

Maria Isabella Zachi Soares

Síntese e Caracterização de Tetracianoferrato(II) contendo o ligante nitrosônio

Dissertação apresentada ao Instituto de  
Química, Universidade Estadual Paulista,  
como parte dos requisitos para obtenção do  
título de Mestre em Química

Orientador: Prof. Dr. José Clayston Melo  
Pereira

Araraquara

2024

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S676s | <p data-bbox="483 1397 1150 1592">Soares, Maria Isabella Zachi<br/>Síntese e caracterização de Tetracianoferrato(II)<br/>contendo o ligante nitrosônio / Maria Isabella Zachi<br/>Soares. -- Araraquara, 2024<br/>65 f. : il.</p> <p data-bbox="483 1641 1161 1753">Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual<br/>Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara<br/>Orientador: José Clayston Melo Pereira</p> <p data-bbox="483 1803 1228 1915">1. Compostos de ferro. 2. Vasodilatadores. 3. Óxido<br/>nítrico. 4. Doadores de óxido nítrico. 5. Nitrito de sódio. I.<br/>Título.</p> |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

### **Impacto potencial desta pesquisa**

A pesquisa sobre a síntese e caracterização de complexos nitrosilados (L) