.2.3. Espectrometria de Massas</b> .....	79
<b>5.2.4. Determinação das Estruturas Cristalinas</b> .....	89
5.2.4.1. Estrutura cristalina do composto <b>1</b> .....	89
5.2.4.2. Estrutura cristalina do composto <b>2</b> .....	92
5.2.4.3. Estrutura cristalina do composto <b>3</b> .....	94
5.2.4.4. Proposta de estrutura para o composto <b>4</b> .....	96
5.2.4.5. Proposta de estrutura para o composto <b>5</b> .....	96

5.2.4.6. Proposta de estrutura para o composto <b>6</b> .....	97
<b>5.2.4. Eletroquímica</b> .....	98
<b>5.2.5. Espectroscopia no UV-vis</b> .....	103
<b>5.2.6. Estudo de Estabilidade e Cinética de Liberação de CO</b> .....	108
<b>5.2.7. Interação com o Substrato Carboxihemoglobina</b> .....	115
<b>6. CONCLUSÕES</b> .....	119
<b>7. PERSPECTIVAS</b> .....	120
<b>8. REFERÊNCIAS</b> .....	121
<b>APÊNDICE 1</b> .....	128
<b>APÊNDICE 2</b> .....	130
<b>APÊNDICE 3</b> .....	132
<b>APÊNDICE 4</b> .....	134



## 1. INTRODUÇÃO

O descobrimento de moléculas sinalizadoras que têm a capacidade de regular funções biológicas abriu um leque de possibilidades na química medicinal e bioinorgânica. Entre as principais moléculas sinalizadoras destaca-se o óxido nítrico, o qual teve suas propriedades fisiológicas extensivamente estudadas, com destaque em sua capacidade de atuação como neurotransmissor. No entanto, o NO não é a única molécula gasosa que atua na sinalização de funções fisiológicas. Outra molécula, estrutural e eletronicamente semelhante ao NO, que teve suas propriedades elucidadas recentemente é o monóxido de carbono. Apesar da crença da alta toxicidade desta molécula, foi descoberto que a mesma é produzida de forma endógena no organismo e, assim como o NO, regula inúmeras funções biológicas. As recentes propriedades benéficas do CO como agente auxiliar no tratamento de doenças cardiovasculares e pulmonares, têm aumentado o interesse no descobrimento de novos materiais que tenham a capacidade de liberar CO de forma controlada, evitando os percalços da utilização do monóxido de carbono na forma livre. Entre os compostos que têm sido estudados como reservatórios de CO destacam-se os CORM (moléculas liberadoras de monóxido de carbono), onde o uso de compostos organometálicos alia a versatilidade de síntese de novos compostos, com as propriedades que tornam o CO uma molécula de destaque no cenário da química medicinal. Das inúmeras formas de realizar a liberação do CO, a fotoliberação tem emergido como uma forma viável, pois possibilita realizar o controle tanto da quantidade liberada (regulada pela intensidade luminosa) quanto da região de aplicação. Levando em consideração o que foi exposto, o presente trabalho tem como objetivo a síntese e caracterização de novos compostos organometálicos de Mn(I) que possam atuar como foto-CORMs e que apresentem as características necessárias para a aplicação em sistemas biológicos, como estabilidade e solubilidade em sistemas aquosos, rápida liberação após a incidência de luz e baixa toxicidade.

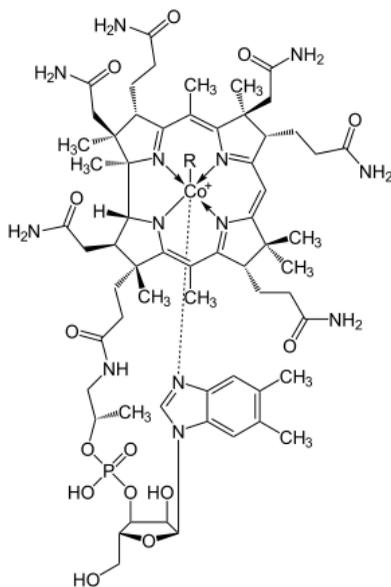
## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. QUÍMICA BIO-ORGANOMETÁLICA

A química organometálica tem como foco o estudo de compostos contendo ao menos uma ligação entre um átomo de carbono e um metal (CRABTREE, 2014). A ligação entre carbono e metal pode ser transitente ou permanente, podendo ocorrer tanto ao longo de uma reação quanto já estar presente em um composto de interesse.

O estudo de compostos que possuem ligações metal-carbono tendo por foco aplicações em sistemas biológicos é denominado de química bio-organometálica. Este ramo da química engloba tanto o estudo de enzimas de ocorrência natural como cobalaminas (vitamina B12), representada na Figura 1, e desidrogenases (CODH), quanto a aplicação de compostos organometálicos como fármacos (SIMONNEAUX, 2006).

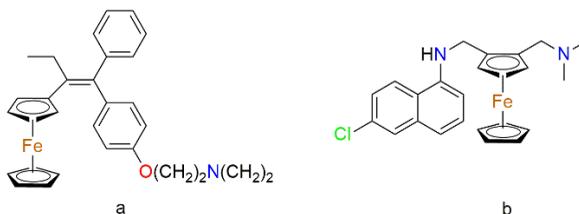
Figura 1. Esquema da vitamina B12.



R = 5'-deoxiadenosil, CH<sub>3</sub>, OH, CN

O uso de compostos organometálicos como agentes terapêuticos vem ganhando força nos últimos anos, principalmente devido às aplicações recentes como agentes antitumorais, anti-inflamatórios e apoptóticos (SIMONNEAUX, 2006). Entre os compostos recentemente estudados como agentes antitumorais destacam-se os compostos contendo ferroceno como substituinte (Figura 2-a) que mimetizam o medicamento tamoxifeno (NGUYEN, 2007; SCHATZSCHNEIDER, 2006). O tamoxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrógeno muito utilizado no tratamento do câncer de mama em estágios iniciais. Enquanto o tamoxifeno atua apenas em células tumorais que possuem receptores de estrógeno (ER<sup>+</sup>), o composto análogo com o substituinte ferroceno apresenta atividade apenas em células tumorais com ausência desses receptores (ER<sup>-</sup>). Da mesma forma, a adição do ferroceno em outros fármacos já consolidados, também promoveu resultados promissores (Figura 2-b), como no caso do agente antimalária cloroquina (BIOT, 1997). Estes resultados comprovam que o aumento da atividade dos compostos análogos contendo ferroceno como substituinte deve-se às alterações das propriedades químicas conferidas pela modificação de caráter organometálico.

Figura 2. Compostos organometálicos contendo ferroceno.



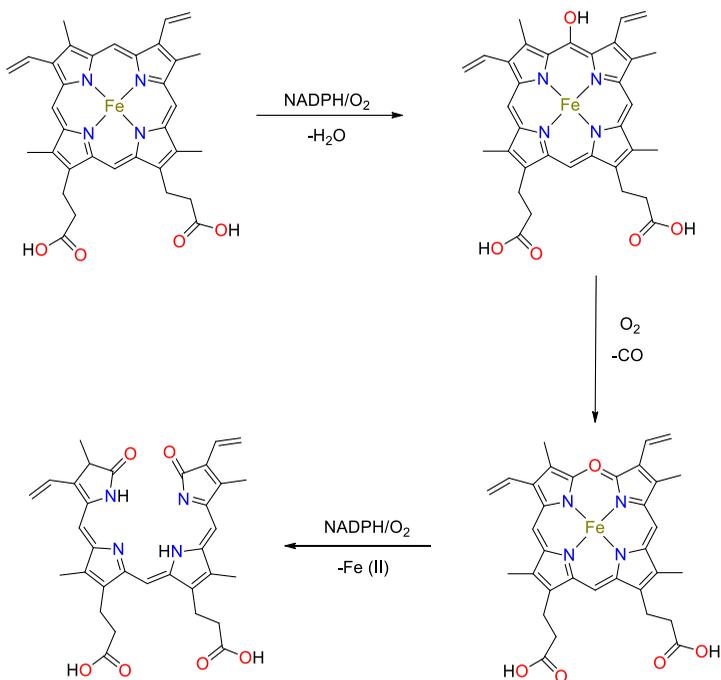
## 2.2. MONÓXIDO DE CARBONO - SIGNIFICADO BIOLÓGICO E PRODUÇÃO ENDÓGENA

O monóxido de carbono, assim como o óxido nítrico e o dissulfeto de carbono, é uma das moléculas que atua como sinalizador celular em organismos superiores. Inicialmente apenas conhecido por sua alta toxicidade no organismo, o CO livre apresenta propriedades terapêuticas notáveis, as quais apresentam inúmeras aplicações medicinais (WU, 2005). Inclusive foi descoberto nas últimas décadas que o organismo humano produz monóxido de carbono por um processo enzimático, onde

o CO é formado endogenamente (SJOSTRAND, 1949; TENHUNEN, 1968). Ryter (2006) propôs que a produção de monóxido de carbono ocorre simultaneamente à produção de biliverdina e ferro(II), após a degradação catalítica do cofator HEME pela enzima heme-oxigenase (HO). Como mostrado na Figura 3, a degradação do cofator heme ocorre em três etapas. Inicialmente o cofator é hidroxilado de forma regioesletiva por um intermediário hidroperoxo de ferro, resultando no intermediário 2. O cofator hidroxilado é então oxidado pela liberação de monóxido de carbono resultando em 3. A última etapa consiste na quebra do anel porfirínico originando a biliverdina e o íon ferro(II). Em seguida a biliverdina é reduzida enzimaticamente a bilirrubina pela biliverdina redutase (MATSUI, 2010).

Em um contexto medicinal o monóxido de carbono é conhecido pela toxicidade sistêmica, devido à forte interação entre o CO e a hemoglobina presente no sangue, impedindo o transporte de oxigênio no organismo (ERNST, 1998). No entanto, existem evidências de que é o monóxido de carbono solubilizado no plasma sanguíneo e não o diretamente ligado à hemoglobina que possui efeitos mais drásticos. Enquanto o monóxido de carbono ligado diretamente a hemoglobina pode ser exalado nos pulmões ao ser trocado gradativamente por oxigênio, o CO solubilizado no sangue pode atingir diferentes regiões no organismo causando disfunções metabólicas e apoptose celular (MANNAIONI, 2006). Os sintomas de intoxicação dependem fortemente da concentração de carboxihemoglobina formada, indo desde dores de cabeça para pequenas concentrações, podendo levar ao coma e morte para concentrações superiores a 40% do total de HbCO.

Figura 3. Esquema da produção endógena do CO via degradação catalítica do cofator HEME.

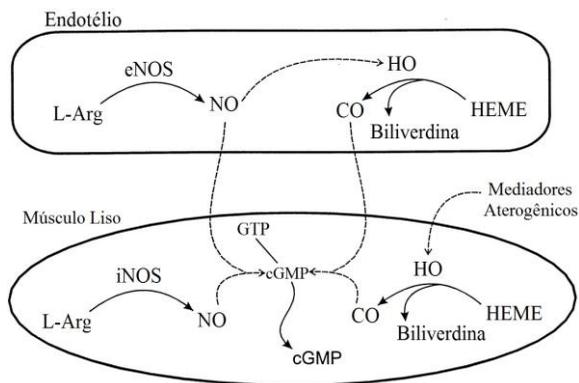


Entre os principais alvos do monóxido de carbono nas células estão as mitocôndrias. A inibição da enzima citocromo c oxidase pelo CO acarreta no aumento de espécies reativas de oxigênio, a produção excessiva destas espécies pode ocasionar danos celulares significativos (MOTERLLINI, 2010). Outro alvo enzimático do CO no organismo é a enzima guanilato ciclase (sGC), a qual catalisa a conversão de guanosina-5'-trifosfato para a forma cíclica guanosina-3'-5'-monofosfato (cGMP), a qual atua no relaxamento de células musculares lisas (Figura 4), a ligação do CO ao grupo heme da sGC altera a conformação da enzima, induzindo a produção excessiva de cGMP (MANN, 2010).

Levando em consideração o que foi exposto, o uso de monóxido de carbono como agente terapêutico parece contraditório. Contudo a atividade benéfica do CO é altamente dependente da concentração, enquanto altas concentrações celulares são tóxicas, baixas concentrações exibem efeito citoprotetor e sinalizador celular. A alta toxicidade dessa molécula também pode ser empregada, desde que o CO seja injetado de

forma localizada, promovendo apenas a apoptose de populações celulares indesejáveis, como células tumorais e infecções bacterianas.

Figura 4. Esquema da produção de cGMP. (SIOW, 2014)



Recentemente houve um aumento de interesse em alvos do CO do tipo não-HEME (PEERS, 2011, WILKINSON, 2011). Por exemplo, foi mostrado que os canais de potássio ativados por cálcio (BKCa) são ativados por monóxido de carbono. A ativação desses canais provoca na difusão de cátions de potássio para o meio extracelular diminuindo a resposta do tecido aos estímulos do ambiente (HOU, 2008). Outro canal iônico que é afetado pelo monóxido de carbono é o canal cardíaco de cálcio do tipo L. Neste caso, observou-se que o monóxido de carbono provocou a inibição do canal pelo incremento na produção de ROS na mitocôndria, acarretando efeitos cardioprotetores (SCRAGG, 2008).

### 2.3. COMPLEXOS CONTENDO CARBONIL NA QUÍMICA BIO-ORGANOMETÁLICA

O monóxido de carbono possui características específicas como ligante. Devido a sua estrutura eletrônica peculiar o carbonil é um ligante de campo forte do tipo  $\sigma$  doador e  $\pi$  aceptor. Desta forma, o uso deste grupo funcional como ligante confere propriedades específicas aos compostos de coordenação, entre as quais destaca-se a possibilidade de estabilização de baixos estados de oxidação do metal, conferindo características únicas aos compostos organometálicos. (ATKINS, 2008)

Devido à grande variedade de compostos organometálicos contendo carbonil, inúmeras são suas aplicações na química medicinal

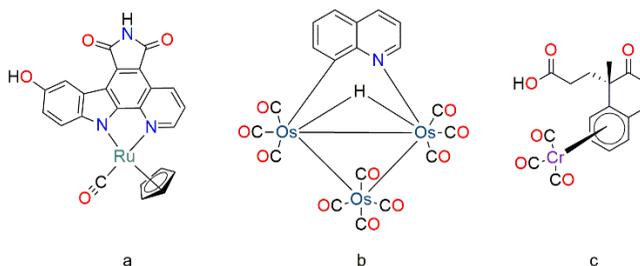
inorgânica, entre os quais citam-se usos como agente antitumoral, antimicrobiano e antiviral (MOTTERLINI, 2010). Um exemplo ilustrativo dessa propriedade é mostrado em complexos de rutênio(II) que possuem atividade inibidora da enzima quinase (KEIRAN, 2007; LIU, 2013) e alguns *clusters* de ósmio que possuem atividade antitumoral (SWARTS, 2001).

Mulcahy (2010) mostrou que uma grande variedade de complexos de rutênio(II) agem como inibidores da proteína quinase, efetuando o bloqueio do sítio de ligação de ATP da enzima. O composto mostrado na Figura 5-a apresenta estrutura análoga à estaurosporina e apresentou atividade em células de melanoma humano através da ativação do gene supressor p53 induzindo a apoptose celular.

O *cluster* de ósmio carbonílico (Figura 5-b) é um dos exemplos de uma série de compostos deste elemento testados em células tumorais (SWARTS, 2001). Os *clusters* de ósmio desses heterociclos foram preparados e testados, apresentando atividade inibidora enzimática apenas para testes *in vitro*. No entanto, a viabilidade destes *clusters* frente às células cancerígenas MCF-7 mostrou resultados promissores, apresentando um IC<sub>50</sub> de 21 µM para o composto mostrado.

O uso de compostos organometálicos carbonílicos com suas variedades estruturais únicas e reatividade como agente antibacteriano pode auxiliar a contornar o problema da resistência de bactérias frente a antibióticos orgânicos. A fim de estudar o efeito de análogos do antibiótico platensimicina, o grupo de Metzler-Nolte (2012) investigou a atividade biológica de uma série de compostos de cimatreno e cromo. O composto de cromo (Figura 5-c) apresentou a atividade mais promissora, apresentando atividade apenas contra bactérias Gram-positivas.

Figura 5. Compostos contendo CO de interesse biológico.



Um dos campos que vem ganhando grande destaque é o uso de compostos organometálicos que possuem carbonil como ligante e que permitem a liberação controlada de monóxido de carbono (CORM). Nesta área de pesquisa, complexos que possuem monóxido de carbono em sua estrutura são utilizadas como fontes de CO, onde a liberação de monóxido de carbono no estado gasoso é controlada de forma precisa, reduzindo as precauções inerentes ao uso de CO no estado gasoso (MOTTERLINI, 2005).

Apesar de atualmente existirem formas de controlar a quantidade de monóxido de carbono gasoso aplicado em um paciente, existe um interesse crescente no desenvolvimento de métodos para o uso de monóxido de carbono de forma localizada, sem a necessidade de expor o organismo por completo. Para tal propósito compostos organometálicos que possuem o monóxido de carbono como ligante têm sido investigados como moléculas liberadoras de CO. A seleção de diferentes centros metálicos possibilitou a identificação de uma grande variedade de CORMs, com diferentes perfis de liberação e propriedades biológicas, como por exemplo toxicidade, lipofilicidade, e distribuição no organismo (HEINEMANN, 2014; MANN, 2010; ROMAO, 2012). Existem três formas principais de liberação de monóxido de carbono, as quais serão apresentadas a seguir.

#### 2.4. MOLÉCULAS LIBERADORAS DE MONÓXIDO DE CARBONO – MÉTODOS DE LIBERAÇÃO E APRIMORAMENTO DA CAPACIDADE LIBERADORA

Os métodos de liberação de monóxido de carbono estão diretamente relacionado com as características do carbonil como ligante. Como já mencionado, o CO, é um ligante forte e, além de estabilizar baixos estados de oxidação, induz a configuração de spin baixo. Tendo isto em mente, os métodos de liberação de CO forçam a desestabilização da molécula, induzindo modificações no estado eletrônico, a qual pode ocorrer de duas formas básicas: fornecendo energia suficiente na forma de calor ou luz ou diminuindo a barreira energética devido à troca de ligantes, favorecendo a transição entre os estados spin baixo e spin alto.

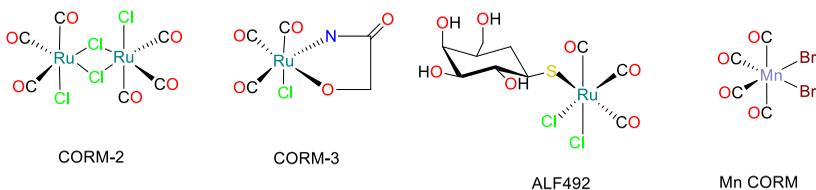
Levando em consideração os métodos de liberação descritos acima, Motterlini e Otterbein (2010) sintetizaram inúmeros compostos organometálicos que realizam a liberação do CO após a troca do ligante. Entre os compostos sintetizados destacam-se CORM-2 e CORM-3, mostrados na Figura 6, ambos contendo centros metálicos de rutênio.

Soluções em DMSO dos compostos CORM-2 e CORM-3 foram estudados em diferentes proporções acarretando a formação de diferentes isômeros originados pela substituição do carbonil pelo solvente (MOTTERLINI, 2002; JOHNSON, 2007).

Outro exemplo do CORM com centro de rutênio foi sintetizado por Pamplona (2012) e colaboradores. A aplicação do composto ALF492 (Figura 6) como potencial agente protetor de células pulmonares e neurais foi confirmada após a realização de testes pré-clínicos avançados. O composto vem sendo estudado como complementação ao tratamento de malária em conjunto com o agente artesunato. O composto ALF492 mostrou o mesmo efeito citoprotetor e anti-inflamatório do monóxido de carbono inalado sem, contudo, aumentar os níveis de HbCO.

Em uma patente desenvolvida em 2008, Motterlini estudou e descreveu o efeito liberador e citoprotetor de complexos de CO contra macrófagos RAW264.7 (Figura 6), bem como as propriedades anti-inflamatórias de uma grande variedade de compostos organometálicos de manganês (WO, 2008). Os compostos pentacarbonílicos, com a sexta posição de coordenação ocupada por um halogênio, apresentam liberação extremamente lenta de CO, com tempos de meia vida de aproximadamente 5 horas. Contudo, alguns compostos não apresentaram atividade anti-inflamatória (MOTTERLINI, 2008).

Figura 6. Exemplos de CORM ativados pela troca com solvente.



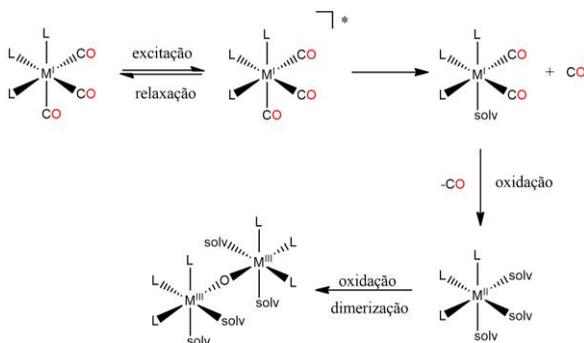
Em 2011, Schmalz apresentou um novo conceito para a liberação de CO, onde a CORM necessita ser ativada por uma enzima, controlando o sítio de aplicação do monóxido de carbono. Complexos de ferro com substituintes derivados do aciloxi ciclohexadieno foram estudados e o efeito de liberação ocorre apenas após a ação da enzima esterase. O dienol formado após a ação da enzima é instável em meio fisiológico e rapidamente é degradado acarretando na liberação de ferro (III) e monóxido de carbono (Figura 7).

Outra forma interessante de mediar o efeito de liberação emprega luz, permitindo o controle preciso da liberação do CO, possibilitando regular tanto a região de entrega quanto a concentração aplicada. Estes compostos foram denominados foto-CORMs, e Schatzschneider em 2011 os definiu como compostos carbonílicos de metais de transição que apresentam estabilidade em solução na ausência de luz e que são capazes de liberar CO apenas após a incidência de radiação eletromagnética em um determinado comprimento de onda.

Os primeiros estudos realizados com compostos organometálicos que apresentaram liberação de monóxido de carbono fotoativada foram descritos por Motterlini (2002), onde tanto o pentacarbonilferro(0) quanto o decaarbonildimanganês(0) foram analisados em relação às suas atividades biológicas e medicinais. Apesar da capacidade de fotoliberação desses compostos já ser conhecida, Motterlini mostrou que a propriedade liberadora desses complexos era retida mesmo sob soluções aquosas. Contudo, devido à elevada toxicidade do composto  $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$  e à baixa solubilidade de ambos os compostos em água os estudos não foram continuados. (MOTTERLINI, 2002)

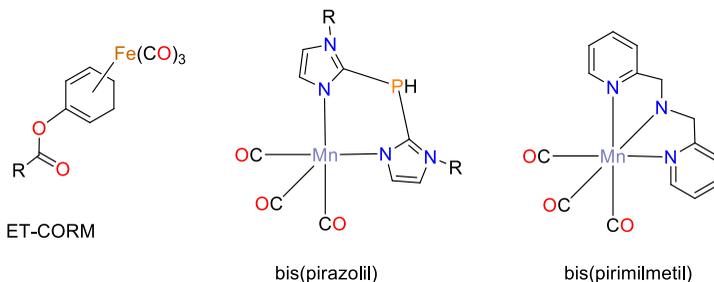
Ainda com relação a fotoliberação ativada por luz, Berends (2012) propôs que a liberação de monóxido de carbono em compostos tricarbonílicos de Mn(I) segue em duas etapas básicas após a excitação, na primeira etapa, um equivalente de monóxido de carbono é rapidamente trocado por uma molécula de solvente, já na segunda etapa a molécula sofre simultaneamente oxidação e liberação de dois equivalentes de CO de forma lenta. Após a liberação completa de monóxido de carbono, a molécula sofre novamente um processo de oxidação, com perda de um equivalente de solvente e com a formação de dímeros, os quais foram detectados por EPR.

Figura 7. Mecanismo de liberação de CO proposto por Berends.



Dois grandes problemas dos compostos organometálicos descritos até o momento estão na baixa solubilidade e alta toxicidade. Com o intuito contornar estes problemas, modificações dos compostos organometálicos foram propostas, onde houve a substituição do carbonil por ligantes orgânicos. Entre os compostos destacam-se os sintetizados por Berends (2012) e Gonzalez (2012), onde foram utilizados os ligantes bis(pirazolil) ácido acético e bis(piridilmetil)amina respectivamente (Figura 8).

Figura 8. Exemplos de CORM ativados por enzima (ET) e pela incidência de luz (foto-CORM).



Para otimizar as foto-CORMs para aplicações biológicas, o desenvolvimento desses compostos deve permitir a liberação na faixa entre 620 e 850 nm, região na qual a luz apresenta a maior penetração nas células de mamíferos (RIMMER, 2012). Tendo em mente este objetivo, Chrakraborty e colaboradores (2014) sintetizaram uma série de compostos de Mn(I) que apresentam deslocamento batocrômico da banda

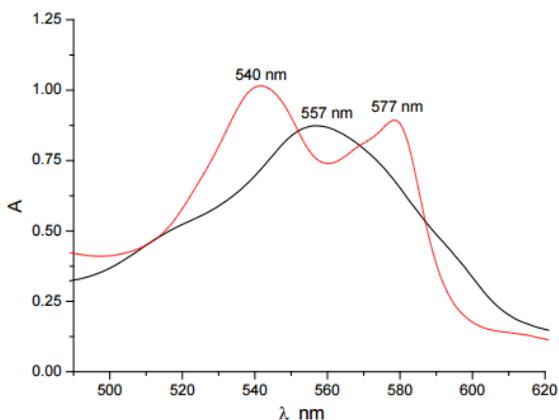
de transferência de carga pela introdução de ligantes que apresentam maior grau de conjugação.

## 2.5. MÉTODOS PARA DETECÇÃO DA LIBERAÇÃO DE MONÓXIDO DE CARBONO

A fim de estudar os perfis de liberação de monóxido de carbono, são necessários métodos de rápida detecção quantitativa. Inúmeras técnicas podem ser empregadas, contudo nem todas apresentam reprodutibilidade.

O método mais empregado é o ensaio com mioglobina, descrito por Motterlini em 2002. O teste usa as diferenças nas medidas de absorção das bandas Q das espécies Mb e MbCO (Figura 9). Neste experimento, uma solução tamponada (pH=7,4) de mioglobina é reduzida com excesso de hidrossulfito de sódio sob condições anaeróbicas e à essa solução é adicionada uma alíquota de solução de foto-CORM em um solvente apropriado. A solução é colocada sob um feixe de luz, onde a diferença nas bandas é acompanhada por espectroscopia eletrônica.

Figura 9. Espectros UV-vis das formas Mb (—) e MbCO (—), mostrando os respectivos  $\lambda_{\text{max}}$ .



Apesar do ensaio da mioglobina ser o mais utilizado no estudo da liberação de CO, o método apresenta algumas desvantagens. Primeiramente, a liberação de CO é realizada sob condições altamente redutoras, podendo interferir nas taxas de liberação de monóxido de

carbono. McLean (2012) mostrou que alguns CORMs têm atividade liberadora fortemente dependente da concentração de ditionita utilizada. Este efeito foi explicado pela geração de derivados de sulfeto gerados na decomposição da ditionita em solução. Outra complicação do uso do teste reside na própria mioglobina utilizada, a qual apresenta uma grande quantidade de grupos funcionais, permitindo a ocorrência de interações secundárias entre a mioglobina e o foto-CORM. Além disso, o método da mioglobina é um método indireto de detecção, permitindo apenas obter informações sobre o número total de monóxido de carbono liberado, não sendo possível obter informações dos produtos finais ou do mecanismo de liberação (KLEIN, 2014). Deste modo, o método não pode ser aplicado para o cálculo de constantes de velocidade. Segundo Atkin (2011), após a liberação da primeira molécula de CO há a formação de um fragmento que pode incrementar a taxa de liberação, aumentando a complexidade do sistema e dificultando a obtenção de uma constante real, por isto o tempo de meia vida entre as espécies Mb e MbCO surge como uma forma de comparação quantitativa entre diferentes sistemas, pois independe do mecanismo de liberação.

A fim de contornar os inconvenientes encontrados na detecção de CO no ensaio da mioglobina métodos alternativos de detecção foram desenvolvidos, dentre os quais destaca-se a espectroscopia no infravermelho. A espectroscopia no infravermelho é um método direto de análise de moléculas de alta sensibilidade. O método já foi empregado com sucesso para quantificar o CO liberado na fase gasosa de CORM (RIMMER, 2010). O método também pode ser estendido a fim de estudar a liberação de CO de forma dependente do tempo, possibilitando a análise das etapas e a comparação com outros métodos (POH, 2014).

A espectroscopia no infravermelho não é restrita apenas ao estudo das fases gasosas. A técnica também pode ser aplicada na detecção e identificação de espécies em solução (BERENDS, 2012).

Outro método de detecção amplamente empregado é o acompanhamento das bandas de transferência de carga, onde a liberação de CO de compostos organometálicos é acompanhada por mudanças nos espectros de absorção eletrônica, promovidas pela perda dos ligantes e alteração da densidade eletrônica do metal. Caso as bandas de transferência de carga possam ser determinadas, é possível acompanhar a liberação do CO como demonstrado por diversos autores (GONZALEZ, 2012; RIMMER, 2010). Contudo, semelhante ao ensaio da mioglobina, a espectroscopia UV-vis não pode ser empregada para a determinação de velocidades de reação de forma confiável, sendo possível apenas a obtenção de uma constante de velocidade aparente.

Outros métodos de detecção de monóxido de carbono são possíveis, como o acompanhamento manométrico ou a detecção eletroquímica. O acompanhamento manométrico permite o cálculo direto da quantidade de CO liberado, permitindo a obtenção de uma constante de velocidade real, contudo a reprodutibilidade da técnica é dificultada devido à necessidade de um reservatório específico que permita a determinação de pequenas variações de pressão ou volume. A determinação eletroquímica apresenta boa reprodutibilidade e detecções precisas, contudo é necessário a utilização de um eletrodo específico para a determinação do CO.

Diante do exposto o presente trabalho tem como foco a síntese e caracterização de compostos organometálicos de Mn(I) e que possam atuar como possíveis foto-CORM. Pretende-se avaliar o efeito de ligantes com variação do número de membros do anel quelato e com diferenças na maciez dos átomos doadores.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVOS GERAIS

O presente trabalho possui como escopo a síntese e caracterização de novos compostos organometálicos mononucleares de Mn(I), a fim de avaliar a estabilidade e possível aplicação como liberadores de CO por luz (foto-CORMs).

#### 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar, purificar e caracterizar os ligantes utilizados;
- Sintetizar os compostos de Mn(I) com os ligantes obtidos e caracterizá-los por técnicas espectroscópicas, espectrometria de massas e eletroquímica;
- Analisar a estabilidade dos complexos obtidos em solução na ausência de luz e avaliar a liberação de CO na presença de luz visível.

## 4. PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1. MATERIAIS

Para as sínteses e análises, os seguintes reagentes, gases e solventes foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados sem purificação prévia: enxofre; selênio; paládio carbono 5%; bicarbonato de sódio; borohidreto de sódio; sulfato de sódio anidro; sulfato de magnésio anidro; hidróxido de sódio; brometo de potássio; sílica gel azul; peneira molecular 3 Å; zinco metálico; bromopentacarbonilmangans(I); Ar<sub>(g)</sub>; N<sub>2(g)</sub>; H<sub>2(g)</sub>; tetrametilsilano; ácido acético glacial; benzofenona; clorofórmio deuterado, acetonitrila PA; diclorometano PA; éter PA; éter de petróleo PA; hexano PA; metanol PA; tetrahydrofurado PA.

Os seguintes reagentes foram purificados antes do uso: 2-piridilcarboxialdeído (destilado à pressão reduzida); 2-(aminoetil)piridina (destilado à pressão reduzida); 2-(aminometil)piridina (destilado à pressão reduzida); 2-vinilpiridina (destilado à pressão reduzida); 2-(clorometil)piridina (sublimado à pressão reduzida).

Para a síntese dos complexos os seguintes solventes foram secos e desgaseificados: acetonitrila PA (ACN), diclorometano PA (DCM), éter PA (Et<sub>2</sub>O), tetrahydrofurano PA (THF). Os solventes ACN e DCM foram secos de acordo com procedimento descrito na literatura (WILLIAMS & LAWTON, 2010). Já o Et<sub>2</sub>O e o THF foram secos com o auxílio de sódio como agente secante e destilados em sequência. A benzofenona foi utilizada como indicador de água residual dos solventes. A desgaseificação foi conduzida de forma similar ao reportado na literatura (DALTON RESEARCH GROUP). Quando necessário, os solventes secos e desgaseificados foram armazenados sob atmosfera de nitrogênio e mantidos em peneira molecular com porosidade de 3 Å.

### 4.2. MÉTODOS E INSTRUMENTAÇÃO

Todas as análises dos compostos de Mn(I) foram realizadas sob ambiente de baixa luminosidade, evitando a decomposição do composto e a consequente liberação de CO.

#### 4.2.1. Teste de precipitação

Foram realizados testes de precipitação, utilizando o perclorato de prata como reagente, a fim de determinar se os compostos organometálicos apresentam o brometo coordenado ou como contra-íon.

Os testes foram conduzidos de forma qualitativa pela dissolução dos compostos organometálicos em ACN perfazendo a concentração de  $1,00 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ , em seguida 0,0207 g  $\text{AgClO}_4$  foram solubilizados em 10 mL de ACN. A 1 mL das soluções dos compostos organometálicos foi adicionado, gota a gota, a solução de  $\text{AgClO}_4$  e deixado em repouso por 2 min com o intuito de decantar o  $\text{AgBr}$  formado.

#### **4.2.2. Espectroscopia na Região do Infravermelho - IV**

Os espectros na região do infravermelho foram conduzidos em um espectrofotômetro Perkin-Elmer FT-IR Spectrofotometer Spectrum 100 no Laboratório de Química Bioinorgânica e Cristalografia da UFSC, na região entre  $4000$  a  $400 \text{ cm}^{-1}$ . As amostras sólidas foram maceradas juntamente com brometo de potássio previamente seco, já as amostras líquidas foram solubilizadas em diclorometano e a solução resultante foi gotejada em pastilha de KBr, havendo a obtenção de um filme.

#### **4.2.3. Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear - RMN**

Os espectros de RMN de hidrogênio dos ligantes foram obtidos em um espectrômetro Bruker AC 200, na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC, em 200 MHz. Os deslocamentos químicos utilizaram como referência o padrão interno tetrametilsilano (TMS,  $\delta = 0,00 \text{ ppm}$ ) e clorofórmio deuterado como solvente.

#### **4.2.4. Espectroscopia na Região do Ultravioleta e Visível – UV-vis**

Os espectros eletrônicos na região UV-vis foram obtidos em um UV-vis Varian Cary 50 BIO no Laboratório de Química Bioinorgânica e Cristalografia da UFSC. As análises foram realizadas em cubetas de quartzo com caminho ótico de 1,0 cm e 1,5 mL de capacidade. Os complexos estudados foram solubilizados em acetonitrila de grau espectroscópico com concentrações de  $1,00 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  (estoque) e posteriormente diluídas para  $4,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ .

#### **4.2.5. Espectrometria de Massas**

Os complexos sintetizados foram analisados por espectrometria de massas com ionização via *eletrospray* (ESI-MS), no equipamento Amazon – Ions Trap MS, no Centro de Biologia Molecular Estrutural da UFSC. As análises foram realizadas em solução de acetonitrila de grau

espectroscópico com concentração aproximada de 500 ppb e fluxo estimado de  $180 \mu\text{L min}^{-1}$ . A temperatura do capilar foi mantida entre 180 e  $200^\circ\text{C}$  e a voltagem do capilar entre -400 e -500 V.

#### 4.2.6. Eletroquímica

Os comportamentos redox dos complexos foram investigados por voltametria cíclica em um potenciostato/galvanostato modelo Epsilon no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia da UFSC. Os experimentos foram realizados em acetonitrila de grau espectroscópico com concentração de  $1,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  e sob atmosfera de argônio. Foi utilizado como eletrólito suporte hexafluorofosfato de tetrabutilamônio com concentração de  $1,00 \times 10^{-1} \text{ mol L}^{-1}$ . Foram empregados os eletrodos de  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  (referência); carbono vítreo (trabalho) e platina (auxiliar). Para a correção do eletrodo de referência foi utilizado o par ferroceno/ferrocínio como referência interna. A reversibilidade dos processos eletroquímicos heterogêneos foi analisada considerando os seguintes pontos (voltametria cíclica):

- A diferença entre os potenciais de pico anódico e catódico ( $\Delta E_p$ ), que deve ser de  $59/n \text{ mV}$  para processos reversíveis, onde  $n$  representa o número de elétrons do processo;
- A razão  $I_{pa}/I_{pc}$  deve ser de aproximadamente igual a 1, sendo  $I_{pa}$  e  $I_{pc}$  os pontos de máximo das correntes anódica e catódica respectivamente;
- Dependência dos picos com a velocidade de varredura.

#### 4.2.7. Difractometria de Raios X

As análises por difração de raios X em monocristal foram realizadas na Central de Análises do Departamento de Química – UFSC. Os dados foram coletados em difratômetro APEX II DUO da Bruker. Os cristais foram analisados a 173 K, equipado com tubo de molibdênio ( $\text{MoK}\alpha$ ;  $\lambda=0,71073 \text{ \AA}$ ). Os parâmetros de célula foram determinados utilizando procedimentos padrões (ENRAF-NONIUS, 1994) com base na centragem de reflexões localizadas em diferentes quadrantes da esfera de Ewald. A coleta foi realizada através do pacote de software próprio da Bruker, o refinamento e a checagem foram feitos com o auxílio do programa SHELX (SHELLDRICK, 2008) e as representações gráficas das estruturas moleculares foram geradas com o uso do programa ORTEP

(FARRUGIA, 1997). Tanto a coleta quanto a resolução das estruturas foram realizadas pelo Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi.

#### **4.2.8. Estudo de Estabilidade dos Compostos e Cinética de Liberação de CO**

Os testes de estabilidade dos compostos organometálicos foram realizados após a solubilização dos mesmos em acetonitrila sob ausência de luminosidade. Os espectros foram analisados em um espectrofotômetro UV-vis Cary 50 BIO, acoplado a um banho termostatizado da marca Visomes Plus. Os compostos organometálicos foram solubilizados em acetonitrila de grau espectroscópico com concentração de  $1,00 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  (estoque) e posteriormente diluídos para  $5,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ , a temperatura das soluções foi mantida a  $20 \text{ }^\circ\text{C}$ . Foram realizadas dez varreduras entre 200 a 600 nm durante o período 1 h. A faixa foi fixada entre 200 a 600 nm a fim de analisar a banda de transferência de carga dos complexos, bem como as bandas provenientes do ligante, com o intuito de determinar variações na esfera de coordenação e possível liberação de CO.

Após a averiguação da estabilidade em solução dos compostos sintetizados, a velocidade de liberação de monóxido de carbono dos compostos foi analisada em duas condições de solvente. Primeiramente em meio totalmente orgânico (ACN) e posteriormente em meio parcialmente aquoso (50:50; % v/v; H<sub>2</sub>O/ACN). A fonte de luz empregada para realizar a liberação foi uma lâmpada de LED com formato de bulbo da marca Brillia com potência nominal de 17 W. A distância entre o analito e a lâmpada foi fixada em 3,0 cm e o feixe de luz foi incidido paralelo à cubeta como mostrado na Figura 10-a. Com o objetivo de estimar a velocidade de liberação foi utilizado métodos já descritos na literatura (GONZALEZ, 2011; CARRINGTON, 2014), onde a diminuição da banda de transferência de carga com o tempo foi analisada e uma cinética de *pseudo*-primeira ordem para os tempos iniciais empregada, as constantes cinéticas aparentes foram obtidas graficamente pelo coeficiente angular da reta na curva de  $\ln[C]$  vs  $t$ .

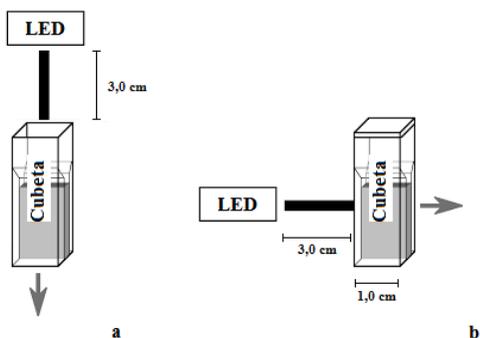
#### **4.2.9. Interação com Substrato Deoxihemoglobina**

Como forma complementar de detecção do monóxido de carbono liberado, foi realizado o teste de interação entre o monóxido de carbono liberado e deoxihemoglobina. O teste empregado é similar ao abordado

na literatura para deoximioglobina, contudo algumas modificações foram realizadas.

Uma solução estoque de hemoglobina com concentração de  $1,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  foi preparada pela solubilização da proteína à uma solução tampão (TRIS - pH 7,5). A solução resultante foi desgaseificada pela purga de um fluxo constante de argônio, e em seguida foi adicionado ditionito de sódio em excesso (10 vezes) em relação à hemoglobina, garantindo a redução completa da proteína e a liberação de  $\text{O}_2$  coordenado ao centro de Fe. As soluções dos compostos foram obtidas pela solubilização em solvente apropriados (ACN ou DMSO), com concentração de  $1,00 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ . As medidas foram realizadas pela diluição de  $150 \mu\text{L}$  de proteína em  $300 \mu\text{L}$  de solução tampão e em seguida pela adição de  $30 \mu\text{L}$  de solução dos compostos organometálicos. As cubetas foram seladas com o auxílio de uma tampa de Teflon, impedindo a saída de CO e a entrada de  $\text{O}_2$ . As soluções foram irradiadas com uma fonte de luz visível idêntica à empregada para a determinação de cinética de liberação. A distância entre o analito e a lâmpada foi fixada em 3 cm e o feixe de luz foi incidido perpendicularmente à cubeta como mostrado na Figura 10-b.

Figura 10. Esquema representando a forma de incidência de luz para os ensaios de cinética e interação com Hb.

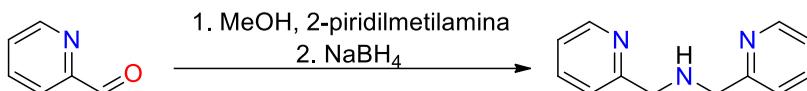


A fim de comparar a capacidade de liberação de monóxido de carbono, os tempos de meia vida entre as espécies Hb e HbCO foram calculados, semelhante ao proposto por Atkin (2011).

#### 4.3. SÍNTESES

### 4.3.1. Sínteses dos Ligantes

#### 4.3.1.1. Síntese do ligante bpma – bis(2-piridilmetil)amina

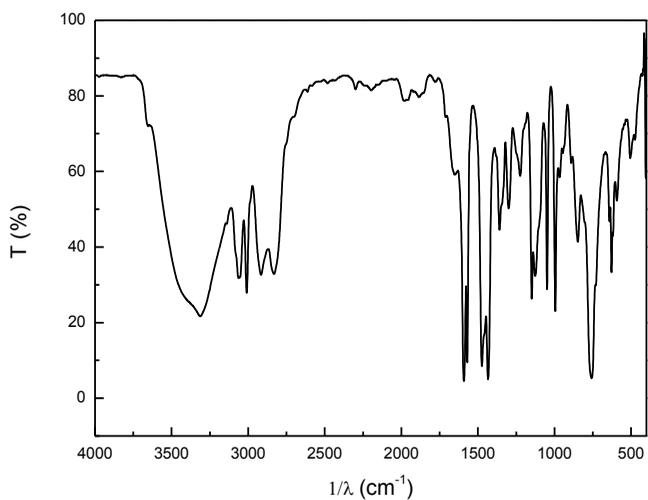
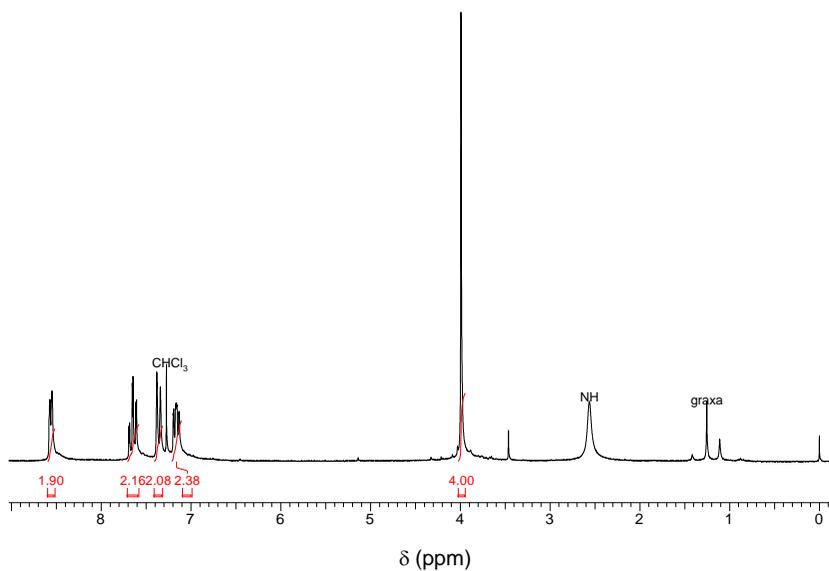


O procedimento descrito foi realizado de acordo com Neves (1996). Em um balão de 125 mL contendo uma solução metanólica de 2-(aminometil)piridina (5,4 g; 50 mmol;  $108,14 \text{ g mol}^{-1}$ ) resfriada com o auxílio de banho de gelo, foi adicionado lentamente, com o auxílio de um funil de adição, 2-piridilcarboxialdeído (5,3 g; 50 mmol;  $107,11 \text{ g mol}^{-1}$ ). Findada a adição, o banho de gelo foi removido e a solução resultante foi deixada sob agitação por 1 h. A solução foi então transferida para um frasco de hidrogenação e foram adicionados 0,5 g de catalisador Pd/C 5%. Em seguida a dispersão foi reduzida sob atmosfera de hidrogênio a 40 psi por 15 horas. A mistura foi filtrada com papel filtro grosso, removendo o catalisador. A solução resultante foi evaporada sob pressão reduzida, com obtenção de um óleo amarelo e rendimento de 88%.

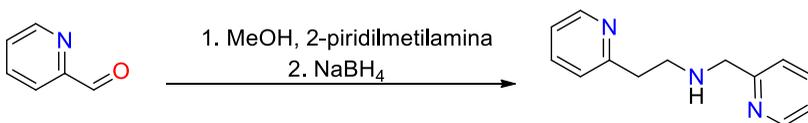
IV (KBr) em  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu$  (N-H) 3306;  $\nu$  (C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3057-2820;  $\nu$  (C=N e C=C) 1591-1433;  $\nu$  (C-N) 1148;  $\delta$  (C-H<sub>ar</sub>) 753.

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) em ppm: 3,94 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 7,10 (dt, 2H,  $\text{CH}_{ar}$ ); 7,31 (d, 2H,  $\text{CH}_{ar}$ ); 7,58 (dt, 2H,  $\text{CH}_{ar}$ ); 8,51 (d, 2H,  $\text{CH}_{ar}$ ).

Figura 11. Espectro no IV do ligante bpma.

Figura 12. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do ligante bpma.

## 4.3.1.2. Síntese do ligante pmea – 2-piridiletil-2-piridilmetilamina

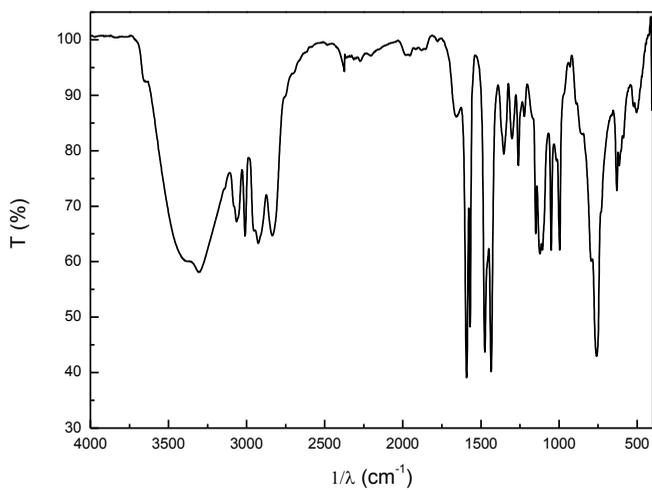
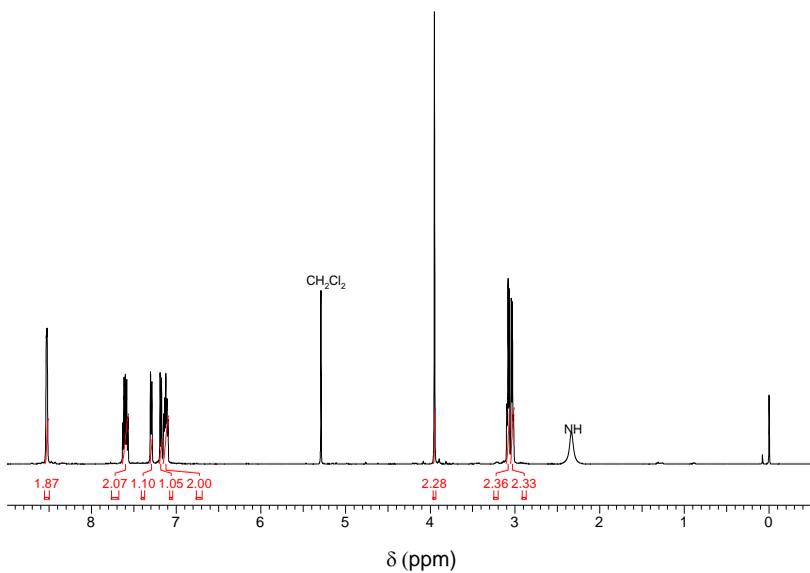


O procedimento descrito foi semelhante ao utilizado para a síntese do bpma, com algumas modificações. Em um balão de 100 mL contendo uma solução metanólica de 2-(aminoetil)piridina (6,1 g; 50 mmol;  $122,17 \text{ g mol}^{-1}$ ) resfriada com o auxílio de banho de gelo, foi adicionado lentamente, com o auxílio de um funil de adição, 2-piridilcarboxialdeído (5,3 g; 50 mmol;  $107,11 \text{ g mol}^{-1}$ ). Findada a adição, o banho de gelo foi removido e a solução resultante foi deixada sob agitação, por 3 h. À solução resultante foram adicionados 1,5 equivalentes de  $\text{NaBH}_4$ , o progresso reacional foi acompanhado em placa de sílica com o uso de uma solução de acetato de etila e hexano (50:50, %v/v) como eluente. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o óleo resultante solubilizado em diclorometano, em seguida a solução foi lavada com água destilada (3 x 20 mL). A solução orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida, com obtenção de um óleo amarelo escuro e rendimento de 82%.

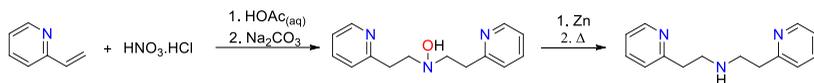
IV (KBr) em  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu$  (N-H) 3300;  $\nu$  (C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3063-2832;  $\nu$  (C=N e C=C) 1591-1433;  $\nu$  (C-N) 1050;  $\delta$  (C-H<sub>ar</sub>) 753.

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) em ppm: 3,01-3,05 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,06-3,11 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,93-3,97 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,09-7,15 (m, 2H,  $\text{CH}_{ar}$ ); 7,16-7,20 (d, 1H,  $\text{CH}_{ar}$ ); 7,27-7,31 (d, 1H,  $\text{CH}_{ar}$ ); 7,56-7,64 (m, 2H,  $\text{CH}_{ar}$ ); 8,50-8,55 (d, 2H,  $\text{CH}_{ar}$ ).

Figura 13. Espectro no IV do ligante pmea.

Figura 14. Espectro de RMN<sup>1</sup>H do ligante pmea.

## 4.3.1.3. Síntese do ligante bpea – bis(2-piridiletil)amina



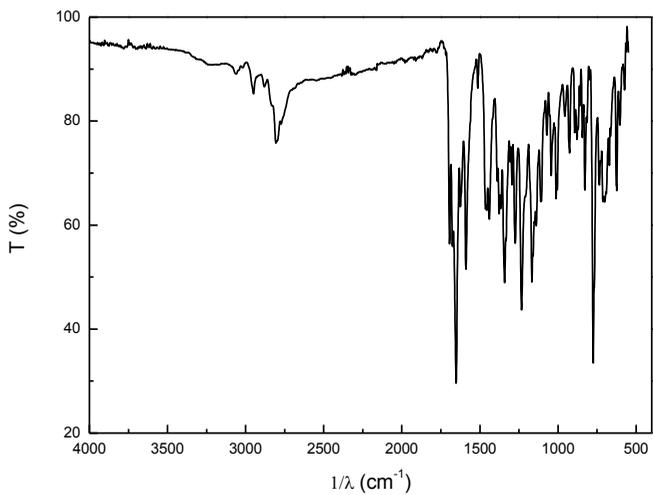
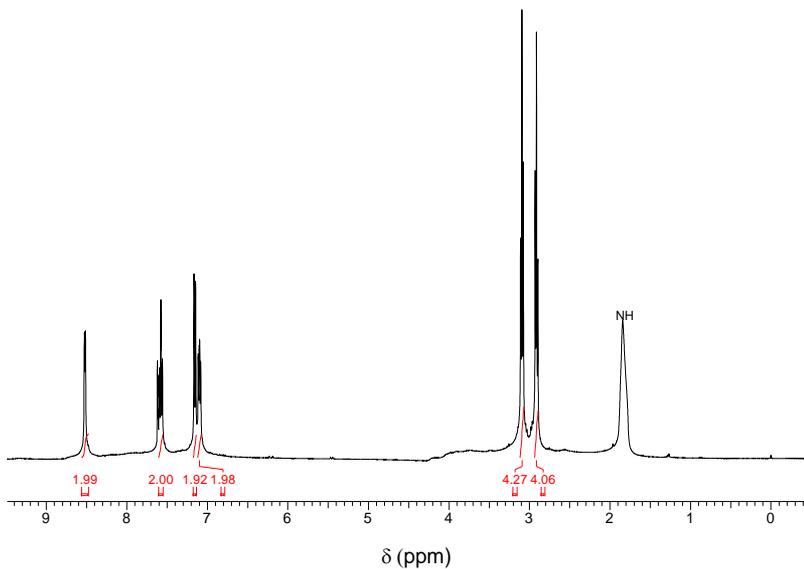
Em um balão de 250 mL foi adicionado hidroxilamina (7,0g, 211,93 mmol, 30,03g mol<sup>-1</sup>) e 50 mL de ácido acético 50% e 2-vinilpiridina destilada (50 mL, 463,67 mmol, 0,975 g mL, 105,14 g mol<sup>-1</sup>). A solução resultante foi aquecida até 100°C por 15 min e, em seguida, resfriada em banho de gelo. Após o abaixamento da temperatura foi adicionado carbonato de sódio (32g, 301,92 mmol, 105,99 g mol<sup>-1</sup>). O sólido obtido, proveniente da neutralização, foi filtrado em kitassato e lavado com acetona. O filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida e em seguida recristalizado em baixa temperatura com benzeno/EtP (5:3; %v/v). Cristais amarelados do ligante hidroxilado foram obtidos e lavados com Et<sub>2</sub>O.

O zinco metálico, empregado na segunda parte da reação, foi previamente ativado em HCl 2% e filtrado. O ligante hidroxilado (14,92g, 60 mmol) e o zinco (3,92 g, 60 mmol, 65,39 g mol<sup>-1</sup>) foram solubilizados em solução aquosa de HCl (2 mol L<sup>-1</sup>) e refluxados a 95°C por 1,5 h. A dispersão resultante foi neutralizada até pH 7,0 com NH<sub>4</sub>OH e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A solução resultante foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente foi removido sob pressão reduzida, com obtenção de um óleo amarelado e rendimento de 67% em relação ao ligante hidroxilado.

IV (KBr) em cm<sup>-1</sup>:  $\nu$  (N-H) 3298;  $\nu$  (C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3059-2976;  $\nu$  (C=N e C=C) 1692-1586;  $\nu$  (C-N) 1040;  $\delta$  (C-H<sub>ar</sub>) 789.

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>) em ppm: 2,89-2,94 (t, 4H, CH<sub>2</sub>); 3,07-3,12 (t, 4H, CH<sub>2</sub>); 7,07-7,12 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>); 7,13-7,17 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>); 7,54-7,66 (dt, 2H, CH<sub>ar</sub>); 8,48-8,56 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>).

Figura 15. Espectro no IV do ligante bpea.

Figura 16. Espectro de RMN<sup>1</sup>H do ligante bpea.

#### 4.3.1.4. Síntese do ligante bpmi – 1-(2-piridil)-N-(2-piridilmetileno)metanamina

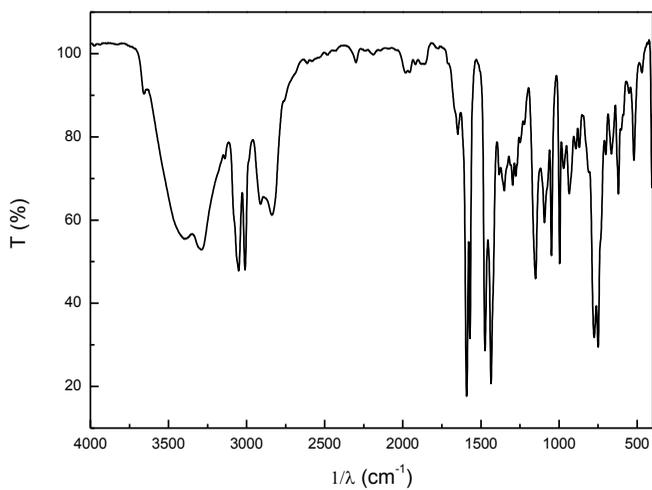
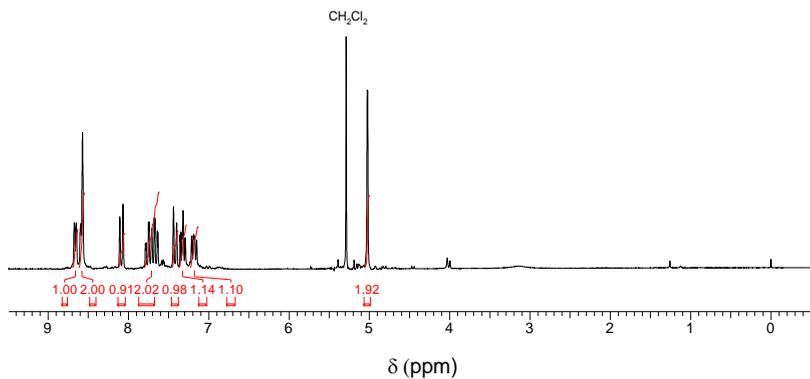


O procedimento descrito foi semelhante ao publicado na literatura (NEVES, 2001; INCARVITO, 2001). Em um balão de 50 mL de duas bocas foram adicionados uma solução de 2-(aminometil)piridina (1,1 g; 10 mmol; 108,14 g mol<sup>-1</sup>) em diclorometano. A solução foi mantida sob atmosfera de N<sub>2</sub>, em seguida foram adicionados à solução 1,0 g de MgSO<sub>4</sub> e a dispersão foi refrigerada em banho de gelo. Após a diminuição da temperatura foram adicionados lentamente com o auxílio de um funil de adição 2-piridilcarboxialdeído (1,1 g; 10 mmol; 107,11 g mol<sup>-1</sup>). Ao término da adição o banho de gelo foi removido e a reação foi mantida sob agitação por 1 h. Em seguida a dispersão foi filtrada em papel filtro convencional e o solvente removido sob pressão reduzida, com a obtenção de um óleo alaranjado e rendimento de 93%.

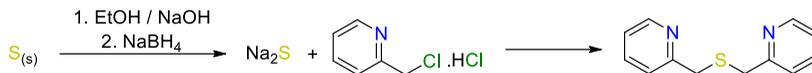
IV (KBr) em cm<sup>-1</sup>:  $\nu$  (O-H<sub>água</sub>) 3454;  $\nu$  (C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3050-2832;  $\nu$  (C=N e C=C) 1591-1497;  $\nu$  (C-N) 1048;  $\delta$  (C-H<sub>ar</sub>) 753.

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>) em ppm: 5,03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,13-7,23 (t, 1H, CH<sub>ar</sub>); 7,28-7,37 (dt, 1H, CH<sub>ar</sub>); 7,38-7,46 (d, 1H, CH<sub>ar</sub>); 7,61-7,81 (m, 2H, CH<sub>ar</sub>); 8,03-8,13 (d, 1H, CH<sub>ar</sub>); 8,54-8,62 (d, 1H, CH<sub>ar</sub>); 8,57 (s, 1H, CH<sub>imina</sub>); 8,63-8,69 (d, 1H, CH<sub>ar</sub>).

Figura 17. Espectro no IV do ligante bpmi.

Figura 18. Espectro de RMN<sup>1</sup>H do ligante bpmi.

## 4.3.1.5. Síntese do ligante bpms – bis(2-piridilmetil)sulfeto

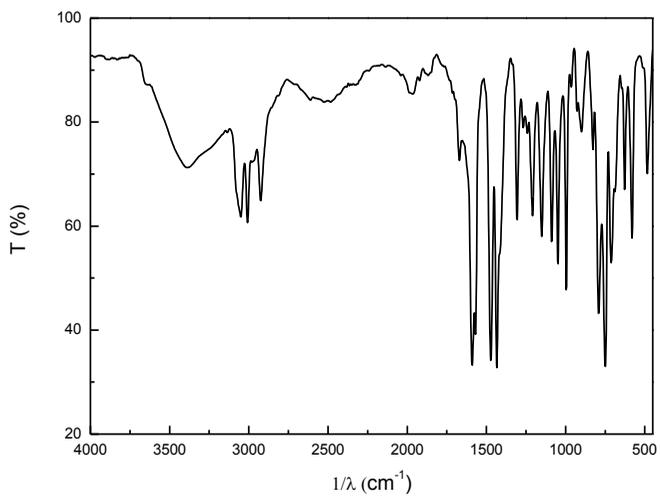
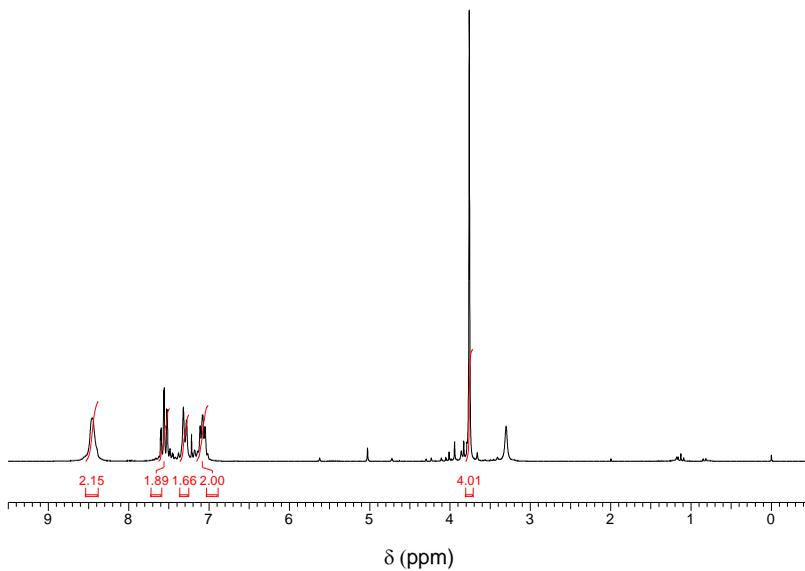


O procedimento de síntese foi semelhante ao descrito na literatura (PRAKASH, 2013). Em um balão de duas bocas de 50 mL foi adicionado enxofre em pó (64 mg; 2 mmol; 32,08 g mol<sup>-1</sup>) e em seguida foram adicionados 40 mL de etanol. A dispersão foi deixada sob agitação por aproximadamente 15 min sob atmosfera de N<sub>2</sub>, logo após foram adicionados 149 mg de NaBH<sub>4</sub> (4 mmol; 37,83 g mol<sup>-1</sup>) e 150 mg de NaOH (3,75 mmol; 40,00 g mol<sup>-1</sup>). A dispersão foi mantida sob agitação até que a solução mudasse a coloração de amarelo para branco. Em seguida foi adicionado o hidrocloreto de 2-(clorometil)piridina (656 mg; 4 mmol; 164,03 g mol<sup>-1</sup>) e a solução resultante foi deixada sob agitação por 3 h em temperatura ambiente. Ao término deste período, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o óleo resultante solubilizado em diclorometano. Em seguida foi a solução lavada com água destilada (2 x 30 mL), seca com sulfato de sódio anidro e concentrada com auxílio de um rotaevaporador, com obtenção de um óleo amarelo e rendimento de 67% em relação ao 2-(clorometil)piridina.

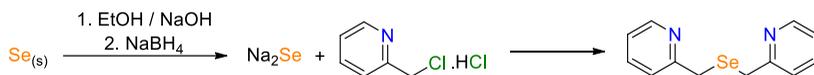
IV (KBr) em cm<sup>-1</sup>:  $\nu$  (O-H<sub>água</sub>) 3387;  $\nu$  (C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3052-2926;  $\nu$  (C=N e C=C) 1528-1439;  $\nu$  (C-S) 1304;  $\delta$  (C-H<sub>ar</sub>) 751.

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>) em ppm: 3,77 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 7,01-7,15 (t, 2H, CH<sub>ar</sub>); 7,25-7,36 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>); 7,49-7,63 (dt, 2H, CH<sub>ar</sub>); 8,38-8,53 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>).

Figura 19. Espectro no IV do ligante bpsms.

Figura 20. Espectro de RMN<sup>1</sup>H do ligante bpsms.

## 4.3.1.6. Síntese do ligante bpmse – bis(2-piridilmetil)seleneto

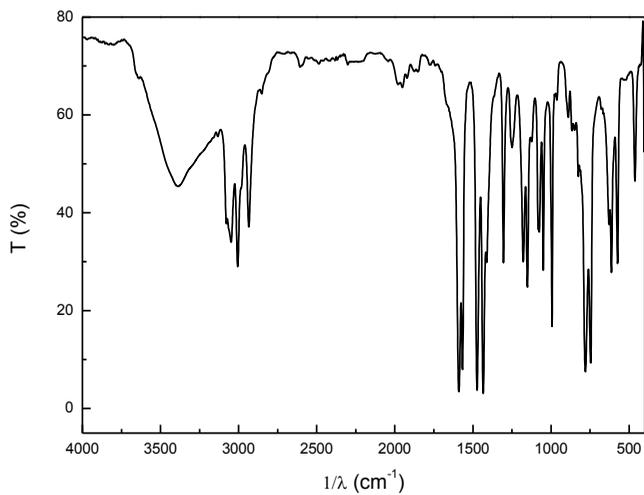
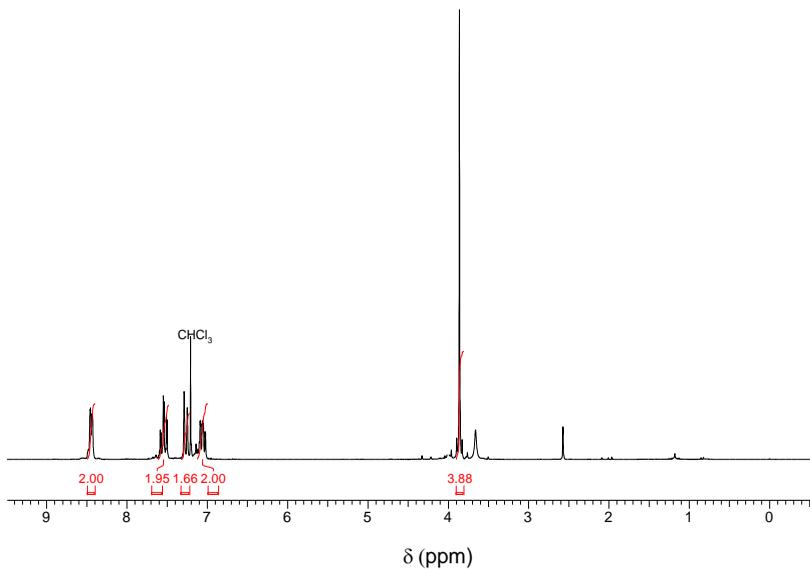


O procedimento de síntese foi semelhante ao descrito na literatura (PRAKASH, 2013). Em um balão de duas bocas de 50 mL foi adicionado selênio em pó (158 mg; 2 mmol; 78,96 g mol<sup>-1</sup>) e em seguida foram adicionados 40 mL de etanol. A dispersão foi deixada sob agitação por aproximadamente 15 min sob atmosfera de N<sub>2</sub>, logo após foram adicionados 149 mg de NaBH<sub>4</sub> (4 mmol; 37,83 g mol<sup>-1</sup>) e 150 mg de NaOH (3,75 mmol; 40,00 g mol<sup>-1</sup>), a dispersão foi mantida sob agitação até a perda de coloração (de cinza para bordo, até branco). Em seguida foi adicionado o hidrocloreto de 2-(clorometil)piridina (656 mg; 4 mmol; 164,03 g mol<sup>-1</sup>) e a solução resultante foi deixada sob agitação por 3 h. Ao término deste período, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o óleo resultante solubilizado em diclorometano. Em seguida foi a solução lavada com água destilada (2 x 30 mL), seca com sulfato de sódio anidro e concentrada com auxílio de um rotaevaporador, com obtenção de um óleo amarelo e rendimento de 65% em relação ao 2-(clorometil)piridina.

IV (KBr) em cm<sup>-1</sup>:  $\nu$  (O-H<sub>água</sub>) 3385;  $\nu$  (C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3050-2935;  $\nu$  (C=N e C=C) 1591-1422;  $\nu$  (C-Se) 1300;  $\delta$  (C-H<sub>ar</sub>) 763.

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>) em ppm: 3,86 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 6,99-7,12 (dt, 2H, CH<sub>ar</sub>); 7,21-7,33 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>); 7,48-7,61 (dt, 2H, CH<sub>ar</sub>); 8,40-8,49 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>).

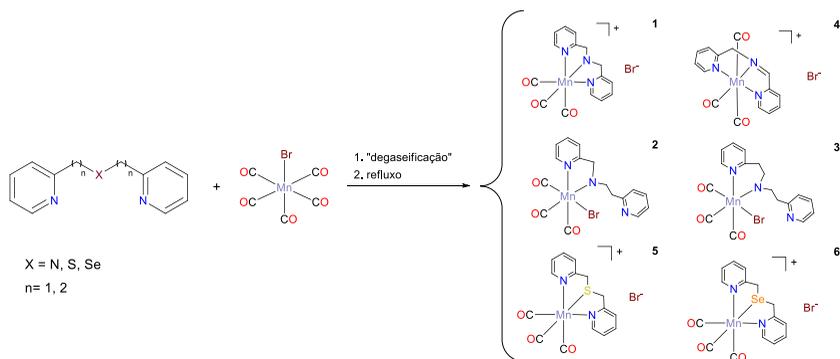
Figura 21. Espectro no IV do ligante bpmse.

Figura 22. Espectro de RMN<sup>1</sup>H do ligante bpmse.

### 4.3.2. Síntese dos Compostos Organometálicos

Todos os complexos foram sintetizados seguindo a metodologia descrita por Gonzalez (2012) com pequenas modificações. As diferenças nas sínteses estão dispostas na Tabela 1 e o esquema geral das sínteses é mostrado na Figura 23.

Figura 23. Esquema simplificado das sínteses dos compostos organometálicos.

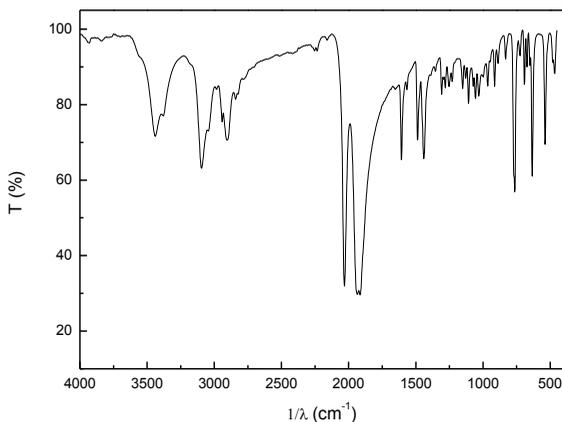


A um tubo de Schlenk foram adicionados 0,5 mmol dos ligantes sintetizados previamente solubilizados em 10 mL de solvente apropriado, conforme mostrado na Tabela 1. A solução resultante foi degaseificada via ciclos de congelamento em nitrogênio líquido sob vácuo. Após 2 ciclos de congelamento foram adicionados à solução congelada 0,5 mmol do sal de partida  $[Mn(CO)_5Br]$ . A mistura foi novamente despressurizada e liquefeita de forma lenta e gradual em ambiente sem luminosidade. Após a solução atingir temperatura ambiente o sistema foi colocado sob refluxo brando, utilizando a altura do Schlenk como condensador. As soluções foram resfriadas e forçadas a precipitar pela adição de solvente apropriado e, em seguida, foram filtradas e os compostos coletados e armazenados em frasco âmbar. Os compostos organometálicos foram caracterizados por IV, eletroquímica e ESI-MS.

Tabela 1. Solventes empregados e rendimentos dos compostos organometálicos sintetizados.

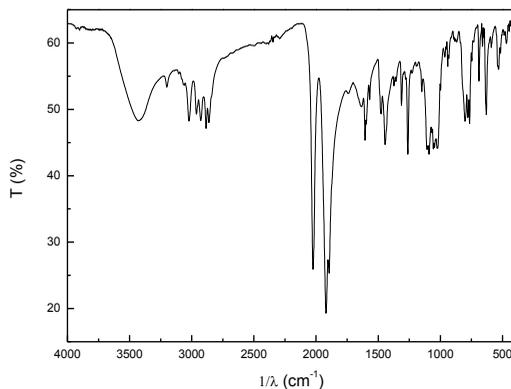
Complexo	Solvente	ppt em	Rendimento (%)
[Mn(bpma)(CO) <sub>3</sub> ]Br (1)	THF	THF	88
Mn(pmea)(CO) <sub>3</sub> Br (2)	Et <sub>2</sub> O	Et <sub>2</sub> O	85
Mn(bpea)(CO) <sub>3</sub> Br (3)	THF	EtP	78
[Mn(bpmi)(CO) <sub>3</sub> ]Br (4)	Et <sub>2</sub> O	EtP	91
[Mn(bpms)(CO) <sub>3</sub> ]Br (5)	ACN	EtP	75
[Mn(bpmse)(CO) <sub>3</sub> ]Br (6)	ACN	EtP	71

Figura 24. Espectro no IV do composto [Mn(bpma)(CO)<sub>3</sub>]Br - (1).



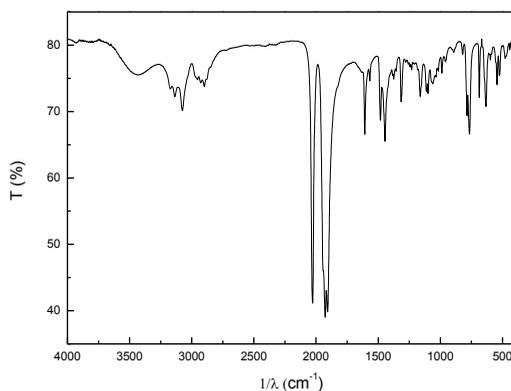
IV (KBr) em  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu$  (N-H) 3433;  $\nu$  (C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3093-2899;  $\nu$  (C≡O) 2031 e 1939-1912;  $\nu$  (C=N e C=C) 1604-1440;  $\nu$  (C-N) 1108;  $\delta$  (C-H<sub>ar</sub>) 759.

Figura 25. Espectro no IV do composto  $\text{Mn}(\text{pmea})(\text{CO})_3\text{Br}$  – (2).



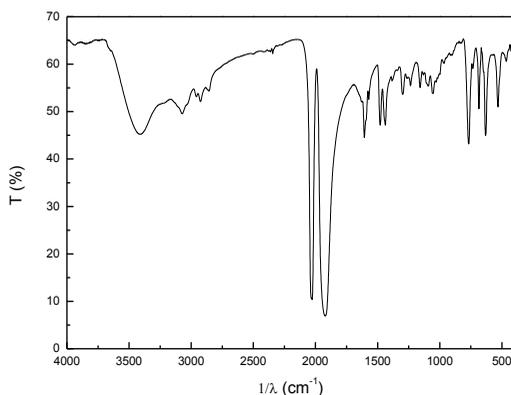
IV (KBr) em  $\text{cm}^{-1}$ : IV (KBr) em  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu$  (N-H) 3427;  $\nu$  (C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3105-2862;  $\nu$  (C≡O) 2024 e 1919-1892;  $\nu$  (C=N e C=C) 1640-1445;  $\nu$  (C-N) 1149;  $\delta$  (C-H<sub>ar</sub>) 721.

Figura 26. Espectro no IV do composto  $\text{Mn}(\text{bpea})(\text{CO})_3\text{Br}$  – (3).



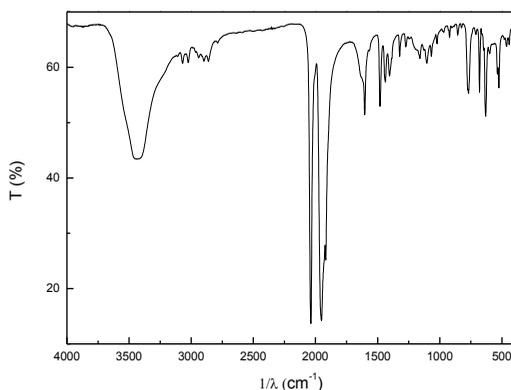
IV (KBr) em  $\text{cm}^{-1}$ : IV (KBr) em  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu$  (N-H) 3452;  $\nu$  (C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3178-2886;  $\nu$  (C≡O) 2055 e 1927-1905;  $\nu$  (C=N e C=C) 1604-1445;  $\nu$  (C-N) 1098;  $\delta$  (C-H<sub>ar</sub>) 759.

Figura 27. Espectro no IV do composto  $[\text{Mn}(\text{bpmi})(\text{CO})_3]\text{Br}$  – (4).

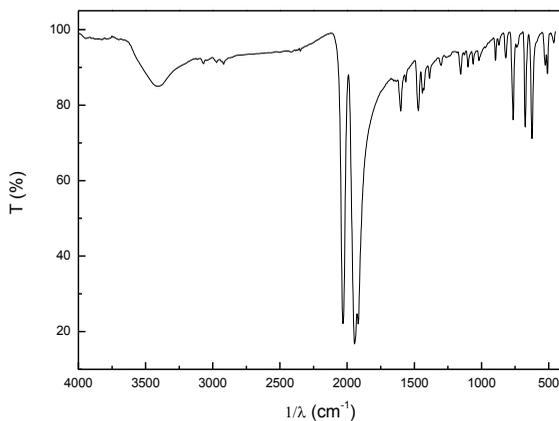


IV (KBr) em  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu$  ( $\text{O-H}_{\text{água}}$ ) 3473;  $\nu$  ( $\text{C-H}_{\text{ar}}$  e  $\text{C-H}_{\text{alif}}$ ) 3050-2832;  $\nu$  ( $\text{C}\equiv\text{O}$ ) 2031 e 1921;  $\nu$  ( $\text{C}=\text{N}$  e  $\text{C}=\text{C}$ ) 1591-1497;  $\delta$  ( $\text{C-H}_{\text{ar}}$ ) 765.

Figura 28. Espectro no IV do composto  $[\text{Mn}(\text{bpms})(\text{CO})_3]\text{Br}$  – (5).



IV (KBr) em  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu$  ( $\text{O-H}_{\text{água}}$ ) 3417;  $\nu$  ( $\text{C-H}_{\text{ar}}$  e  $\text{C-H}_{\text{alif}}$ ) 3082-2860;  $\nu$  ( $\text{C}\equiv\text{O}$ ) 2038 e 1952-1914;  $\nu$  ( $\text{C}=\text{N}$  e  $\text{C}=\text{C}$ ) 1637-1433;  $\nu$  ( $\text{C-S}$ ) 1325;  $\delta$  ( $\text{C-H}_{\text{ar}}$ ) 770.

Figura 29. Espectro no IV do composto  $[\text{Mn}(\text{bpmse})(\text{CO})_3]\text{Br}$  – (6).

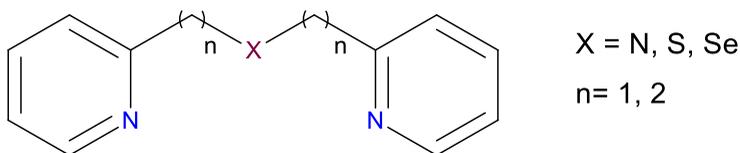
IV (KBr) em  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu$  ( $\text{O-H}_{\text{água}}$ ) 3409;  $\nu$  ( $\text{C-H}_{\text{ar}}$  e  $\text{C-H}_{\text{alif}}$ ) 3070-2918;  $\nu$  ( $\text{C}\equiv\text{O}$ ) 2029 e 1945-1914;  $\nu$  ( $\text{C}=\text{N}$  e  $\text{C}=\text{C}$ ) 1602-1433;  $\nu$  ( $\text{C-Se}$ ) 1385;  $\delta$  ( $\text{C-H}_{\text{ar}}$ ) 765.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES

Os ligantes bpma, bpmi, pmea foram obtidos com rendimentos superiores a 80% comprovando a eficácia das rotas sintéticas utilizadas. Já os ligantes bpms e bpmse, foram obtidos com rendimentos em torno de 65%, o baixo rendimento pode ser explicado pela presença de umidade no cloreto de picolila, o qual é rapidamente degradado a álcool em meio aquoso, dificultando o ataque pela espécie ativa  $\text{Na}_2\text{S}/\text{Na}_2\text{Se}$  gerada *in situ*. A umidade contida no regente não foi reduzida de forma substancial mesmo com o uso de processos de purificação. Por tal motivo, durante o procedimento de síntese desses ligantes optou-se pelo uso de etanol PA substituindo o etanol absoluto, a modificação facilitou o processo de síntese dos mesmos sem acarretar diferença significativa nos rendimentos das sínteses (cerca de 2-3 %).

Figura 30. Esquema geral dos ligantes sintetizados.



Todos os ligantes foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$  e espectroscopia na região do IV, sendo possível atribuir os principais picos e bandas respectivamente.

Os ligantes sintetizados são tridentados, com variação da maciez dos átomos doadores e número de membros do anel quelato. A maciez dos ligantes segue a ordem  $N_{\text{imina}} < \text{N} < \text{S} < \text{Se}$ , onde espera-se que o aumento da maciez fortaleça de forma perceptível a retrodoação metal carbono, conferindo maior estabilidade em solução aos compostos. Já a alteração do número de membros do anel quelato, influencia diretamente na solubilidade dos compostos organometálicos. Além disto, a modificação de dois anéis de cinco membros para dois anéis de seis membros ajuda, em geral, na estabilização de átomos menores. Desta

forma espera-se que o aumento de membros do anel dificulte a coordenação frente ao Mn(I).

### 5.1.1. Espectroscopia no Infravermelho

Como já mencionado todos os compostos orgânicos sintetizados foram submetidos à análise via espectroscopia na região do infravermelho e suas principais bandas foram atribuídas, confirmando o aparecimento/desaparecimento dos grupos funcionais adicionados/removidos (SILVERSTEIN, 2000).

Os ligantes bpma, pmea e bpmi, foram sintetizados por uma reação de formação de imina, utilizando como reagentes de partida o 2-piridilcarboxialdeído e uma amina primária, desta forma o progresso reacional pode ser acompanhado pelo desaparecimento da banda da carbonila ( $1713\text{ cm}^{-1}$ ) do aldeído usado como precursor. No caso do ligante bpmi não foi possível analisar o aparecimento da banda da imina devido à sobreposição das bandas C=C e C=N dos anéis aromáticos.

O ligante bpea foi sintetizado por uma rota diferente, utilizando a vinilpiridina como precursor e, como o ligante bpmi, sofre problemas no acompanhamento da síntese pelo desaparecimento da banda C=C alifática, já que a é sobreposta pelas bandas C=C e C=N aromáticas ( $1600\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$ ). A identificação da espécie foi realizada por comparação com os ligantes bpma, pmea e bpmi.

Da mesma forma, os ligantes bpms e bpmse tiveram a sua análise dificultada, pois ambos usam como precursor o cloreto de picolila, o qual apresenta banda C-Cl intensa na faixa entre  $850\text{ e }550\text{ cm}^{-1}$ , a qual é sobreposta pelas bandas de deformação angular fora do plano das ligações C-H<sub>ar</sub> ( $800\text{-}700\text{ cm}^{-1}$ ). Já as bandas C-S ( $1307\text{ cm}^{-1}$ ) e C-Se ( $1303\text{ cm}^{-1}$ ), aparecem de forma definida, confirmando o ataque das espécies ativas Na<sub>2</sub>S/Na<sub>2</sub>Se. A Tabela 2 abaixo apresenta as principais bandas dos ligantes sintetizados no presente trabalho.

Tabela 2. Principais bandas e atribuições em  $\text{cm}^{-1}$  dos espectros no IV para os ligantes sintetizados.

Atribuições	bpma	pmea	bpea	bpmi	bpms	bpmse
N-H	3324	3417	3298	-	-	-
C-H <sub>ar</sub> /	3045-	3017-	3146-	3045-	3102-	3119-
C-H <sub>alif</sub> (v)	2837	2841	2826	2853	2817	2813
C=N/C=C	1594- 1468	1592- 1468	1678- 1595	1632- 1485	1614- 1467	1632- 1473
C-S	-	-	-	-	1307	-
C-Se	-	-	-	-	-	1303
C-H <sub>ar</sub> ( $\delta$ )	762	765	789	753	751	763

### 5.1.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

Assim como a espectroscopia no IV, a espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  foi fundamental para a caracterização dos compostos sintetizados. Os deslocamentos químicos, bem como as integrações dos sinais observados permitiram determinar o número de hidrogênio presentes em cada composto, assim como a quem os hidrogênios estão ligados.

Semelhante ao realizado nas análises na região do infravermelho, foi possível comprovar a formação dos compostos pela alteração dos espectros entre os reagentes e produtos, seja pelo desaparecimento do pico do hidrogênio do aldeído em 10,3 ppm (bpma, pmea e bpmi), seja pela multiplicidade e aparecimento de número condizente de átomos de hidrogênio (bpea, bpms e bpmse).

Os valores de deslocamento químico ( $\delta$  em ppm), número de átomos de hidrogênio e as atribuições dos sinais estão sumarizados na Tabela 3 e são compatíveis com os resultados apresentados na literatura (NEVES, 1996; BARWIOLEK, 2014; LEAVER, 2003; INCARVITO, 2001; PRAKASH, 2013).

Tabela 3. Deslocamentos químicos, em ppm, dos espectos de RMN <sup>1</sup>H para os ligantes sintetizados.

	CH <sub>2</sub>	CH <sub>ar</sub>	CH <sub>imina</sub>
<b>bpma</b>	3,94 (s, 4H)	7,10-7,21 (dt, 2H); 7,31-7,41 (d, 2H); 7,58-7,71 (dt, 2H); 8,51-8,60 (d, 2H)	-
<b>pmea</b>	3,01-3,05 (t, 2H); 3,06-3,11 (t, 2H); 3,95 (s, 2H)	7,09-7,15 (m, 2H); 7,16-7,20 (d, 1H); 7,27-7,31 (d-1H); 7,56-7,64 (m, 2H); 8,50-8,55 (d, 2H)	-
<b>bpea</b>	2,89-2,94 (t, 4H); 3,07-3,12 (t, 4H)	7,07-7,12 (d,2H); 7,13-7,17 (d, 2H); 7,54-7,66 (dt, 2H); 8,48-8,56 (d, 2H)	-
<b>bpmi</b>	5,03 (2, 2H)	7,13-7,23 (t, 1H); 7,28-7,37 (dt, 1H); 7,38-7,46 (d, 1H); 7,61-7,81 (m, 2H); 8,03-8,13 (d,1H); 8,54-8,62 (d, 1H); 8,63-8,69 (d, 1H)	8,57 (s, 1H)
<b>bpms</b>	3,77 (s, 4H)	7,01-7,15 (t, 2H); 7,25-7,36 (d, 2H); 7,49-7,63 (dt, 2H); 8,38-8,53 (d, 2H)	-
<b>bpmse</b>	3,86 (s, 4H)	6,99-7,12 (dt-2H); 7,21-7,33 (d, 2H); 7,48-7,61 (dt, 2H); 8,40-8,49 (d, 2H)	-

## 5.2. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS

Os compostos organometálicos sintetizados foram caracterizados por diferentes métodos físico-químicos, tanto em estado sólido, quanto em solução. Tais estudos têm como objetivo elucidar a composição química, arranjo estrutural e capacidade fotoliberadora, comparando-os com compostos semelhantes descritos na literatura.

Como os métodos de liberação são altamente dependentes da forma de incidência e da fonte de luz utilizada, o composto **1**, sintetizado

por Gonzalez em 2012, foi utilizado como referência para efeito comparativo.

### 5.2.1 Teste de precipitação

A precipitação de brometo de prata em solução permite identificar se a espécie sintetizada encontra-se neutra (brometo coordenado) ou como cátion (brometo como contra-íon), o que, por sua vez, permite inferir sobre a estrutura dos compostos. A adição de  $\text{AgClO}_4$  aos compostos **2** e **3** não acarretou na formação de precipitado, já para os compostos **1**, **4**, **5** e **6** foi detectado a formação de  $\text{AgBr}$ .

De acordo com os resultados qualitativos obtidos e comparando com compostos descritos na literatura (GONZALEZ, 2012; CHAKRABORTY, 2014), é possível inferir que os compostos **1**, **4**, **5** e **6** apresentam o ligante coordenado de forma tridentada, com o deslocamento de um bromo (contra-íon) e dois CO, enquanto que os compostos **2** e **3** ou apresentam o ligante coordenado de forma bidentada ou tridentada com o deslocamento de três CO, informações adicionais sobre a forma de coordenação dos compostos foram obtidas por técnicas complementares como espectroscopia no IV e espectrometria de massas.

### 5.2.2. Espectroscopia no Infravermelho

A espectroscopia no IV se mostrou como uma técnica preliminar e fundamental para a caracterização inicial de compostos organometálicos, já que a formação dos compostos pode ser observada pela análise comparativa com os espectros dos ligantes, com a manutenção das principais bandas de estiramento e deformação angular. Além das bandas provenientes dos ligantes, destacam-se as bandas características de estiramento do carbonil. O acompanhamento dos deslocamentos das bandas, possibilitou comprovar a formação dos compostos, bem como a conformação adotada pelo ligante. As bandas atribuídas ao carbonil estão apresentadas na Tabela 4 e a sobreposição dos espectros dos compostos com os respectivos ligantes estão apresentados nas Figura 31 a 36. O espectro no IV do composto **1** foi condizente com o já reportado na literatura (GONZALEZ, 2012).

Tabela 4. Bandas atribuídas ao carbonil em  $\text{cm}^{-1}$  dos espectros no IV dos compostos **1** a **6**.

Simetria da banda	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
A	2031	2024	2025	2031	2038	2029
E	1939- 1912	1919- 1892	1927- 1905	-	1952- 1914	1945- 1914
B	-	-	-	1921	-	-

Os espectros obtidos mostram uma característica marcante de compostos organometálicos contendo carbonil como ligante, a alta intensidade da banda CO, o que, em muitos casos, dificulta a identificação das bandas provenientes dos ligantes. Essa característica pode ser explicada por dois fatores: a grande variação do momento de dipolo destes compostos e pela presença de três equivalentes de CO por molécula. O primeiro efeito tem origem na diferença de eletronegatividade entre o carbono e o oxigênio, fazendo com que os estiramentos provoquem grande distorção da nuvem eletrônica polarizando as moléculas e tornando a variação do momento de dipolo do carbonil muito maior do que uma ligação C-C ou C-H, ou seja,  $\frac{\partial \mu_{CO}}{\partial x} \gg \frac{\partial \mu_{CC}}{\partial x}$ . Já o segundo efeito é uma consequência direta de lei de Beer, onde a intensidade da banda é diretamente proporcional à concentração da amostra, ou, neste caso, ao número de equivalentes de CO quando comparado com outras ligações, como por exemplo C-N, C-S e C-Se.

Devido à alta intensidade do estiramento CO ( $2200\text{-}1800\text{ cm}^{-1}$ ). É possível aplicar os preceitos de teoria de grupo, identificando, com bom grau de confiança, a quantidade de carbonil atuando como ligante, bem como a geometria adotada após a coordenação. Levando em consideração que os ligantes empregados são tridentados e comparando com resultados publicados na literatura de ligantes semelhantes (GONZALEZ, 2012; CHAKRABORTY, 2014) foi possível estimar que três CO permanecem na primeira esfera de coordenação, indicando, justamente com os testes de precipitação, que os compostos **2** e **3** apresentam o ligante coordenado de forma bidentada.

Os compostos formados pelos ligantes bpma, pmea, bpea, bpms e bpmse apresentam três bandas provenientes do carbonil na faixa entre  $2050\text{-}1900\text{ cm}^{-1}$  compatível com o grupo de ponto  $C_{3v}$ , onde, pelo uso da

teoria de grupo, há a presença de três bandas de estiramento CO, sendo uma com simetria A e duas duplamente degeneradas com simetria E, desta forma os ligantes coordenam-se de forma facial, com exceção aos ligantes pmea e bpea, que ficam bidentados, com uma das piridinas não coordenada.

Já o composto formado pelo ligante bpmi apresenta apenas duas bandas originadas do carbonil  $2031\text{ cm}^{-1}$  e  $1921\text{ cm}^{-1}$ , as quais, são compatíveis com grupo de ponto  $C_{2v}$ , onde os estiramentos CO apresentam simetria A e B, respectivamente. Pelas restrições conformacionais, o ligante se coordena de forma meridional, onde os substituintes carbonil ficam nas posições axiais, anulando o estiramento simétrico, e um dos CO fica na posição meridional. O alargamento da banda em  $1921\text{ cm}^{-1}$  pode ser explicado pela aproximação na simetria realizada, já que o grupo de ponto real não é  $C_{2v}$ . As simetrias das bandas referentes ao grupo carbonil estão apresentados nas Figuras 37 a 42.

Além das modificações provocados pelo deslocamento do carbonil na simetria do composto, é possível avaliar a coordenação dos ligantes pelas alterações nas energias de estiramento de átomos vizinhos aos átomos coordenados, já que os átomos ligados diretamente ao metal perdem densidade eletrônica pelo compartilhamento de elétrons, acarretando no aparecimento de uma carga formal positiva e, conseqüentemente, aumentando as energias de estiramento da parte orgânica do composto organometálico quando comparado ao ligante livre, principalmente de átomos adjacentes ao N, S e Se coordenados, como pode ser observado nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5. Comparativo das principais bandas de estiramentos (em  $\text{cm}^{-1}$ ) entre os ligantes e a parte orgânica dos compostos **1**, **2** e **3**.

Atribuições	bpma	1	pmea	2	bpea	3
N-H	3306	3433	3300	3427	3298	3452
C-H <sub>ar</sub> /	3057-	3093-	3063-	3105-	3059-	3178-
C-H <sub>alif</sub>	2820	2899	2832	2862	2976	2886
C=N/C=C	1591-	1604-	1591-	1640-	1692-	1604-
	1433	1440	1433	1445	1586	1445
C-N	1048	1108	1050	1149	1040	1098

Tabela 6. Comparativo das principais bandas de estiramentos (em  $\text{cm}^{-1}$ ) entre os ligantes e a parte orgânica dos compostos **4**, **5** e **6**.

Atribuições	bpmi	4	bpms	5	bpmse	6
C-H <sub>ar</sub> /	3050-	3073-	3052-	3082-	3050-	3070-
C-H <sub>alif</sub>	2832	2854	2926	2860	2935	2918
C=N/C=C	1591- 1497	1604- 1440	1589- 1439	1637- 1433	1591- 1422	1602- 1433
C-N	1048	1157	-	-	-	-
C-S	-	-	1304	1325	-	-
C-Se	-	-	-	-	1300	1385

Figura 31. Sobreposição dos espectros no IV dos compostos bpma e **1** (— ligante; — composto organometálico).

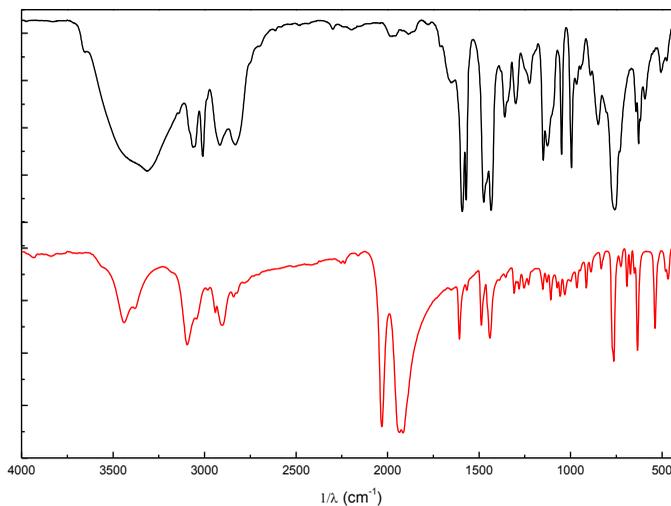


Figura 32. Sobreposição dos espectros no IV dos compostos pmea e **2** (— ligante; — composto organometálico).

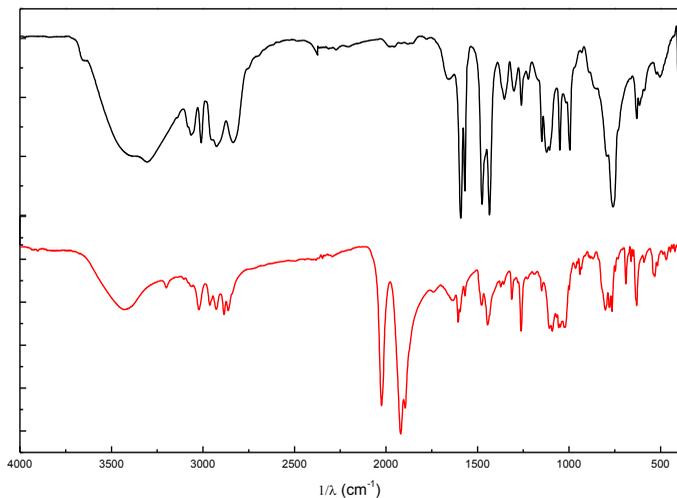


Figura 33. Sobreposição dos espectros no IV dos compostos bpea e **3** (— ligante; — composto organometálico).

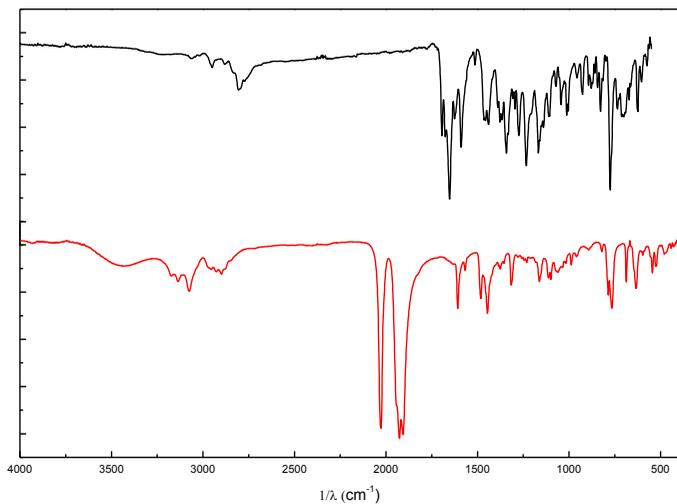


Figura 34. Sobreposição dos espectros no IV dos compostos bpmi e **4** (— ligante; — composto organometálico).

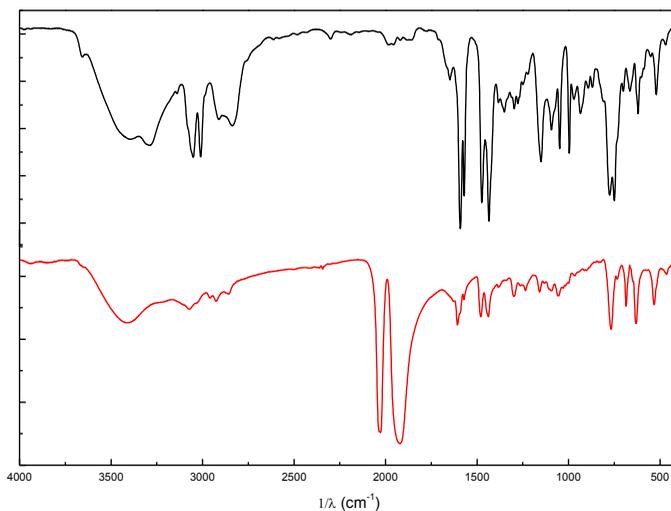


Figura 35. Sobreposição dos espectros no IV dos compostos bpmms e **5** (— ligante; — composto organometálico).

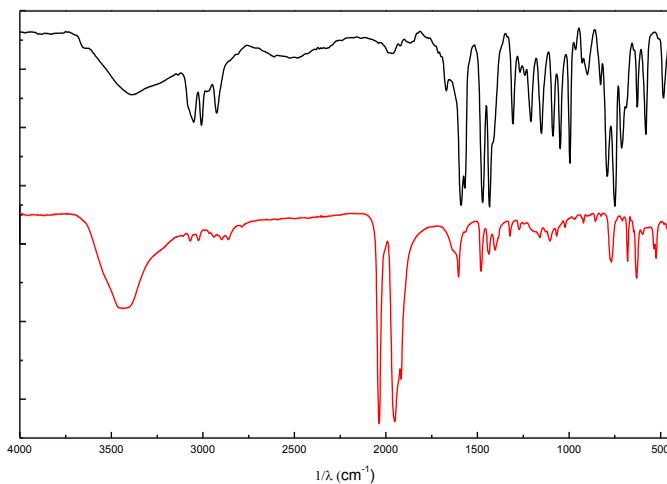


Figura 36. Sobreposição dos espectros no IV dos compostos bpmse e **6** (— ligante; — composto organometálico).

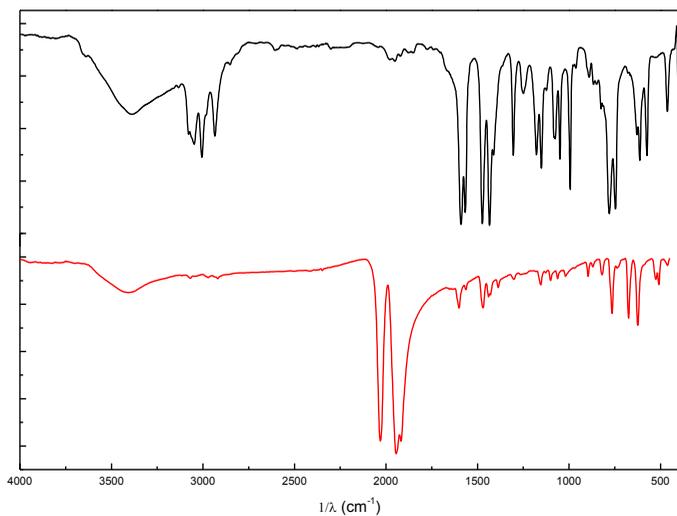


Figura 37. Ampliação do espectro no IV do composto **1**, destacando as bandas CO.

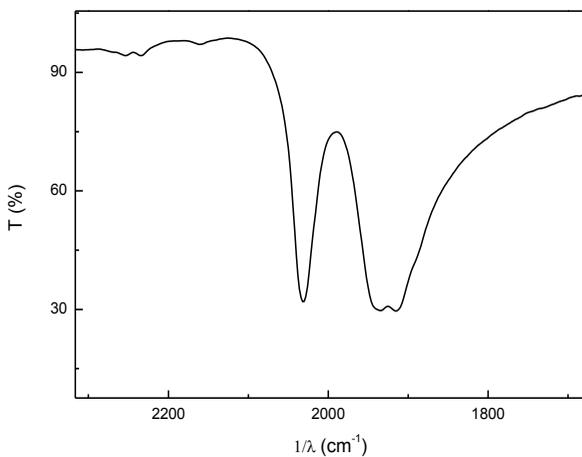


Figura 38. Ampliação do espectro no IV do composto **2**, destacando as bandas CO.

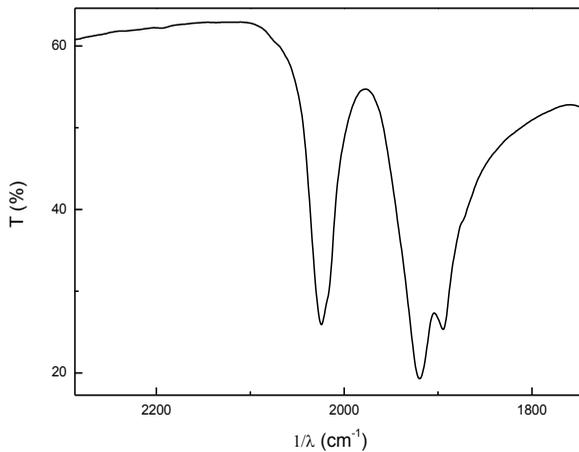


Figura 39. Ampliação do espectro no IV do composto **3**, destacando as bandas CO.

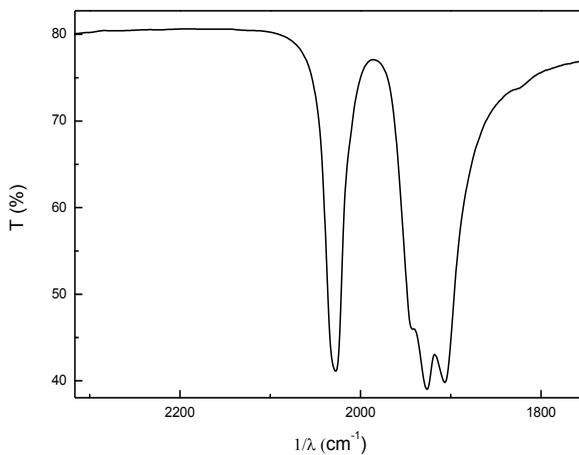


Figura 40. Ampliação do espectro no IV do composto **4**, destacando as bandas CO.

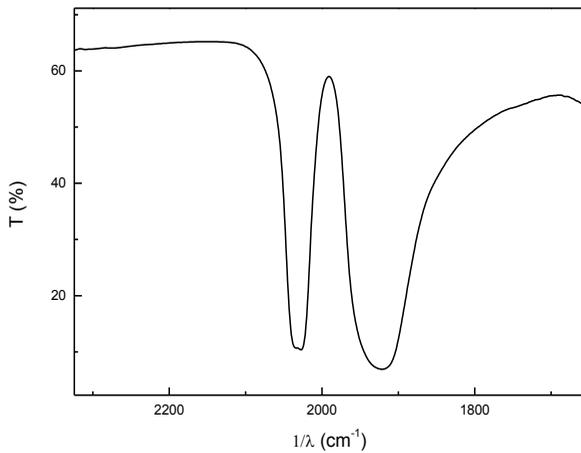


Figura 41. Ampliação do espectro no IV do composto **5**, destacando as bandas CO.

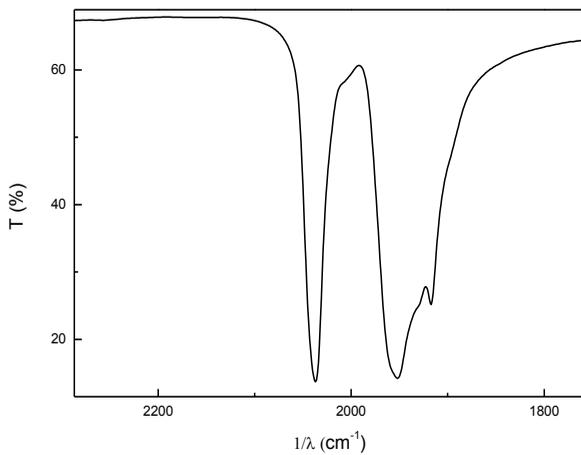
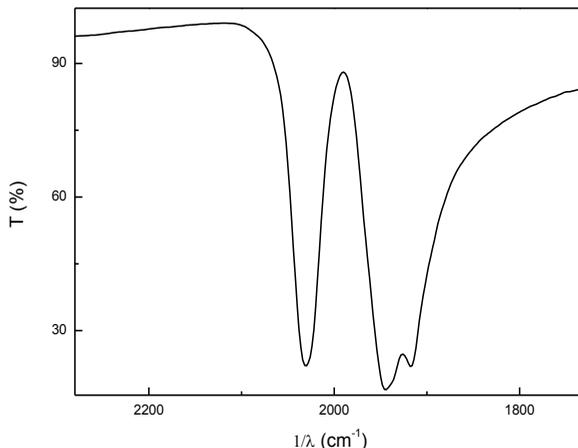


Figura 42. Ampliação do espectro no IV do composto **6**, destacando as bandas CO.



### 5.2.3. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas dos compostos organometálicos foram fundamentais para identificar as espécies geradas em solução. Além disso, foi possível determinar a estabilidade dos compostos na ausência de luz por períodos curtos (10 min), uma vez que não houve liberação significativa dos CO coordenados. Tendo em vista que todos os compostos sintetizados utilizaram manganês(I) como centro metálico, os espectros apresentam distribuição isotópica característica de moléculas orgânicas, uma vez que o isótopo  $^{55}\text{Mn}$  apresenta abundância de 100%. Os espectros de massa dos compostos são apresentados nas Figuras 43 a 48.

Os compostos **1**, **2** e **3** apresentaram distribuição isotópica característica dos ligantes. Os picos bases representam o íon molecular e, como pode ser observado, a amina secundária dos ligantes permanece protonada em solução. Em todos os casos o segundo pico mais intenso apresentou intensidade relativa abaixo de 10% e representa o composto com perda de carbonil. Como já inferido pelo teste de precipitação e pelos espectros no IV, o composto **1** apresenta o ligante tridentado com o Br como contra-íon e os compostos **2** e **3** se coordenam de forma bidentada

sem deslocamento do brometo. Desta forma a análise dos compostos via espectrometria de massas só foi possível após a obtenção de informações complementares, uma vez que, nas condições de análise, o bromo coordenado ao centro metálico é liberado, fazendo com que a m/z esperada para o ligante adotando coordenação bidentada seja idêntica à distribuição tridentada, tornando a espectrometria de massas uma técnica complementar e que não permite validar a estrutura dos compostos obtidos.

Tabela 7. Espécies determinadas na espectrometria de massa do composto 4.

	<b>Espécie</b>	<b>m/z</b>	<b>I (%)</b>	<b>Representação</b>
<b>1</b>	$C_{15}H_{13}MnN_3O_3$	338	100	$[Mn(bpma)(CO)_3]^+$
	$C_{13}H_{13}MnN_3O$	282	6	$[Mn(bpma)(CO)]^+$
<b>2</b>	$C_{16}H_{15}MnN_3O_3$	352	100	$[Mn(pmea)(CO)_3]^+$
	$C_{14}H_{15}MnN_3O$	296	6	$[Mn(pmea)(CO)]^+$
<b>3</b>	$C_{17}H_{17}MnN_3O_3$	366	100	$[Mn(bpea)(CO)_3]^+$
	$C_{15}H_{17}MnN_3O$	310	10	$[Mn(bpea)(CO)]^+$

Figura 43. Espectro de massa do composto **1** em CH<sub>3</sub>CN. Simulação da espécie m/z 338 (— experimental; — simulado).

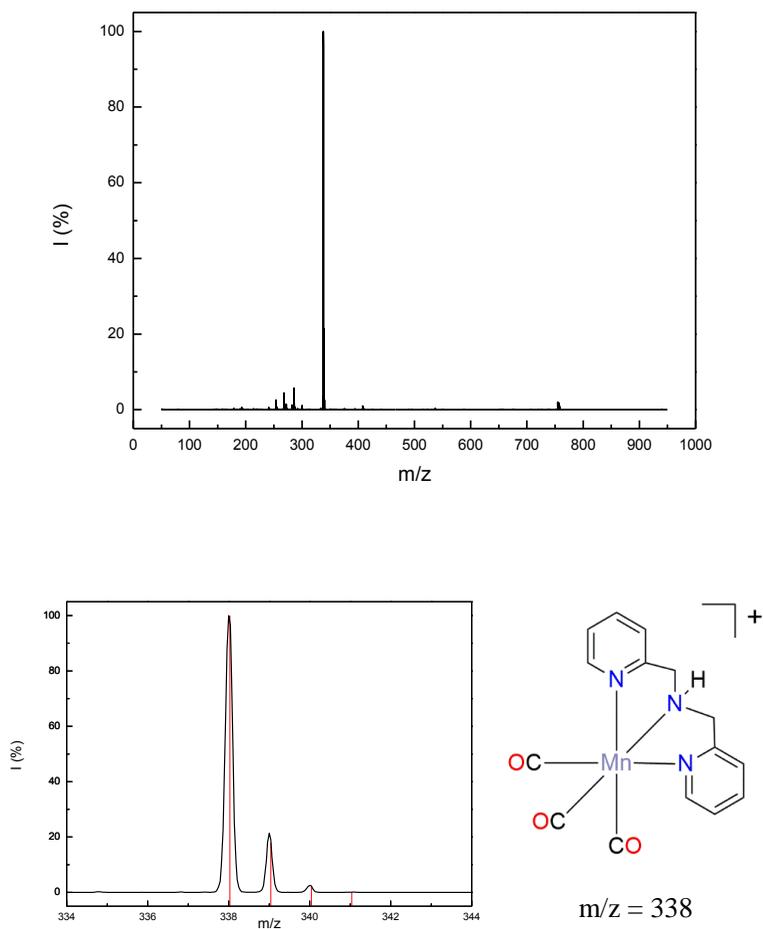


Figura 44. Espectro de massa do composto **2** em CH<sub>3</sub>CN. Simulação da espécie m/z 352 (— experimental; — simulado).

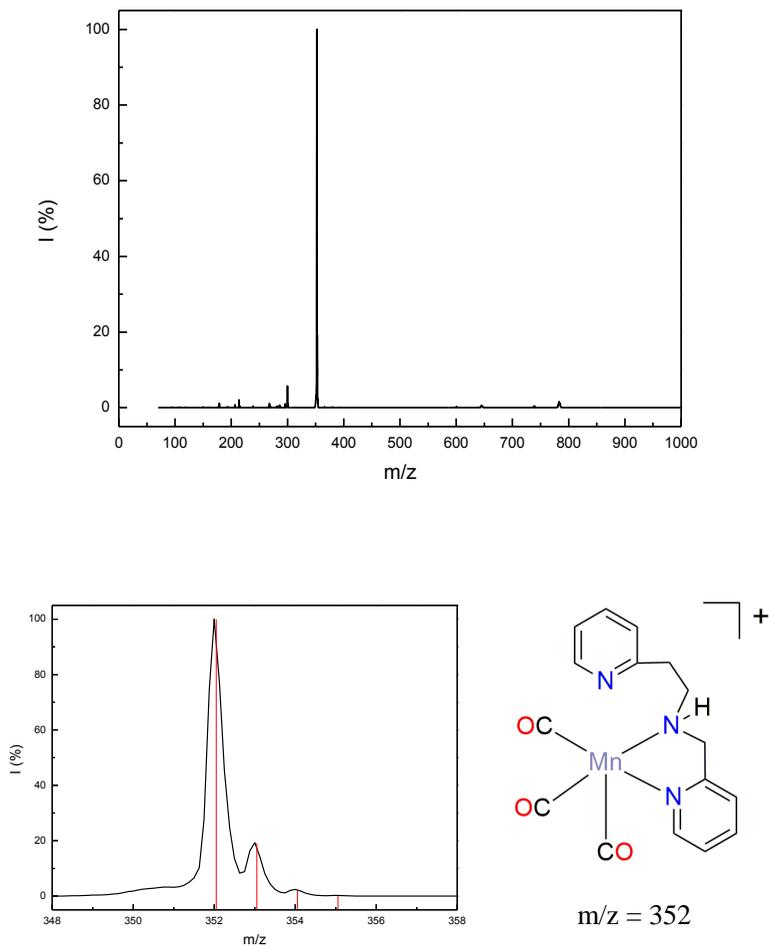
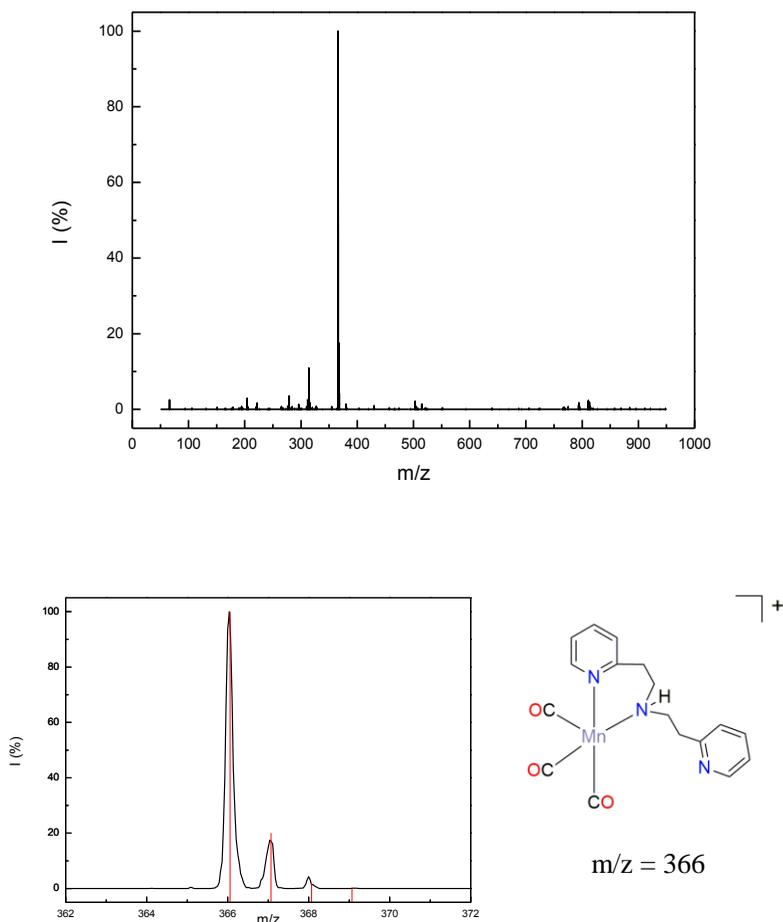


Figura 45. Espectro de massa do composto **3** em  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Simulação da espécie  $m/z$  366 (— experimental; — simulado).



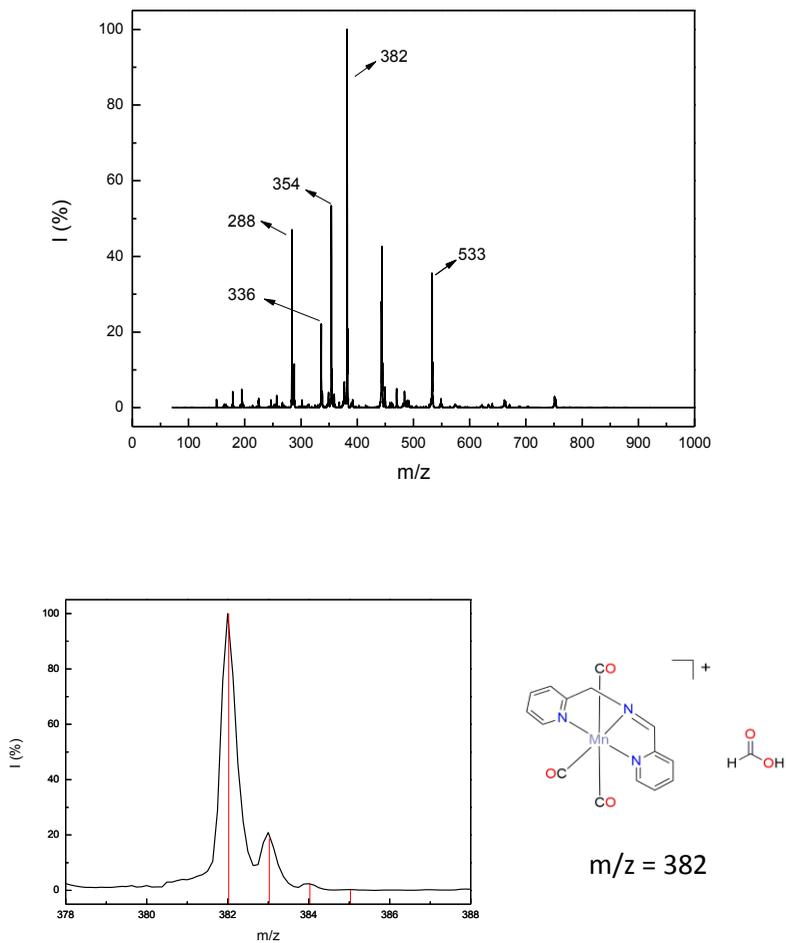
O composto sintetizado com o ligante bpmi apresentou comportamento semelhante aos já descritos, contudo a presença da imina nas condições de análise facilitou a formação de adutos, como pode ser observado na Figura 46. Além disso, a maior conjugação do sistema, advindo da imina provoca deslocamento da banda de absorção interna do

ligante (UV-vis), tornando o composto mais propenso à liberação de monóxido de carbono, como pode ser visto pela alta intensidade relativa do pico atribuído ao composto com perda de CO ( $m/z = 288$ ). O íon molecular possui  $m/z$  336 e, como mostra o espectro (Figura 46), apresenta baixa intensidade relativa (aproximadamente 20%). O pico com  $m/z$  533 é referente ao íon molecular com adição de uma unidade de ligante, ressaltando a instabilidade do composto **4** nas condições de análise.

Os dois picos com maior intensidade obtidos para o composto **4** representam adutos formados com ácido fórmico ( $m/z$  382) e água ( $m/z$  354) respectivamente. O aparecimento dos picos referente a estes adutos pode ser explicados pelo procedimento de limpeza do equipamento, onde ácido fórmico diluído foi empregado para a remoção de espécies remanescentes de análises anteriores.

Já o pico referente a  $m/z$  443 apresenta distribuição isotópica distinta das demais, evidenciando o aparecimento de algum átomo estranho ao sistema, ou devido a superposição de picos com  $m/z$  muito próximos, distorcendo o padrão de distribuição isotópica encontrado, inviabilizando a solução do mesmo.

Figura 46. Espectro de massa do composto **4** em  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Simulação da espécie  $m/z$  382 e 354 (— experimental; — simulado).



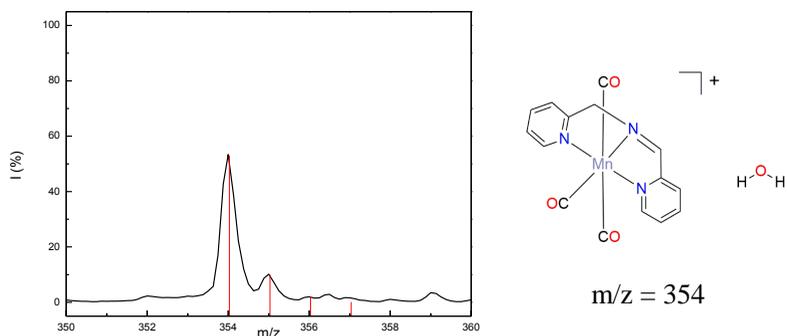


Tabela 8. Espécies determinadas na espectrometria de massa do composto 4.

Espécie	m/z	I (%)	Representação
$C_{27}H_{22}MnN_6O_3$	533	36	$[Mn(bpmi)(CO)_3]^+ + bpmi$
$C_{16}H_{13}MnN_3O_5$	382	100	$[Mn(bpmi)(CO)_3]^+ + HCOOH$
$C_{15}H_{13}MnN_3O_4$	354	54	$[Mn(bpmi)(CO)_3]^+ + H_2O$
$C_{15}H_{11}MnN_3O_3$	336	22	$[Mn(bpmi)(CO)_3]^+$
$C_{12}H_{15}MnN_3O_2$	288	47	$[Mn(bpmi)]^+ + H_2O$

Figura 47. Espectro de massa do composto **5** em CH<sub>3</sub>CN. Simulação da espécie m/z 355 (— experimental; — simulado).

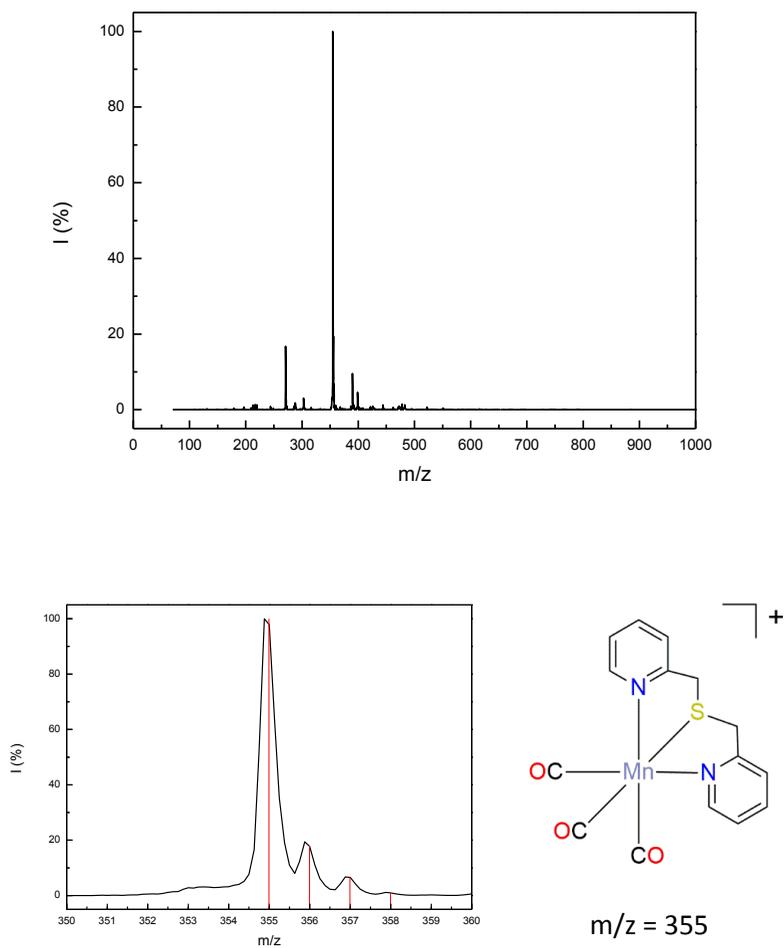
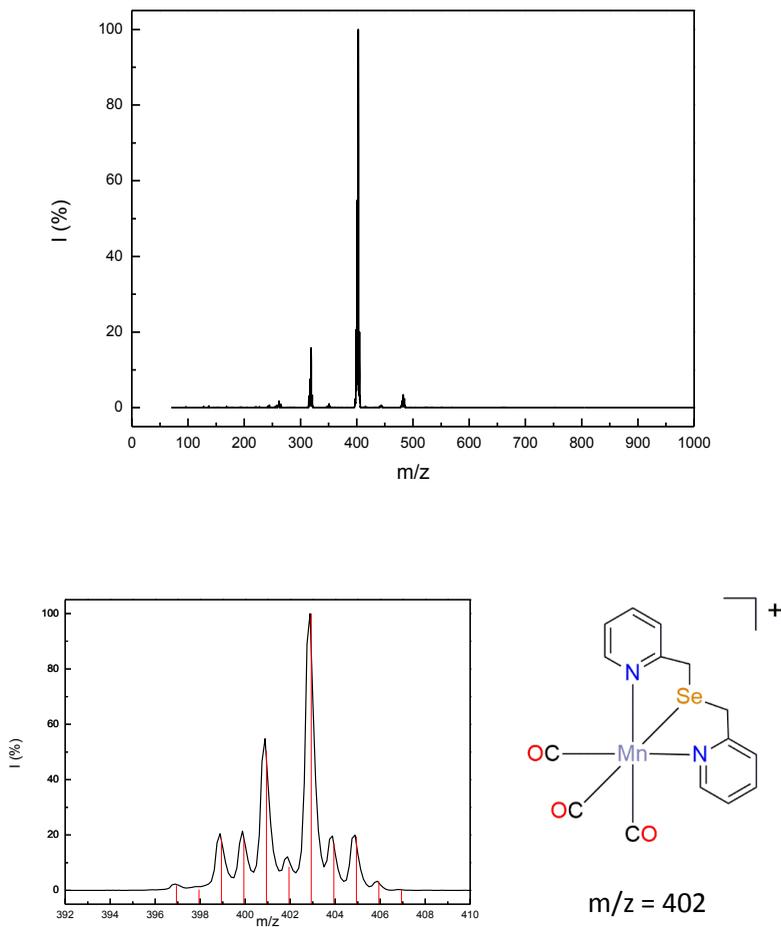


Figura 48. Espectro de massa do composto **6** em  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Simulação da espécie  $m/z$  402 (— experimental; — simulado).



De forma similar, os compostos sintetizados a partir dos ligantes *bpms* e *bpmse* apresentaram distribuição isotópica característica aos átomos S e Se empregados, como pode ser observado pelas Figuras 47 e 48. Os picos com a segunda maior intensidade relativa, referente aos

compostos com perda de carbonil, apresentaram intensidade acima de 15%, indicando maior liberação nas condições da análise, quando comparados aos compostos **1**, **2** e **3**. Os picos estão atribuídos na Tabela 9.

Tabela 9. Espécies determinadas na espectrometria de massa dos compostos **5** e **6**.

	Espécie	m/z	I(%)	Representação
<b>5</b>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> MnN <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	355	100	[Mn(bpms)(CO) <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>
	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> MnN <sub>2</sub> S	271	17	[Mn(bpms)] <sup>+</sup>
<b>6</b>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> MnN <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub>	402	100	[Mn(bpmse)(CO) <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>
	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> MnN <sub>2</sub> Se	319	16	[Mn(bpmse)] <sup>+</sup>

## 5.2.4. Determinação das Estruturas Cristalinas

### 5.2.4.1. Estrutura cristalina do composto **1**

O composto **1** foi cristalizado pela solubilização do composto em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e pela adição lenta de hexano com formação de uma interface entre os dois solventes, a solução resultante foi deixada em repouso em ambiente de baixa luminosidade e monocristais de coloração amarelo pálido foram obtidos pela evaporação lenta do solvente à 20 °C, de forma análoga ao descrito na literatura (GONZALEZ, 2012). Informações adicionais da estrutura e método de resolução encontram-se descritos no **Apêndice 2**.

Os cristais obtidos por Gonzalez (2012) pertencem ao sistema cristalino ortorrômbico, grupo espacial Pnma com 4 unidades na cela unitária. Os dados revelam o deslocamento do bromo e de dois CO, com o ligante se coordenando de forma tridentada e com a presença do brometo deslocado como contra-íon. Os comprimentos médios de ligação Mn-N e Mn-C são de 2,058 Å e 1,800 Å respectivamente e os ângulos C-Mn-C são em média de 88,95°.

Já a estrutura obtida para o composto **1** apresentou estrutura similar à reportada na literatura, contudo há a presença de 2 unidades de água de cristalização, além das 4 unidades do composto, presentes na cela em

posição especial. A presença de H<sub>2</sub>O no sistema, acarretou em uma maior distorção do sistema cristalino, com expansão do ângulo  $\beta$ , originando o sistema monoclinico com grupo espacial C2/c. A água presente na cela unitária interage de forma significativa com o brometo, originando ligações de hidrogênio, as quais auxiliam na dispersão de carga.

A substituição do carbonil (ligante  $\sigma$  doador e  $\pi$  aceptor) pelo bpma (ligante  $\sigma$  doador) acarreta no fortalecimento da retrodoação metal-CO, já que há um aumento da densidade eletrônica disponível no metal, consequentemente há um encurtamento do comprimento de ligação metal-carbono, como pode ser observado pelos comprimentos de ligação obtidos, quando comparados com o sal de partida (informações adicionais no **Apêndice 1**). Além disso, quando comparado com o composto hipotético em sua forma octaédrica, é possível identificar uma compressão de 9,7% e 10,8% dos ângulos das ligações N(22)-Mn(1)-N(1) e N(12)-Mn(1)-N(1) respectivamente, essa distorção aparece devido à restrição de rotação imposta pelo próprio ligante, o qual forma dois anéis quelatos de cinco membros. Tanto os comprimentos de ligação quanto os ângulos encontrados são compatíveis com o encontrado na literatura para centros de Mn(I) tricarbonílicos. (GONZALEZ, 2012; HUBER, 2012)

Comparando os dados obtidos para **1** com o disposto na literatura (Tabela 10), é possível perceber que a água presente na estrutura cristalina, provoca alterações nos comprimentos de ligação, principalmente nas regiões próximas a ligação de hidrogênio H(10B)-O(1w). A interação do oxigênio da água com um dos hidrogênios do C(10) provoca um efeito indutivo negativo, retirando densidade de carga e tornando os nitrogênios N(1) e N(12) menos básicos, aumentando o comprimento de ligação Mn-N de forma substancial. Como consequência direta da menor disponibilidade de elétrons no metal, os comprimentos médios de ligação Mn-C tendem a aumentar, quando comparados com o composto de Gonzalez (2012), pois a diminuição da densidade eletrônica no metal acarreta no enfraquecimento da retrodoação MLCT.

Figura 49. Estrutura do composto 1.

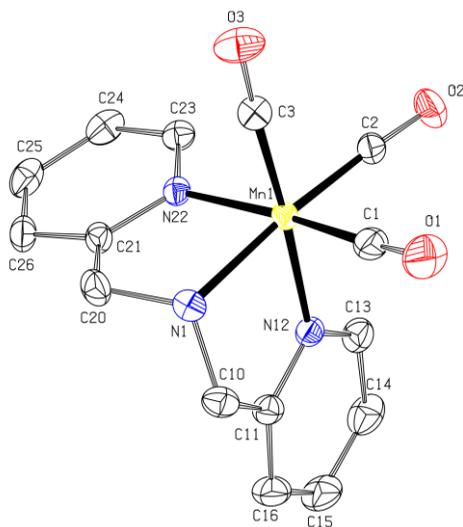


Tabela 10. Principais comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) para o composto 1.

Ligações	1	GONZALEZ (2012)
Mn(1)-C(3)	1,803(2)	1,805(4)
Mn(1)-C(2)	1,809(2)	1,794(5)
Mn(1)-C(1)	1,813(2)	1,805(4)
Mn(1)-N(22)	2,0573(15)	2,053(3)
Mn(1)-N(12)	2,0623(16)	2,053(3)
Mn(1)-N(1)	2,0724(18)	2,063(4)
N(22)-Mn(1)-N(1)	81,01(7)	-
N(12)-Mn(1)-N(1)	80,02(7)	-
C(3)-Mn(1)-C(2)	88,27(9)	87,90(17)
C(3)-Mn(1)-C(1)	89,79(10)	87,90(17)
H(1w)-Br(1)	2,39	-
H(10B)-O(1w)	2,33	-

### 5.2.4.2. Estrutura cristalina do composto **2**

O composto **2** foi cristalizado pela solubilização do pó obtido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e pela adição lenta de éter de petróleo com formação de interface entre os dois solventes, a solução resultante foi deixada em repouso em ambiente de baixa luminosidade e monocristais de coloração amarela foram obtidos pela evaporação lenta do solvente à 20 °C. Informações adicionais da estrutura e método de resolução encontram-se descritos no **Apêndice 3**.

Os cristais obtidos pertencem ao sistema cristalino monoclinico, grupo espacial  $C2/c$  com 4 unidades na cela unitária. Os dados revelam que diferentemente do composto **1** não houve deslocamento do bromo, com o ligante se coordenando de forma bidentada pelo anel de cinco membros, indo ao encontro com a previsão estrutural após a realização das técnicas iniciais de caracterização: ausência de precipitação com  $\text{AgClO}_4$  (bromo coordenado) e presença de três grupos carbonil (simetria das bandas no IV e  $m/z$  condizente). Não houve a presença de solvente de cristalização no sistema, e não há a presença de ligações de hidrogênio apreciáveis.

De forma similar ao composto **1**, a substituição do CO por ligantes mais fracos deve alterar os comprimentos de ligação Mn-C. Em relação ao sal de partida, os comprimentos de ligação Mn(1)-C(3) (1,805 Å) e Mn(1)-C(1) (1,802 Å) sofrem compressão de aproximadamente 0,080 Å, já a ligação Mn(1)-C(62) (1,849), *trans* ao bromo, sofreu expansão de 0,023 Å, e, de forma similar ao composto **1**, o ângulo de ligação N(62)-Mn(1)-N(2) sofreu compressão de 12,25% (79,00), devido à coordenação pelo anel de cinco membros.

Quando comparado com o composto **1**, as ligações Mn(1)-C(1), Mn(1)-C(3) e Mn(1)-Br(1) são compatíveis com os valores médios encontrados na literatura de 1,808 Å e 2,516 Å respectivamente (GONZALEZ, 2012; HUBER, 2012; HAGHIRI, 2003), contudo a ligação Mn-C(62) apresenta valor destoante. Uma das possíveis causas para o incremento significativo do comprimento de ligação está na influência que o bromo confere à ligação *trans*.

Uma análise mais detalhada das demais ligações centradas no metal mostra que a média das ligações equatoriais Mn(1)-C(1) e Mn(1)-C(3) é de 1,8035 Å, indicando que neste composto há maior densidade eletrônica disponível no metal, aumentando a retrodoação e diminuindo o comprimento de ligação quando comparado com **1** (distância média de 1,8083 Å), contudo o efeito o maior efeito indutivo positivo do

substituinte etil piridina (comparado à metil piridina) da amina secundária não é tão efetivo, já que os comprimentos médios de ligação Mn-N de **2** são maiores que os de **1**, mostrando que o bromo coordenado contribui de forma significativa para o aumento da densidade eletrônica no metal.

Levando em consideração o acima apresentado, o composto **2** sofre de um efeito antagonístico para a liberação. Ao mesmo tempo que o monóxido de carbono C(62)-O(12) é facilmente liberado pela influência do substituinte *trans*, o anel coordenado de cinco membros dificulta a oxidação do Mn(1), impedindo a liberação sucessiva dos CO remanescentes.

Figura 50. Estrutura do composto **2**.

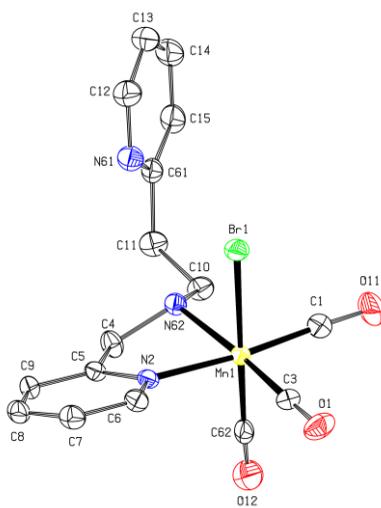


Tabela 11. Principais comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) para o composto **2**.

Ligações	<b>2</b>
Mn(1)-C(1)	1,802(3)
Mn(1)-C(3)	1,805(3)
Mn(1)-C(62)	1,849(3)
Mn(1)-N(2)	2,051(2)
Mn(1)-N(62)	2,103(2)
Mn(1)-Br(1)	2,5237(5)
N(2)-Mn(1)-N(62)	79,00(8)

### 5.2.4.3. Estrutura cristalina do composto 3

O composto **3** foi cristalizado pela solubilização do pó obtido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e pela adição lenta de hexano com formação de interface entre os dois solventes, a solução resultante foi deixada em repouso em ambiente de baixa luminosidade e monocristais de coloração amarelo queimado foram obtidos pela evaporação lenta do solvente à 20 °C. Informações adicionais da estrutura e método de resolução encontram-se descritos no **Apêndice 4**.

Os cristais obtidos pertencem ao sistema cristalino triclínico, grupo espacial P-1 com 2 unidades na cela unitária. Os dados revelam que semelhantemente ao composto **2** houve deslocamento do bromo, com o ligante se coordenando de forma bidentada pelo anel de seis membros, indo de encontro com a previsão estrutural após a realização das técnicas iniciais de caracterização: ausência de precipitação com  $\text{AgClO}_4$  (bromo coordenado) e presença de três grupos carbonil (simetria das bandas no IV e m/z condizente). Não houve a presença de solvente de cristalização no sistema, e não há a presença de ligações de hidrogênio apreciáveis.

A conformação adotada pelo ligante reforça a preferência de coordenação de anéis de seis membros com centros metálicos menores, característica que é ressaltada pelos deslocamentos dos potenciais de oxidação nas voltametrias, pelos comprimento de ligação Mn-N e que reflete nas propriedades de foto-liberação.

De forma similar aos compostos **1** e **2** houve encurtamento das ligações Mn-C quando comparado com o sal de partida, tanto da ligação Mn(1)-C(3), compressão de 0,021 Å, quanto das ligações Mn(1)-C(2) e Mn(1)-C(1), compressões de 0,088 Å. Neste caso, os ângulos de ligação sofrem expansão de 1,42% entre os átomos N(14)-Mn(1)-N(1), já que, o ligante coordenado de forma bidentada pelo anel de seis membros, requer menor distorção dos ângulos de ligação.

Comparativamente ao composto **2**, a ligação *trans* ao bromo Mn(1)-C(1) apresenta valor significativamente menor, mostrando que a influência *trans* é reduzida devido maior efeito indutivo dos substituintes etil piridina na amina secundária quando comparados com a metil piridina. O aumento da disponibilidade de elétrons do ligante aumenta a densidade eletrônica do metal reduzindo o comprimento de ligação das ligações Mn-C de forma substancial. Enquanto as médias das ligações Mn-C (sem contabilizar o carbonil *trans* ao bromo) dos compostos **1** e **2** são de 1,8083 e 1,8035 Å respectivamente, a média Mn-C para o composto **3** é de 1,8023 Å.

Já o aumento do comprimento de ligação Mn-N para **3** (média de 2,1193 Å) em relação a **2** (média de 2,077 Å) pode ser explicado pelo aumento do número de membros do anel quelato, já que a acomodação do ligante requer aumento do comprimento de ligação Mn-N.

De acordo com o apresentado, o composto **3** se beneficia tanto da influência *trans* quanto da coordenação pelo anel de seis membros para a foto-liberação.

Figura 51. Estrutura do composto **3**.

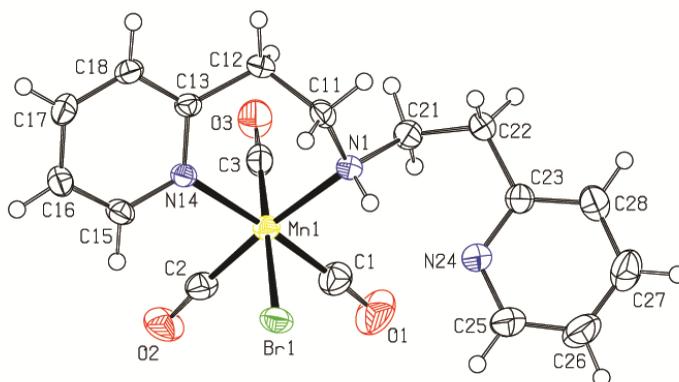


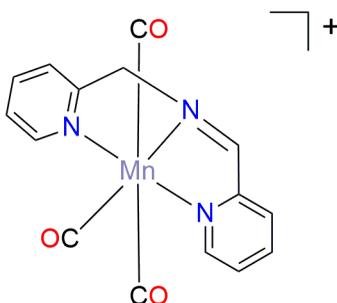
Tabela 12. Principais comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) para o composto **3**.

<b>Ligações</b>	
Mn(1)-C(3)	1,8002(19)
Mn(1)-C(2)	1,8044(19)
Mn(1)-C(1)	1,811(2)
Mn(1)-N(14)	2,1117(13)
Mn(1)-N(1)	2,1269(14)
Mn(1)-Br(1)	2,5273(3)
N(14)-Mn(1)-N(1)	91,30(5)

5.2.4.4. Proposta de estrutura para o composto **4**

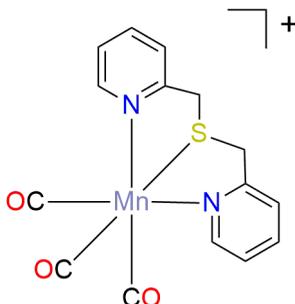
De acordo com os resultados obtidos em seções anteriores, o composto **4** apresenta as seguintes características: precipita em presença  $\text{AgClO}_4$ ; apresenta duas bandas de estiramento no IV (grupo de ponto  $\text{C}_{2v}$ ); íon molecular com  $m/z = 336$  e estruturas publicadas com ligantes rígido semelhantes (COMPAIN, 2015). Levando isto em consideração, uma das possíveis estruturas é demonstrada na Figura 52. As análises de espectroscopia eletrônica (5.2.6), eletroquímica (seção 5.2.5) e padrão de liberação (5.2.7) são consistentes com a proposta apresentada.

Figura 52. Proposta de estrutura para o cátion do composto **4**.

5.4.4.5. Proposta de estrutura para o composto **5**

De acordo com os resultados obtidos em seções anteriores, o composto **5** apresenta as seguintes características: precipita em presença  $\text{AgClO}_4$ ; apresenta três bandas de estiramento no IV (grupo de ponto  $\text{C}_{3v}$ ); íon molecular com  $m/z = 355$  e distribuição com presença de enxofre e por analogia ao composto **1**. Levando isto em consideração, uma das possíveis estruturas é demonstrada na Figura 53. As análises de espectroscopia eletrônica (5.2.6), eletroquímica (seção 5.2.5) e padrão de liberação (5.2.7) são consistentes com a proposta apresentada.

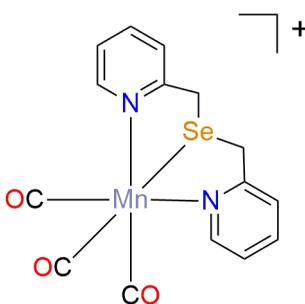
Figura 53. Proposta de estrutura para o cátion do composto **5**.



#### 5.2.4.6. Proposta de estrutura para o composto **6**

De acordo com os resultados obtidos em seções anteriores, o composto **6** apresenta as seguintes características: precipita em presença  $\text{AgClO}_4$ ; apresenta três bandas de estiramento no IV (grupo de ponto  $C_{3v}$ ); íon molecular com  $m/z = 402$  e distribuição com presença de selênio e por analogia ao composto **1**. Levando isto em consideração, uma das possíveis estruturas é demonstrada na Figura 54. As análises de espectroscopia eletrônica (5.2.6), eletroquímica (seção 5.2.5) e padrão de liberação (5.2.7) são consistentes com a proposta apresentada.

Figura 54. Proposta de estrutura para o cátion do composto **6**.



#### 5.2.4. Eletroquímica

A fim de determinar a estabilidade dos centros de Mn(I), os comportamentos redox dos compostos **1** a **6** foram avaliados por meio de voltametria cíclica e estão apresentados nas Figura 55 a 60 e os potenciais redox estão sumarizados na Tabela 13.

Compostos organometálicos tricarbonílicos apresentam tendência a possuir potenciais de oxidação extremamente positivos, devido à baixa densidade eletrônica no metal conferida pelos grupos  $\pi$  aceptores CO, dificultando o processo de oxidação Mn(I)  $\rightarrow$  Mn(II) (BOND, 1978), como pode ser observado pelos voltamogramas.

É interessante ressaltar que a oxidação do Mn(I) para Mn(II) acarreta mudanças estruturais dos compostos estudados. Em 2012, Berends propôs que compostos tricarbonílicos de Mn(I) ao serem irradiados com luz sofrem a perda de CO em duas etapas. Na primeira etapa ocorre a troca de um monóxido de carbono por uma molécula de solvente, enquanto na segunda etapa o composto sofre um processo simultâneo de oxidação com troca dos CO remanescentes por solvente e subsequente dimerização. Desta forma, a oxidação dos compostos sintetizados pela aplicação de um potencial deve apresentar comportamento similar, porém em apenas uma etapa, ou seja, a mudança do estado de oxidação força o sistema a liberar três equivalentes de monóxido de carbono. Esta característica influencia de forma significativa a reversibilidade dos processos, como pode ser observado nas Figuras 55 a 60.

Outro aspecto interessante reside nas diferenças entre os ligantes, os quais, devem alterar de forma perceptível os potenciais obtidos. Primeiramente, a modificação do átomo central entre os ligantes bpma, bpms e bpmse deve alterar as propriedades de dureza dos ligantes, sendo a amina o mais duro e o selênio o mais macio. Desta forma, espera-se que o aumento da maciez do ligante desloque os potenciais de oxidação Mn(I)  $\rightarrow$  Mn(II) no sentido anódico (potenciais mais positivos), comportamento observado nos valores obtidos de potencial entre os compostos 1, 5 e 6, dispostos da Tabela 13. Além disto, a variação do número de membros do anel quelato de cinco para seis membros acarreta na diminuição da estabilização de átomos maiores, desta forma é esperado que o aumento do número de membros no anel quelato aumente a flexibilidade do ligante e desloque o potencial no sentido catódico (potenciais mais negativos), facilitando a oxidação do centro metálico, comportamento observado entres os valores de potencial dos compostos 2 e 3.

Como poder ser observado pelos voltamogramas, a reversibilidade dos sistemas é extremamente dependente da velocidade de varredura. Para baixas velocidades os processos  $\text{Mn(I)} \rightarrow \text{Mn(II)}$  apresentam tendência à apresentar comportamento *quasi-reversíveis* (BOND, 1978). Para maiores velocidades de varredura, todos os compostos apresentam voltamogramas irreversíveis, caracterizado pela ausência de processos de redução. Logo, para altas velocidades de varredura, os compostos não apresentam modificações estruturais significativas, indicando que o processo de liberação de CO é dependente do transporte de massas, já para baixas taxas de varredura, a ligação metal carbono é quebrada com substituição do monóxido de carbono por solvente, e esta mudança na esfera primária de coordenação desloca o potencial de redução no sentido anódico de forma significativa, já que o solvente utilizado (ACN) não induz a estabilização de baixos estados de oxidação, pois não há distribuição da densidade eletrônica do metal (ausência de MLCT).

O segundo processo observado nos voltamogramas em potenciais acima de 1,0 V pode ser explicado pelo o mecanismo proposto por Berends (2012), após a liberação total do monóxido de carbono os compostos sofrem um segundo processo de oxidação,  $\text{Mn(II)} \rightarrow \text{Mn(III)}$  associado a dimerização dos compostos organometálicos.

Além do possível processo de dimerização, os compostos **4** e **6** apresentaram processos secundários que podem ser observados para potenciais acima de 1,0 V. Uma das explicações para esses processos reside nas possíveis alterações conformacionais que compostos tricarbonílicos de Mn(I) podem sofrer, como alterações da forma de coordenação do ligante entre facial e meridional. Outra possibilidade para o aparecimento de processos adicionais são as possíveis alterações entre os estados de spin baixo e spin alto após o início da liberação de CO.

No entanto em ambos os casos é necessário um estudo mais aprofundado sobre os processos, seja por técnicas que permitam o cálculo do número de elétrons de cada processo (coulometria), seja por técnicas que aliem a oxidação a alguma medida magnética que comprovem a alteração do estado de oxidação.

Figura 55. Voltamograma cíclico do composto **1** em ACN. Eletrodo de trabalho: Carbono vítreo; Referência: Ag/Ag<sup>+</sup>; Auxiliar: Platina; Eletrólito suporte: TBAPF<sub>6</sub> 1,00 x 10<sup>-1</sup> mol L<sup>-1</sup>, [C] = 5,00 x 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>

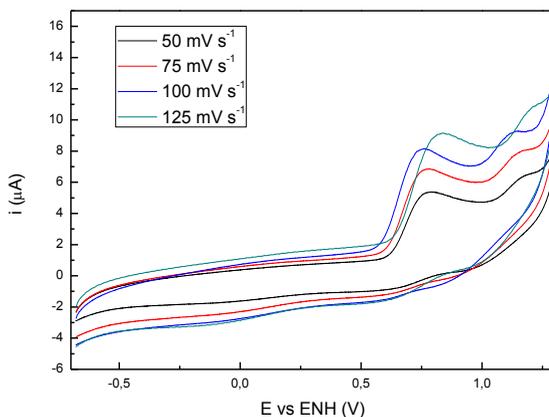


Figura 56. Voltamograma cíclico do composto **2** em ACN. Eletrodo de trabalho: Carbono vítreo; Referência: Ag/Ag<sup>+</sup>; Auxiliar: Platina; Eletrólito suporte: TBAPF<sub>6</sub> 1,00 x 10<sup>-1</sup> mol L<sup>-1</sup>, [C] = 5,00 x 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>

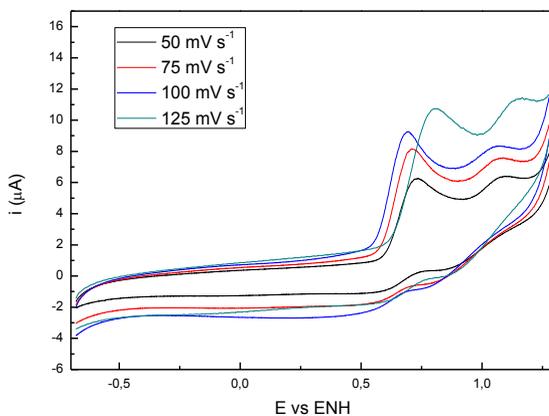


Figura 57. Voltamograma cíclico do composto **3** em ACN. Eletrodo de trabalho: Carbono vítreo; Referência: Ag/Ag<sup>+</sup>; Auxiliar: Platina; Eletrólito suporte: TBAPF<sub>6</sub> 1,00 x 10<sup>-1</sup> mol L<sup>-1</sup>, [C] = 5,00 x 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>

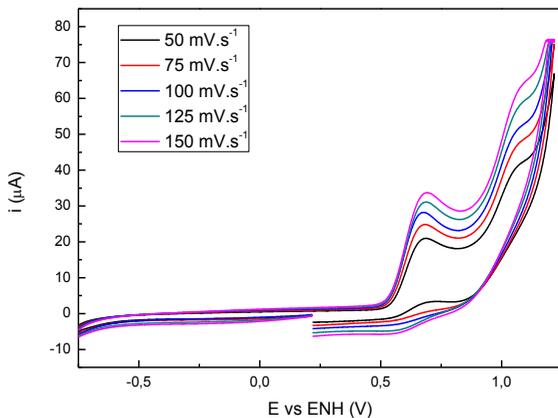


Figura 58. Voltamograma cíclico do composto **4** em ACN. Eletrodo de trabalho: Carbono vítreo; Referência: Ag/Ag<sup>+</sup>; Auxiliar: Platina; Eletrólito suporte: TBAPF<sub>6</sub> 1,00 x 10<sup>-1</sup> mol L<sup>-1</sup>, [C] = 5,00 x 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>

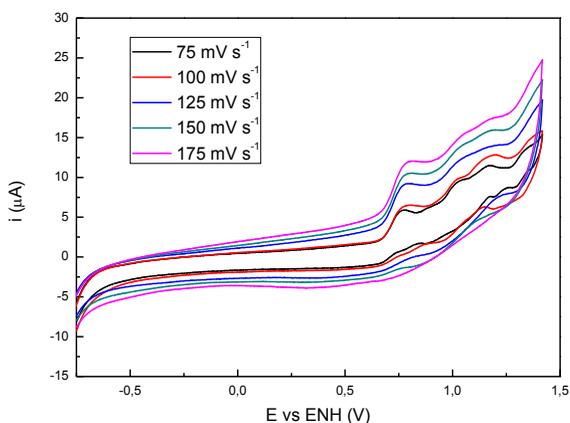


Figura 59. Voltamograma cíclico do composto **5** em ACN. Eletrodo de trabalho: Carbono vítreo; Referência: Ag/Ag<sup>+</sup>; Auxiliar: Platina; Eletrólito suporte: TBAPF<sub>6</sub> 1,00 x 10<sup>-1</sup> mol L<sup>-1</sup>, [C] = 5,00 x 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>

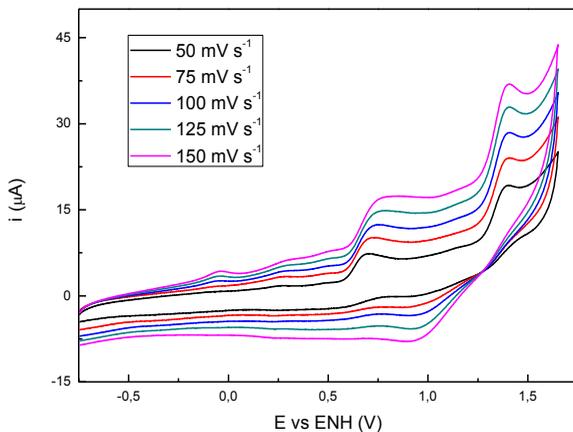


Figura 60. Voltamograma cíclico do composto **6** em ACN. Eletrodo de trabalho: Carbono vítreo; Referência: Ag/Ag<sup>+</sup>; Auxiliar: Platina; Eletrólito suporte: TBAPF<sub>6</sub> 1,00 x 10<sup>-1</sup> mol L<sup>-1</sup>, [C] = 5,00 x 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>

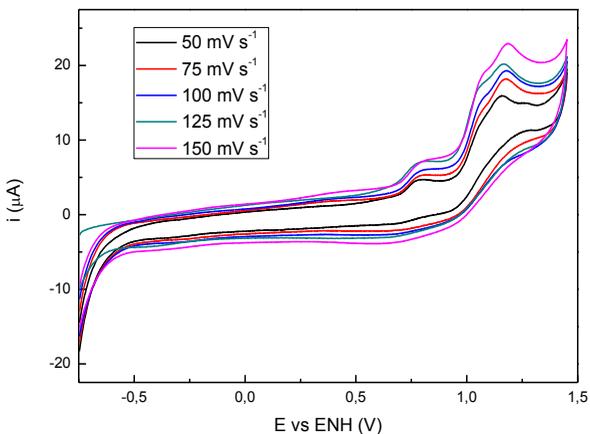


Tabela 13. Dados eletroquímicos para os compostos **1** a **6**.

Composto	$E_{p_{a1}}$ (V) vs ENH	$E_{p_{a2}}$ (V) vs ENH
<b>1</b>	0,73	1,13
<b>2</b>	0,69	1,06
<b>3</b>	0,67	1,06
<b>4</b>	0,77	-
<b>5</b>	0,75	1,39
<b>6</b>	0,78	-

### 5.2.5. Espectroscopia no UV-vis

Os espectros de absorção na região do UV-vis para os compostos **1** a **6** foram obtidos na região entre 200 e 500 nm em ACN e são apresentados nas Tabelas 14 e 15. Em todos os compostos observa-se uma banda intensa na região de 360 nm, a qual é atribuída ao processo de transferência de carga metal  $\rightarrow$  ligante, proveniente dos orbitais  $d$  do metal para os orbitais  $\pi\tau^*$  do CO. O íon Mn(I) apresenta 6 elétrons na camada de valência e devido à grande força de campo ligante do carbonil, possui configuração de spin baixo. As bandas de transição d-d do metal não puderam ser identificadas, pois encontram-se sobrepostas às bandas de transição interna dos ligantes, dificultando a sua observação. As demais bandas foram atribuídas às transições internas intra-ligante.

Como pode ser observado nas Tabelas 14 e 15 os comprimentos de onda máximos das bandas de transferência de carga apresentam leve deslocamento com a alteração do ligante, com a seguinte tendência  $\lambda_{se} > \lambda_s > \lambda_{amina}$ , que se encontram de acordo com o esperado, já que o aumento da maciez do ligante acarreta em maior disponibilidade de elétrons para o metal, facilitando a retrodoação metal-ligante e, conseqüentemente, diminuindo a energia requerida para a ocorrência da transição eletrônica. Já a alteração do número de membros do anel quelato e a adição de imina ao ligante não provocaram efeito significativo no deslocamento do comprimento máximo de absorção, já que as diferenças no  $\lambda_{max}$  são inferiores a 10 nm. Estes resultados vão de encontro com os potenciais obtidos na eletroquímica, pois a maior maciez do ligante induz a diminuição dos níveis de energia do HOMO, reduzindo a energia necessária para a transferência de elétrons.

Figura 61. Espectro eletrônico do composto **1**, foco na banda MLCT, [C] =  $4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  (— ACN; — ACN/H<sub>2</sub>O, 50:50).

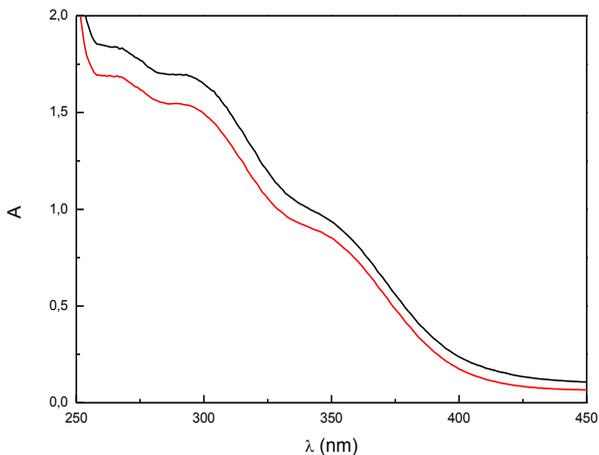


Figura 62. Espectro eletrônico do composto **2**, foco na banda MLCT, [C] =  $4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  (— ACN; — ACN/H<sub>2</sub>O, 50:50).

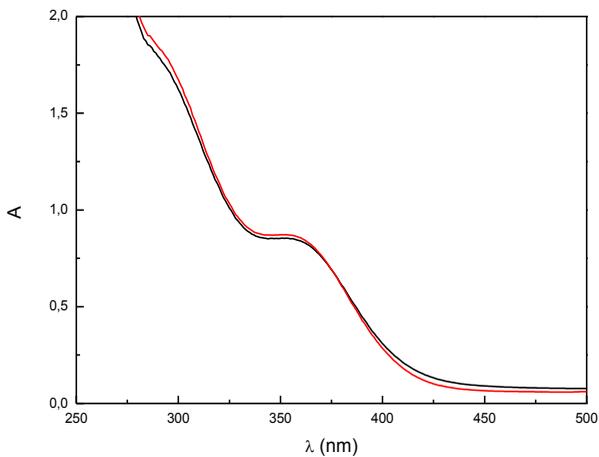


Figura 63. Espectro eletrônico do composto **3**, foco na banda MLCT, [C] =  $4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  (— ACN; — ACN/H<sub>2</sub>O, 50:50).

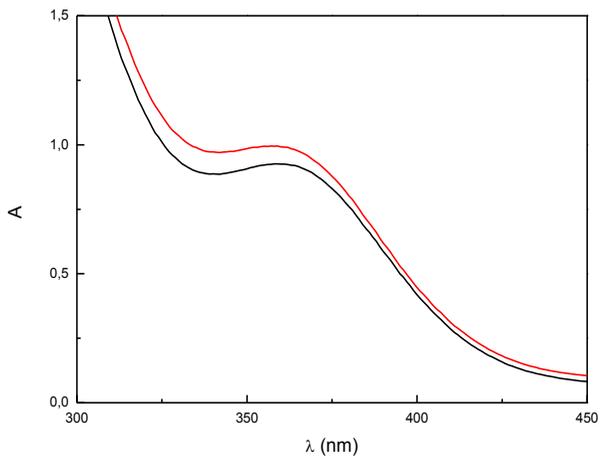


Figura 64. Espectro eletrônico do composto **4**, foco na banda MLCT, [C] =  $4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  (— ACN; — ACN/H<sub>2</sub>O, 50:50).

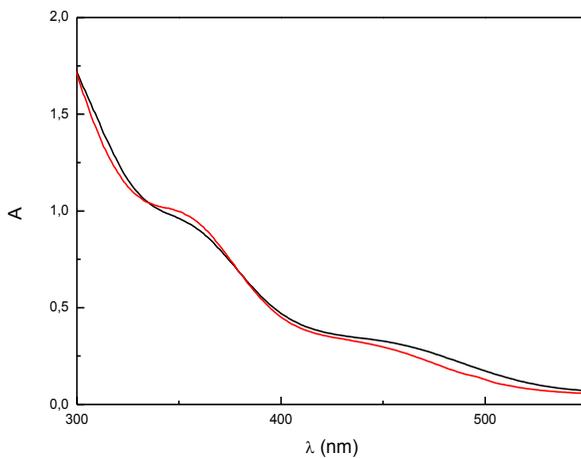


Figura 65. Espectro eletrônico do composto **5**, foco na banda MLCT, [C] =  $4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  (— ACN; — ACN/H<sub>2</sub>O, 50:50).

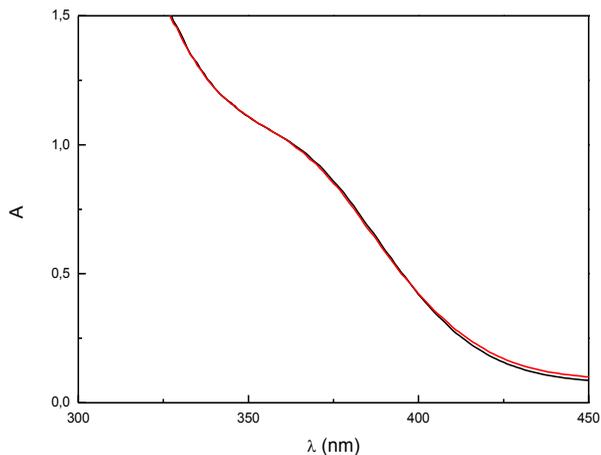
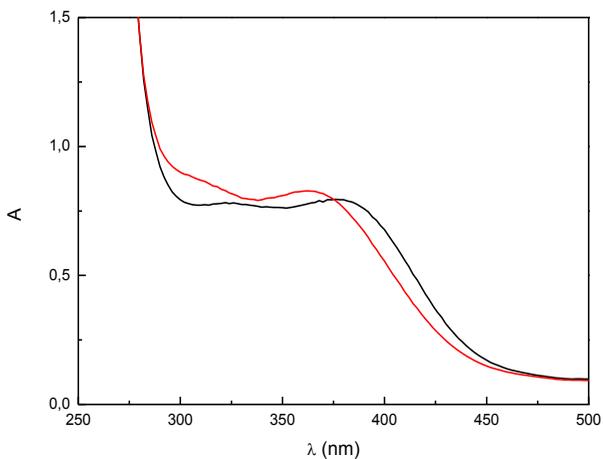


Figura 66. Espectro eletrônico do composto **6**, foco na banda MLCT, [C] =  $4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  (— ACN; — ACN/H<sub>2</sub>O, 50:50).



Um fato interessante ocorre com os compostos em solução aquosa, já que os comprimentos de onda da região de transferência de carga são deslocados para regiões de maior energia, indicando que em sistema aquoso há diminuição da energia do HOMO, dificultando a transição eletrônica e, como será observado na próxima seção, diminuindo as constantes de liberação de CO, já que há aumento da energia para a promoção do composto ao estado excitado.

Com relação à banda de transferência interna dos ligantes ( $p\pi \rightarrow p\pi^*$ ), apenas os compostos **4** e **6** apresentaram deslocamento batocrômico ( $\lambda_{\max} = 458$  nm e  $\lambda_{\max} = 328$  nm respectivamente), quando comparados com os compostos que apresentam amina no ligante ( $\lambda_{\max} = 298$  nm). A maior conjugação do sistema conferido pela imina, e a maior quantidade de transições possíveis para o ligante contendo Se alteram de forma significativa o padrão de liberação de CO, como será discutido nas próximas seções.

Tabela 14. Dados de espectroscopia eletrônica para os compostos **1** a **6** em ACN.

	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\epsilon$ (mol L <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )		$\lambda_{\max}$ (nm)	$\epsilon$ (mol L <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )
<b>1</b>	355	2195	<b>4</b>	356	2307
<b>2</b>	362	2066	<b>5</b>	370	2308
<b>3</b>	362	2311	<b>6</b>	380	1991

Tabela 15. Dados de espectroscopia eletrônica para os compostos **1** a **6** em ACN/H<sub>2</sub>O (50:50; %v/v).

	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\epsilon$ (mol L <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )		$\lambda_{\max}$ (nm)	$\epsilon$ (mol L <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )
<b>1</b>	352	2081	<b>4</b>	352	2471
<b>2</b>	358	2162	<b>5</b>	370	2308
<b>3</b>	359	2483	<b>6</b>	363	2062

Os dados encontrados na espectroscopia eletrônica na região UV-vis para os compostos estudados estão de acordo com os valores típicos de comprimento de onda e de coeficientes de absorção encontrados para esses sistemas (BERENDS, 2011; GONZALEZ, 2012).

### 5.2.6. Estudo de Estabilidade e Cinética de Liberação de CO

A fim de determinar as constantes cinéticas aparentes de fotoliberação do CO dos compostos, foi necessário determinar a estabilidade dos mesmos em solução e na ausência de luz direta. Ambos os testes foram realizados em duas condições: ACN e ACN/H<sub>2</sub>O (50/50).

Como pode ser observado na Figura 67, todos os compostos, com exceção ao **4**, apresentaram pouca variação do coeficiente de absorção no intervalo de tempo estudado para meio orgânico, evidenciando que, nas condições estudadas, não ocorre troca significativa de monóxido de carbono por ACN. O aparente comportamento anômalo do composto **4** pode ser explicado pelo deslocamento batocrômico da transição interna do ligante. Este deslocamento do espectro de absorção facilita a liberação de monóxido de carbono, uma vez que a diferença entre o HOMO e o LUMO dos orbitais é reduzida, facilitando a transição entre o estado fundamental e o excitado (CHAKRABORTY, 2014). Desta forma, o composto **4**, mesmo sob condições de baixa luminosidade, apresenta liberação de CO significativa em meio orgânico.

Figura 67. Variação do coeficiente de absorção com o tempo na ausência de luz,  $[C] = 4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  (— 1; — 2; — 3; — 4; — 5; — 6).

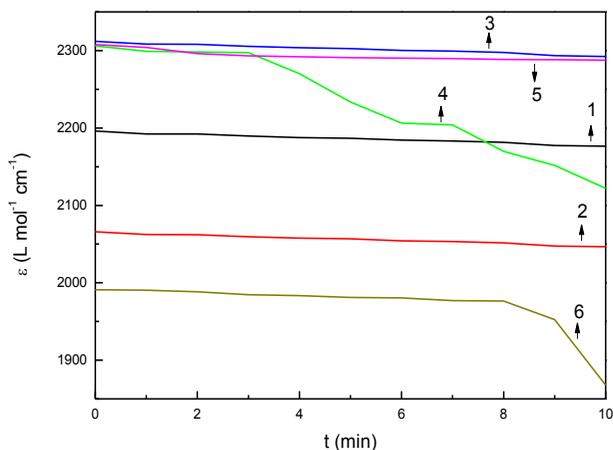
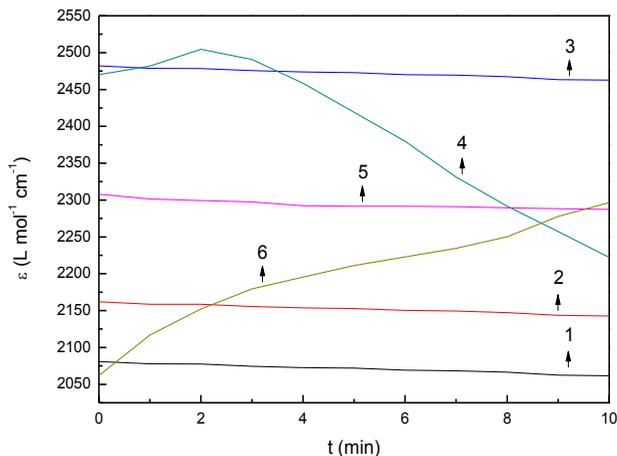


Figura 68. Variação do coeficiente de absorção com o tempo na ausência de luz,  $[C] = 4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  (— 1; — 2; — 3; — 4; — 5; — 6).

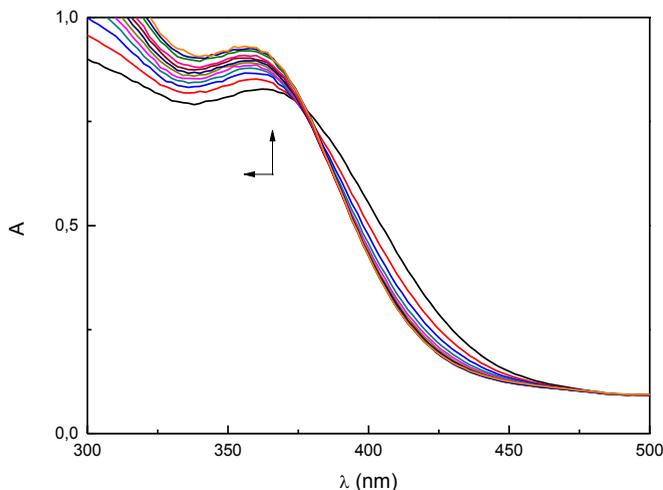


Os estudos de estabilidade para meio misto são apresentados na Figura 68. Os compostos **1**, **2**, **3** e **5** apresentaram pouca variação da absorvidade molar, similar ao estudo em meio orgânico.

O composto **4** apresentou um aumento da inclinação da curva, mostrando que a troca do solvente influencia no padrão de liberação de CO. Este efeito mostra indícios de que o solvente possui influência apenas após a liberação de monóxido de carbono, ou seja, a mudança do solvente não é o fator que desencadeia a liberação.

Já o composto **6**, apresentou comportamento diferenciado em meio parcialmente aquoso, uma vez que a banda de transferência de carga apresentou simultaneamente hipsocromismo e hiperacromismo (Figura 69). Levando isto em consideração sistemas aquosos devem acarretar alguma modificação estrutural do composto, comportamento que torna-se claro ao se comparar as constantes de velocidade obtidas (Tabela 16).

Figura 69. Deslocamento do  $\lambda_{\max}$  para o composto **6**,  $[C] = 4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ .



Após a determinação da estabilidade dos compostos na ausência de luz, foram realizados testes de liberação com incidência direta de luz visível. Assim como os testes de estabilidade, a decomposição dos compostos foi acompanhada pela diminuição da banda de transferência de carga em função do tempo. Tendo em vista que, por este método, não é possível quantificar a quantidade de monóxido de carbono em função do tempo, o acompanhamento da banda de transferência de carga e o cálculo da constante aparente de liberação servem apenas como indicativos da velocidade de decomposição da espécie. Para facilitar os estudos comparativos o composto **1**, já descrito na literatura, foi utilizado como referência.

De acordo com os valores reportados por Gonzalez (2012) o composto **1** apresentou uma constante aparente de liberação de  $9,1 \pm 0,2 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$  (lâmpada UV com  $\lambda = 350 \text{ nm}$ ), mostrando que o método de liberação empregado não foi eficiente (constante de liberação  $10^3$  vezes menor) sendo necessários ajustes, como por exemplo melhoria na focalização da lâmpada evitando a perda de potência e o emprego de uma lâmpada que incida energia próxima à banda de transferência de carga.

Além disso faz-se necessário o acompanhamento por maiores tempos de exposição, já que as cinéticas foram realizadas de forma preliminar.

Comparando o efeito de liberação em meio orgânico e nas condições de análise, os compostos **1**, **2** e **3** sintetizados apresentaram a seguinte ordem das constantes de liberação  $k_2 < k_1 < k_3$ , já o composto **3** apresenta acréscimo da constante de liberação. Indicando que as modificações propostas para o ligante acarretam efeitos diferentes. O incremento da constante de liberação para o composto **3** pode ser explicado por dois motivos, a variação do número de membros do anel quelato e influência *trans*.

Como já mencionado, o aumento do número de membros do anel tende a estabilizar átomos menores, logo, o composto **3**, possui maior constante de liberação quando comparado com **1** e **2**, já que em **3** o ligante está coordenado por um anel de seis membros, enquanto que **1** e **2** apresentam os ligantes coordenados pelo anel de cinco membros, favorecendo o aumento do estado de oxidação provocado pela perda de CO. De maneira similar, a influência *trans* proveniente do ligante bromo coordenado ao composto **3** favorece a quebra da ligação M-C oposta, também aumentando a constante de liberação quando comparado com **1**. (Chakraborty, 2014)

Pelo acima exposto as constantes de liberação deveriam seguir a ordem  $k_1 < k_2 < k_3$ , contudo o composto **2** possui dois efeitos antagônicos que dificultam a sua comparação com **1** e **3**. Apesar de **2** também possuir influência *trans* devido ao bromo coordenado, a mudança de um anel de seis membros (**3**) para um anel de cinco membros (**2**) dificulta a liberação, por estabilizar o menor estado de oxidação.

Além disso, pelos resultados obtidos ( $k_2 < k_1 < k_3$ ), as piridinas livres não auxiliavam no incremento da velocidade de liberação, como proposto por Compain (2015) e Nagel (2014) que obtiveram estruturas semelhantes e mostraram que os efeitos estéricos e a energia conformacional requerida para a ordenação do anel piridínico tornam o efeito pouco significativo.

Os compostos **4**, **5** e **6**, mostraram o comportamento esperado em meio orgânico, já que houve incremento das constantes de liberação quando comparados com o composto **1**. Dois efeitos possibilitaram o incremento: o deslocamento das bandas internas do ligante e influência *trans*.

O composto **4** possui um ligante significativamente mais conjugado quando comparado com **1**, pois há deslocamento das bandas internas do ligante para regiões de menor energia. Levando em consideração que a liberação de carbonil foi realizada por uma lâmpada

de LED, onde há pouca incidência de luz UV, a liberação de CO foi facilitada nas condições de estudo para o composto **4** quando comparado com **1**, **2** e **3**, que absorvem com maior intensidade na região do UV, promovendo o incremento da constante de liberação.

Analisando o espectro do composto **5**, é possível perceber um pequeno deslocamento batocrômico da banda de transferência de carga quando comparados com **1**, no entanto a pequena diferença no comprimento de onda de absorção não é suficiente para o incremento observado das constantes de liberação. De acordo com Chakraborty (2014) o uso de ligantes macios auxilia no padrão de liberação, pois o LUMO do composto possui maior caráter do ligante macio do que do carbonil, desta forma a excitação do composto tende a enfraquecer a ligação CO *trans* à posição coordenada pelo ligante macio, aumentando a velocidade de liberação. Este comportamento pode ser observado nas ordens de grandeza das constantes (Tabela 16) e nas Figura 70 a 73.

O composto **6** apresenta comportamento similar ao **5**, contudo, além da influência do substituinte *trans*, é plausível que outros fenômenos ocorram, já que como  $k_6 \approx 8k_5$ . A princípio especula-se que a ligação Mn-Se seja relativamente fraca e após a saída do primeiro carbonil, a oxidação do centro metálico seja facilitada, aumentando a taxa de liberação, uma vez que a quebra da ligação com o ligante macio deve favorecer a oxidação do centro metálico, promovendo a saída do CO remanescente.

Como esperado, os compostos apresentaram comportamentos distintos em meio orgânico e em meio misto. Apenas os compostos **4**, **5** e **6** apresentaram diminuição da taxa de liberação de CO, corroborando a hipótese de que a presença de água não é fator determinante e, em alguns casos, prejudicando a liberação, já que há deslocamento hipsocrômico do  $\lambda_{\max}$  (seção 5.2.5). Contudo, a grande variação em meio aquoso para o composto **6** ainda precisa ser avaliada de forma mais precisa, permitindo a identificação das espécies originadas em solução.

Figura 70. Linearização do decaimento da banda de transferência de carga com o tempo,  $[C] = 5,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  em ACN compostos **1** (●), **2** (■) e **3** (▲).

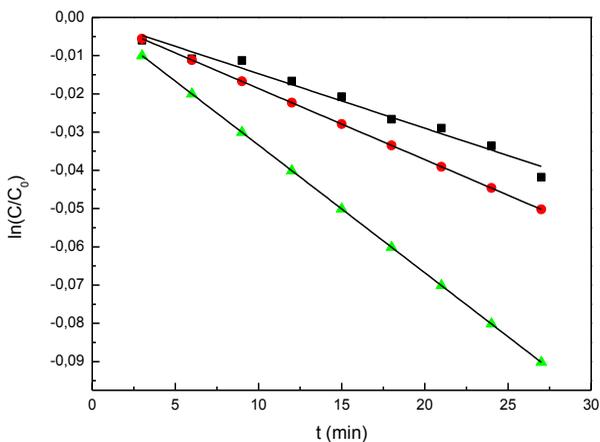


Figura 71. Linearização do decaimento da banda de transferência de carga com o tempo do composto **4**,  $[C] = 5,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ , em ACN (■) e ACN/H<sub>2</sub>O (50:50, %v/v. ●).

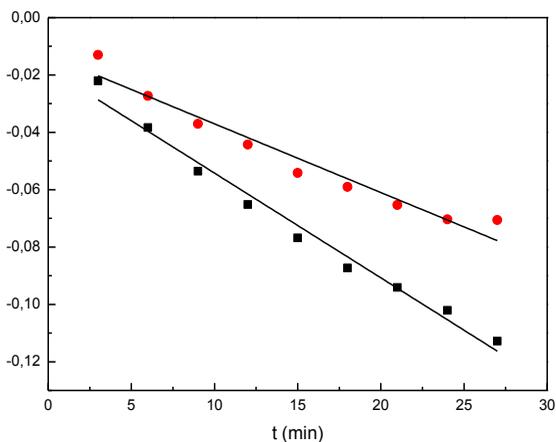


Figura 72. Linearização do decaimento da banda de transferência de carga com o tempo do composto **5**,  $[C] = 5,00 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$ , em ACN (■) e ACN/H<sub>2</sub>O (50:50, % v/v. ●).

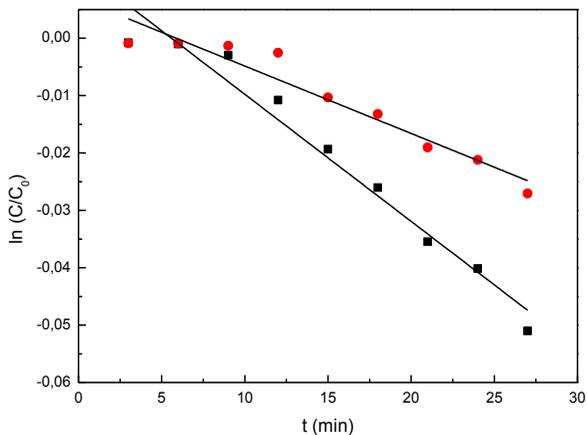


Figura 73. Linearização do decaimento da banda de transferência de carga com o tempo do composto **6**,  $[C] = 5,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ , em ACN (■) e ACN/H<sub>2</sub>O (50:50, % v/v. ●).

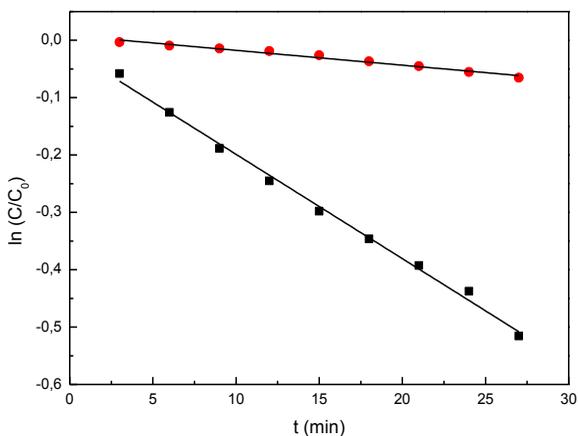


Tabela 16. Constantes de liberação para os compostos de **1** a **6**.

	ACN	ACN/H <sub>2</sub> O
	$k \text{ min}^{-1}(10^{-3})$	$k \text{ min}^{-1} (10^{-3})$
<b>1</b>	$1,86 \pm 0,04$	$1,84 \pm 0,04$
<b>2</b>	$1,43 \pm 0,02$	$1,50 \pm 0,02$
<b>3</b>	$3,34 \pm 0,20$	$3,35 \pm 0,21$
<b>4</b>	$4,02 \pm 0,22$	$2,83 \pm 0,19$
<b>5</b>	$2,45 \pm 0,07$	$2,38 \pm 0,08$
<b>6</b>	$17,90 \pm 8,24$	$3,00 \pm 0,06$

### 5.2.7. Interação com o Substrato Carboxihemoglobina

A fim de detectar a liberação de monóxido de carbono de forma indireta, foram realizados testes de liberação em presença de hemoglobina em sua forma deoxi. Apenas os compostos **1** e **4** foram analisados, uma vez que os compostos **2**, **3**, **5** e **6** mostraram-se insolúveis nas condições de análise (94% H<sub>2</sub>O), apresentando precipitação dos compostos durante a obtenção dos espectros e dificultando a obtenção de um padrão de resposta.

A fim de quantificar a liberação de CO foi necessário determinar os espectros das espécies Hb e HbCO, apresentados na Figura 74, os quais foram utilizados como referência. Os padrões de liberação dos compostos **1** e **4** estão apresentados nas Figuras 75 e 76 e os tempos de meia vida da espécie Hb mostrados na Tabela 17. Mesmo na presença de Hb como reagente limitante a liberação de monóxido de carbono apresentou a necessidade de um ativador, reforçando a alta estabilidade desses compostos.

Figura 74. Espectro UV-vis das espécies Hb e HbCO em H<sub>2</sub>O/ACN (94:6; % v/v) [C]<sub>Hb</sub> = [C]<sub>HbCO</sub> = 3,33 x 10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup> (— Hb; — HbCO).

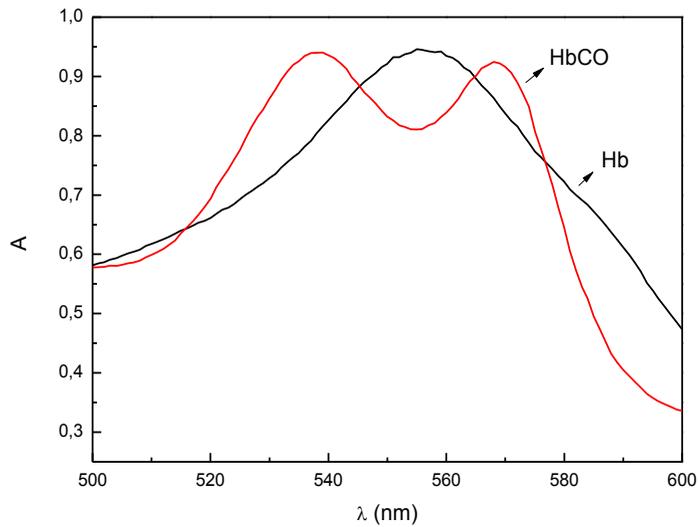


Figura 75. Interação do composto **1** com substrato Hb,  $[C]_1 = 6,25 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>.

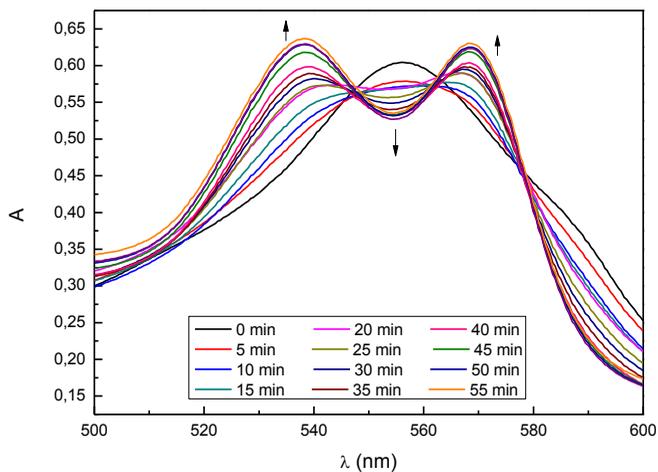


Figura 76. Interação do composto **1** com substrato Hb,  $[C]_1 = 6,25 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>.

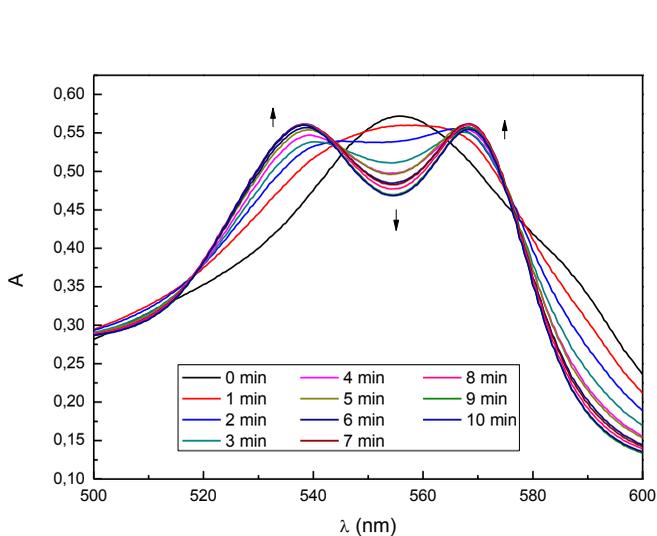


Tabela 17. Tempos de meia vida para os compostos **1** e **4**.

	$t_{1/2}$ (min)
<b>1</b>	27
<b>4</b>	4,5

Como esperado os padrões de liberação mostram-se compatíveis com as constantes de velocidade obtidas para as cinéticas de liberação, com os tempos de meia-vida apresentando a seguinte ordem **1** < **4**.

Apesar de não ter sido possível obter os tempos de meia vida dos compostos **2**, **3**, **5** e **6**, espera-se que os mesmos apresentem ordem compatível com os resultados obtidos na cinética de liberação (seção 5.2.6.)

## 6. CONCLUSÕES

Foram sintetizados e caracterizados por técnicas espectrométricas os ligantes, bpma, pmea, bpea, bpmi, bpms e bpmse, todos apresentaram rendimento e grau de pureza adequados para a síntese dos compostos organometálicos.

A partir dos ligantes foram sintetizados seis complexos de Mn(I), sendo cinco inéditos e um já descrito na literatura (composto **1**). Os compostos organometálicos foram caracterizados por técnicas espectrométricas e eletroquímicas. As bandas no infravermelho possibilitaram a análise da disposição do CO, possibilitando inferir sobre a estrutura, os espectros eletrônicos permitiram a identificação das bandas de transferência de carga do tipo MLCT e os voltamogramas forneceram os valores dos potenciais de oxidação.

Cristais dos compostos **1**, **2** e **3** foram obtidos e analisados via difração de raios X, permitindo uma análise mais criteriosa sobre como as modificações estruturais alteram a estabilidade dos compostos bem como no padrão de liberação de CO.

Estudos do padrão de liberação de monóxido de carbono foram realizados e permitiram relacionar como as mudanças estruturais, mudança do número de membros do anel quelato e maciez do ligante, alteram as propriedades de absorção dos compostos sintetizados, sua estabilidade em solução e no padrão de liberação. Os cálculos das constantes aparentes de liberação permitiram a comparação das velocidades de liberação. O aumento do número de membros do anel aumenta significativamente na velocidade de liberação, como visto pela ordem obtida entre os compostos **1**, **2** e **3**. A princípio, a piridina livre dos compostos **2** e **3** não alterara as velocidades de liberação, já que  $k_2 < k_1$ . O composto **4** apresentou incremento devido ao deslocamento da banda de transferência interna do ligante para regiões de menor energia. Os compostos **5** e **6**, quando comparados com **1**, apresentaram acréscimo na velocidade de liberação devido ao efeito trans, provocado pelo ligante macio coordenado.

Os padrões de liberação dos compostos **1** e **4** foram analisados sob a presença de hemoglobina, possibilitando o cálculo do tempo de meia vida. Como esperado o deslocamento da banda de transferência interna do ligante acelerou o processo em seis vezes.

## 7. PERSPECTIVAS

- I.** Obtenção das estruturas cristalinas dos compostos **4, 5 e 6**;
- II.** Melhora do método de incidência de luz (melhora na focalização ou troca da lâmpada), para que os valores obtidos estejam em melhor concordância com os obtidos na literatura;
- III.** Análise mais detalhada sobre os efeitos do substituinte trans no padrão de liberação, via cálculos computacionais e técnicas experimentais;
- IV.** Comprovar se a proposta mecanística de Berends (2012) é aplicável aos compostos sintetizados;
- V.** Obtenção dos padrões de interação com hemoglobina dos compostos **2, 3, 5 e 6**;
- VI.** Análise da influência da hemoglobina e do agente redutor empregados na interação do monóxido de carbono com Hb.
- VII.** Projeção de novos ligantes que possuam bandas com deslocamento batocrômico, viabilizando os testes em células.

## 8. REFERÊNCIAS

ATKIN, A. J.; LYNAM, J. M.; MOULTON, B. E.; SAWLE, P.; MOTTERLINI, R.; BOYLE, N. M.; PRYCE, M. T.; FAIRLAMB, I. J. S., Modification of the Deoxy-Myoglobin/Carbonmonoxy-Myoglobin UV-Vis Assay for Reliable Determination of CO-Release Rates from Organometallic Carbonyl Complexes, **Dalton Trans.**, v. 40, p. 5755-5761, 2011.

ATKINS, P. W.; SHRIVER, D. F. **Química Inorgânica**, Bookman, Porto Alegre, 4<sup>a</sup> ed., 2008.

ATOMISTIC SIMULATION GROUP, Database for Ionic Radii, Disponível em <<http://abulafia.mt.ic.ac.uk/shannon/>>, Acessado em 27/12/15.

BARWIOLEK, M.; SZLYK, E.; EDWARD, S.; ANDRZEJ, B.; ANDRZEJ, W.; TADEUSZ, M.; JULIA, J. Structural Studies of Copper (II) Complexes with 2-(2-aminoethyl)pyridine Derived Schiff Base and Application as Precursors of Thin Organic-Inorganic Layers. v. 43, p. 9924-9933, 2014.

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

BIOT, G. et al, Synthesis and Antimalarial Activity in Vitro and in Vivo of a New Ferrocene-Chloroquine Analogue, **J. Med. Chem.**, v. 40, p. 3715-3718, 1997.

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

CARRINGTON, S. J.; CHAKRABORTY, I.; BERNARD, J. M. L.; MASCHARAK, P. K., Synthesis and characterization of a “Turn On” Photo-CORM for Trackable CO Delivery to Biological Targets, **Med. Chem. Lett.**, v. 5, p. 1324-1328, 2014.

CHAKRABORTY, I.; CARRINGTON, S. J.; MASCHARAK, P. K., Design Strategies to Improve the Sensitivity of Photoactive Metal

Carbonyl Complexes (photoCORMs) to Visible Light and Their Potential as CO-Donors to Biological Targets, **Acc. Chem. Res.**, v. 47, p. 2603-2611, 2014.

COMPAIN, J.; STANBURY, M.; TREJO, M.; CHARDON-NOBLAT, S., Carbonyl-Terpyridyl-Manganese Complexes: Synthesis, Crystal Structures, and Photo-Activated Carbon Monoxide Release Properties, **Eur. J. Inorg. Chem.**, v. 35, p. 5757-5766, 2015.

CRABTREE, R. H., **The Organometallic Chemistry of the Transition Metals**, Wiley, New York, 6<sup>th</sup> ed., 2014.

DALTON RESEARCH GROUP, Freeze Pump Thaw Degassing of Liquids, Disponível em <[http://depts.washington.edu/eoopic/linkfiles/Freeze\\_Pump\\_Thaw.pdf](http://depts.washington.edu/eoopic/linkfiles/Freeze_Pump_Thaw.pdf)>, Acessado em 10/11/2015.

ENRAF-NONIUS, CAD-4 Express. Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands, 1994.

ERNST, A.; ZIBRAK, J. D., Carbon Monoxide Poisoning, **N. Engl. J. Med.**, v. 339, p. 1603-1608, 1998.

FARRUGIA, L. J., ORTEP3 for Windows, **J. Appl. Cryst.**, v. 30, p. 565, 1997.

GONZALEZ, M. A.; YIM, M. A.; CHENG, S.; MOYES, A.; HOBBS, A.J.; MASCHARAK, P. K., Manganese Carbonyls Bearing Tripodal Polypyridine Ligands as Photoactive Carbon Monoxide-Releasing Molecules, **Inorg. Chem.**, v. 51, p. 601-608, 2012.

HAGHIRI, A.; WAGNER, M.; BOLTE, M., Bromopentacarbonylmanganese, **Acta Cryst. E**, v. 59, p. i129-i130, 2003.

HEINEMANN, S. H.; HOSHI, T.; WESTERHAUSEN, M.; SCHILLER, A., Carbon Monoxide – Physiology, Detection and Controlled Release, **Chem. Comm.**, v. 50, p. 3644-3660, 2014.

HOU, S.; XU, R.; HEINEMANN, S. H.; HOSHI, T., The RCK1 High-Affinity Ca<sup>2+</sup> Sensor Confers Carbon Monoxide Sensitivity to Slo1 BK Channels, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, v. 105, p. 4039-4043, 2008.

HUBER, W.; LINDER, R.; NIESEL, J.; SCHATZSCHNEIDER, U.; SPINGLER, B.; KUNZ, P. C. A Comparative Study of Tricarbonylmanganese Photoactivable CO Releasing Molecules (PhotoCORM) by Using the Myoglobin Assay and Time-Resolved IR Spectroscopy. **Eur. J. Inorg. Chem.**, v. 19, p. 3140-3146, 2012.

INCARVITO, C.; LAN, M.; RHATIGAN, B.; RHEINGOLD, A. L.; QIN, C. J.; GAVRILOVA, A. L.; BOSNICH, B., Bimetallic Reactivity. Preparations, Properties and Structures of Complexes Formed by Unsymmetrical Binucleating Ligands Bearing 4- and 6- Coordinate Sites Supported by Alkoxide Bridges, **Dalton Trans.**, v.23, p. 3478-4388, 2001.

JOHNSON, T. R.; MANN, B. E.; TEASDALE, P. I.; ADAMS, H.; FORESTI, R.; GREEN, C. J.; MOTTERLINI, R., Metal Carbonyls as Pharmaceuticals? [Ru(CO)<sub>3</sub>Cl(glycinate)], a Co Releasing Molecule with as Extensive Aqueous Solution Chemistry, **Dalton Trans.**, p. 1500-1508, 2007.

KEIRAN, S. M. et al, An Organometallic Protein Kinase Inhibitor Pharmacologically Activates p53 and Induces Apoptosis in Human Melanoma Cells, **Cancer Res.**, v.67, p. 209-217, 2007.

KLEIN, M. et al, IR Spectroscopic Methods for the Investigation of the CO Release from CORMs, **J. Phys. Chem. A.**, v. 118, p. 5381-5390, 2014.

LEAVER, S. A.; PALADIANDAVAR, M.; KILNER, C. A.; HALCROW, M. A., A new Synthesis of bis(2-{pyrid-2-yl}ethyl)amine (L<sup>H</sup>) from bis(2-{pyrid-2-yl}ethyl)hydroxylamine (L<sup>OH</sup>), and the Copper-Dependent Reduction of L<sup>OH</sup> to L<sup>H</sup>. **Dalton Trans.**, v. 22, p. 4224-4225, 2003.

LIU, Y.; AGRAWAL, N. J.; RADHAKRISHNAN, R., A Flexible-Protein Molecular Docking Study of the Binding of Ruthenium Complex

Compounds to PIM1, GSK-3 $\beta$  and CDK2/Cyclin A Protein Kinases, **J. Mol. Model.**, v.19, p. 371-382, 2013.

MANN, B. E., Carbon Monoxide: An Essential Signalling Molecule, **Topics in Organometallic Chemistry**, v. 32, 247-285, 2010.

MANNAIONI, P. F.; VANNACCI, A.; MASINI, E., Carbon Monoxide: the Bad and the Good Side of the Coin, from Neuronal Death to Anti-Inflammatory Activity, **Inflammation Res.**, v. 55, p. 261-273, 2006.

MATSUI, T.; IWASAKI, M.; SUGIYAMA, R.; UNNO, M.; IKEDA-SAITO, M., Dioxygen Activation for the Self-Degradation of Heme: Reaction Mechanism and Regulation of Heme Oxygenase, **Inorg. Chem.**, v. 49, p. 3602-3609, 2010.

MCLEAN, S.; MANN, B. E.; POOLE, R. K., Sulfite Species Enhance Carbon Monoxide Release from Co-Releasing Molecules: Implications for the Deoxymyoglobin Assay of Activity, **Anal. Biochem.**, v. 427, p. 36-40, 2012.

MOTTERLINI, R.; CLARK, J. E.; FORESTI, R.; SARATHCHANDRA, P.; MANN, B. E.; GREEN, C. J., Carbon Monoxide-Releasing Molecules: Characterization of Biochemical and Vascular Activities, **Circ. Res.**, v. 90, p. e17-e24, 2002.

MOTTERLINI, R.; MANN, B. R.; FORESTI, R., Therapeutic Applications of Carbon Monoxide Releasing Molecules, **Expert Opin. Investig. Drugs**, v. 14, p. 1305-1318, 2005.

MOTTERLINI, R.; MANN, B. E., SCAPENS D. A., Therapeutic Delivery of Carbon Monoxide Employing Mn Complexes Having CO Ligands, and Additional Halogen, Monodentate, and/or Bidentate Ligands, WO 2008/003953

MOTTERLINI, R.; OTTERBEIN, L. E., The Therapeutic Potential of Carbon Monoxide, *Nat. Rev. Drug Discovery*, vol. 9, p. 728-743, 2010.

MULCAHY, S. P.; MEGGERS, E., Organometallics as Structural Scaffolds for Enzyme Inhibitor Design, **Top. Organomet. Chem.**, v. 32, p. 141-153, 2010.

NAGEL, C.; MCLEAN, S.; POOLE, R. K.; BRAUNSCHWEIG, H.; KRAMER, T.; SCHATZSCHEIDER, U. Introducing  $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\text{tpa-}\kappa^3\text{N})]^+$  as a novel photoactivable CO-releasing molecule with well-defined iCORM intermediates – synthesis, spectroscopy, and antibacterial activity, **Dalton Trans.**, v. 43, p. 9986-9998, 2014.

NGUYEN, A.; VESSIERES, A.; HILLARD, E. A.; TOP, S.; PIGEON, P.; JAOUEN, G., Organometallic Analogues of Tamoxifen: Effect of the Amino Side-Chain Replacement by a Carbonyl Ferrocenyl Moiety in Hydroxytamoxifen, **Chimia**, v. 61, p. 716-724, 2007.

PAMPLONA, A., et al, A Novel Carbon Monoxide-Releasing Molecule Fully Protects Mice from Severe Malaria, **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 56, p. 1281-1290, 2012.

PATRA, M.; MERZ, K.; METZLER-NOLTE, N., Planar Chiral ( $\eta^6$ -arene) $\text{Cr}(\text{CO})_3$  Containing Carboxylic Acid Derivatives: Synthesis and Use in the Preparation of Organometallic Analogues of the Antibiotic Platensimycin, **Dalton Trans.**, v. 41, p. 112-117, 2012.

PEERS, C., Ion Channels as Target Effectors for Carbon Monoxide, **Exp. Physiol.**, v. 96, p. 836-839, 2011.

POH, H. T.; SIM, B. T.; CHWEE, T. S.; LEONG, W. K.; FAN, W. Y., The Dithiolate-Bridged Diiron Hexacarbonyl Complex  $\text{Na}_2[(\mu\text{-SCH}_2\text{CH}_2\text{COO})\text{Fe}(\text{CO})_3]_2$  as a Water Soluble photoCORM. **Organometallics**, v. 33, p. 959-963, 2014.

PRAKASH, O., SHARMA, K. N., JOSHI, H.; GUPTA, P. L.; SINGH, A. K., Half Sandwich Complexes of Chalcogenated Pyridine Based bi-(N, S/Se) and Terdentate (N, S/Se, N) Ligands with ( $\eta^6$ -benzene)ruthenium (II): Synthesis, Structure and Catalysis of Transfer Hydrogenation of Ketones and Oxidation of Alcohols, **Dalton Trans.**, v. 42, p. 8736-8747, 2013.

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

RIMMER, R. D.; PIERRI, A. E.; FORD, P. C., Photochemically Activated Carbon Monoxide Release for Biological Targets. Toward

Developing Air-Stable PhotoCORMs Labilized by Visible Light, **Coord. Chem. Rev.**, v. 256, p. 1509-1519, 2012.

ROMAO, C. C.; BLAETTER, W. A.; SEIXAS, J. D.; BERNARDES, G. J. L., Developing Drug Molecules for Therapy with Carbon Monoxide, **Chem. Soc. Rev.**, v. 41, p. 3571-3583, 2012.

RYTER, S. W.; ALAM, J.; CHOI, A. M. K., Heme Oxygenase-1 / Carbon Monoxide: From Basic Science to Therapeutic Applications, **Phys. Rev.**, v. 86, p. 583-650, 2006.

SCHATZSCHNEIDER, U.; METZLER-NOLTE N., New Principles in Medicinal Organometallic Chemistry, **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 45, p. 1504-1507, 2006.

SCHATZSCHNEIDER, U., PhotoCORMs: Light-triggered Release of Carbon Monoxide from the Coordination Sphere of Transition Metal Complexes for Biological Applications, **Inorg. Chim. Acta**, v. 374, p. 19-23, 2011.

SCHMALZ, S., et al, Acyloxybutadiene Iron Tricarbonyl Complexes as Enzyme-Triggered CO-Releasing Molecules (ET-CORMs), **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 50, p. 2392-2396, 2011.

SCRAGG, J. L.; DALLAS, M. L.; WILKINSON, J. A.; VARADI, G.; PEERS, C., Carbon Monoxide Inhibits L-type Ca<sup>2+</sup> Channels via Redox Modulation of Key Cysteine Residues by Mitochondrial Reactive Oxygen Species, **J. Biol. Chem.**, v. 283, p. 24412-24419, 2008.

SHELDRIK, G. M. A Short History of SHELX. **Acta Cryst. Sec. A**, v. 64, n. 1, p. 112-122, 2008.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J.; BRYCE, D. L. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**, Wiley, New York, 8<sup>th</sup> ed, 2015.

SIMONNEAUX, G., **Topics in Organometallic Chemistry**, Wiley, New York, vol. 17, 2006.

SIOW, R. C. M.; SATO, H.; MANN, G. E., Heme-oxygenase-carbon monoxide signaling pathway in atherosclerosis: anti-atherogenic actions

of bilirubin and carbon monoxide. **Cardiovascular Research**, v. 41, p. 385-394, 1999

SJOSTRAND, T. Endogenous Formation of Carbon Monoxide in Man, **Nature**, v. 164, p. 580-581, 1949.

SWARTS, J. C., et. Al. Polyaspartamides as Water-Soluble Drug Carriers. Part 1: Antineoplastic Activity of Ferrocene-Containing Polyaspartamides. **Anticancer Res.**, v. 21, p. 2033-2038, 2001.

TENHUNEN, R.; MARVER, H. S.; SCHMID, The Enzymatic Conversion of Heme to Bilirubin by Microsomal Heme Oxygenase, **R. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.**, v. 61, p. 748-755, 1968.

WILKINSON, W. J.; KEMP, P. J., Carbon Monoxide: an Emerging Regulator of Ion Channels, **J. Physiology**, v. 589, p. 3055-3062, 2011.

WILLIAMS, B. G.; LAWTON, M., Drying of Organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficiency of Several Desiccants, **J. Org. Chem.**, v. 75, p. 8351-8354, 2010.

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

## APÊNDICE 1

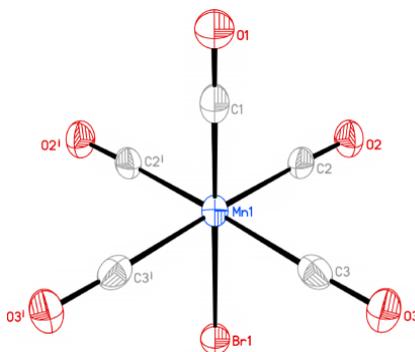
**Dados cristalográficos do sal de partida Mn(CO)<sub>5</sub>Br (HAGHIRI, 2003)**

Fórmula empírica	C <sub>5</sub> BrMnO <sub>5</sub>
Massa molar	274,90
Temperatura	100(2)K
Sistema cristalino	ortorrômbico
Grupo espacial	Pnma
a (Å)	11,6252(16)
b (Å)	11,3317(18)
c (Å)	6,0403(10)
α (°)	-
β (°)	-
γ (°)	-
Z	4
Densidade (g cm <sup>-3</sup> )	2,295
Dimensões do cristal (mm)	0,22 x 0,14 x 0,12
Intervalo de θ	2,03 a 30,06
	-14 ≤ h ≤ 15
Intervalo dos índices	-14 ≤ k ≤ 14
	-7 ≤ l ≤ 7
Reflexões coletadas	9213
Reflexões independentes	958
Máx. e min. de transmissão	0,9393 e 0,3946
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
GOOF	1,023
Índice R final	R1 = 0,0299, wR2 = 0,0621
Índice R todos os dados	R1 = 0,0510, wR2 = 0,0702
Densidade eletrônica residual	0,691 e -0,422 e. Å <sup>-3</sup>

Tabela 18. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação adicionais do sal  $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$ .

Ligação		Ligação	
Mn(1)-C(1)	1.803(2)	C(1)-Mn(1)-C(2)	88.27(9)
Mn(1)-C(2)	1.809(2)	C(2) <sup>i</sup> -Mn(1)-C(2)	89.79(10)
Mn(1)-C(3)	1.813(2)	C(2)-Mn(1)-C(3) <sup>i</sup>	88.27(10)
Mn(1)-Br(1)	2.0573(15)	C(1)-Mn(1)-C(3)	89.53(8)
		C(2)-Mn(1)-C(3)	98.23(8)
		C(1)-Mn(1)-Br(1)	173.44(9)
		C(2)-Mn(1)-Br(1)	175.47(8)
		C(3)-Mn(1)-Br(1)	93.09(8)

Figura 77. Estrutura do sal  $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$



## APÊNDICE 2

## Dados cristalográficos e refinamento do composto 1.

Tabela 19. Dados cristalográficos e de refinamento do composto 1.

Fórmula empírica	$C_{30}H_{26}Br_2Mn_2N_6O_7$
Massa molar	852,27
Temperatura	200(2)K
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	C 2/c
a (Å)	21,6167(7)
b (Å)	11,8250(3)
c (Å)	14,9206(5)
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	117,8640(10)
$\gamma$ (°)	90
Z	4
Densidade (g cm <sup>-3</sup> )	1,679
Dimensões do cristal (mm)	0,36 x 0,20 x 0,02
Intervalo de $\theta$	2,03 a 30,06
	$-30 \leq h \leq 30$
Intervalo dos índices	$-16 \leq k \leq 11$
	$-21 \leq l \leq 21$
Reflexões coletadas	22881
Reflexões independentes	4947
Máx. e min. de transmissão	0,9393 e 0,3946
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
GOOF	1,023
Índice R final	R1 = 0,0299, wR2 = 0,0621
Índice R todos os dados	R1 = 0,0510, wR2 = 0,0702
Densidade eletrônica residual	0,691 e -0,422 e. Å <sup>-3</sup>

Tabela 20. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação adicionais para o composto **1**.

<b>Ligação</b>		<b>Ligação</b>	
Mn(1)-C(3)	1.803(2)	C(3)-Mn(1)-C(2)	88.27(9)
Mn(1)-C(2)	1.809(2)	C(3)-Mn(1)-C(1)	89.79(10)
Mn(1)-C(1)	1.813(2)	C(2)-Mn(1)-C(1)	88.27(10)
Mn(1)-N(22)	2.0573(15)	C(3)-Mn(1)-N(22)	89.53(8)
Mn(1)-N(12)	2.0623(16)	C(2)-Mn(1)-N(22)	98.23(8)
Mn(1)-N(1)	2.0724(18)	C(1)-Mn(1)-N(22)	173.44(9)
		C(3)-Mn(1)-N(12)	175.47(8)
		C(2)-Mn(1)-N(12)	93.09(8)
		C(1)-Mn(1)-N(12)	94.57(8)
		N(22)-Mn(1)-N(12)	86.00(6)
		C(3)-Mn(1)-N(1)	98.57(8)
		C(2)-Mn(1)-N(1)	173.10(8)
		C(1)-Mn(1)-N(1)	92.65(9)
		N(22)-Mn(1)-N(1)	81.01(7)
		N(12)-Mn(1)-N(1)	80.02(7)

## APÊNDICE 3

**Dados cristalográficos e refinamento do composto 2.**

Tabela 21. Dados cristalográficos e de refinamento do composto 2.

Fórmula empírica	$C_{16}H_{14}BrMnN_3O_3$
Massa molar	431,15
Temperatura	200(2)K
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	C 2/c
a (Å)	26,1164(8)
b (Å)	7,3867(2)
c (Å)	18,3010(6)
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	102,9270(10)
$\gamma$ (°)	90
Z	8
Densidade (g cm <sup>-3</sup> )	1,664
Dimensões do cristal (mm)	0,36 x 0,16 x 0,02
Intervalo de $\theta$	1,60 a 30,10
	$-36 \leq h \leq 36$
Intervalo dos índices	$-6 \leq k \leq 10$
	$-25 \leq l \leq 25$
Reflexões coletadas	18246
Reflexões independentes	5051
Máx. e min. de transmissão	0,9404 e 0,4008
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
GOOF	1,066
Índice R final	R1 = 0,0396; wR2 = 0,0939
Índice R todos os dados	R1 = 0,0608; wR2 = 0,1024
Densidade eletrônica residual	0,893 e -0,536 e. Å <sup>-3</sup>

Tabela 22. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação adicionais para o composto **2**.

Ligação		Ligação	
Br(1)-Mn(1)	2.5237(5)	C(1)-Mn(1)-C(3)	88.44(14)
Mn(1)-C(1)	1.802(3)	C(1)-Mn(1)-C(62)	90.18(13)
Mn(1)-C(3)	1.805(3)	C(3)-Mn(1)-C(62)	90.24(12)
Mn(1)-C(62)	1.849(3)	C(1)-Mn(1)-N(2)	174.44(11)
Mn(1)-N(2)	2.051(2)	C(3)-Mn(1)-N(2)	94.59(11)
Mn(1)-N(62)	2.103(2)	C(62)-Mn(1)-N(2)	94.47(10)
		C(1)-Mn(1)-N(62)	97.78(12)
		C(3)-Mn(1)-N(62)	173.26(11)
		C(62)-Mn(1)-N(62)	92.32(10)
		N(2)-Mn(1)-N(62)	79.00(8)
		C(1)-Mn(1)-Br(1)	89.02(10)
		C(3)-Mn(1)-Br(1)	90.39(9)
		C(62)-Mn(1)-Br(1)	178.96(8)
		N(2)-Mn(1)-Br(1)	86.30(6)
		N(62)-Mn(1)-Br(1)	87.15(6)

## APÊNDICE 4

**Dados cristalográficos e refinamento do composto 3.**

Tabela 23. Dados cristalográficos e de refinamento do composto 3.

Fórmula empírica	$C_{17}H_{17}BrMnN_3O_3$
Massa molar	446,19
Temperatura	200(2)K
Sistema cristalino	triclínico
Grupo espacial	P-1
a (Å)	8,0271(4)
b (Å)	9,3057(5)
c (Å)	12,9921(7)
$\alpha$ (°)	87,029(2)
$\beta$ (°)	89,037(2)
$\gamma$ (°)	67,346(2)
Z	2
Densidade (g cm <sup>-3</sup> )	1,657
Dimensões do cristal (mm)	0,30 x 0,08 x 0,06
Intervalo de $\theta$	2,37 a 28,37
	$-10 \leq h \leq 10$
Intervalo dos índices	$-12 \leq k \leq 12$
	$-17 \leq l \leq 17$
Reflexões coletadas	15466
Reflexões independentes	4475
Máx. e min. de transmissão	0,8409 e 0,4672
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
GOOF	1,042
Índice R final	R1 = 0,0235, wR2 = 0,0529
Índice R todos os dados	R1 = 0,0335, wR2 = 0,0564
Densidade eletrônica residual	0,326 e -0,242 e. Å <sup>-3</sup>

Tabela 24. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação adicionais para o composto **3**.

<b>Ligação</b>		<b>Ligação</b>	
Mn(1)-C(3)	1.8002(19)	C(3)-Mn(1)-C(2)	90.32(8)
Mn(1)-C(2)	1.8044(19)	C(3)-Mn(1)-C(1)	91.41(9)
Mn(1)-C(1)	1.811(2)	C(2)-Mn(1)-C(1)	85.25(9)
Mn(1)-N(14)	2.1117(13)	C(3)-Mn(1)-N(14)	91.95(6)
Mn(1)-N(1)	2.1269(14)	C(2)-Mn(1)-N(14)	92.58(7)
Mn(1)-Br(1)	2.5273(3)	C(1)-Mn(1)-N(14)	176.01(8)
		C(3)-Mn(1)-N(1)	93.06(7)
		C(2)-Mn(1)-N(1)	174.76(7)
		C(1)-Mn(1)-N(1)	90.66(7)
		N(14)-Mn(1)-N(1)	91.30(5)
		C(3)-Mn(1)-Br(1)	178.81(6)
		C(2)-Mn(1)-Br(1)	90.64(6)
		C(1)-Mn(1)-Br(1)	89.37(7)
		N(14)-Mn(1)-Br(1)	87.30(4)
		N(1)-Mn(1)-Br(1)	86.03(4)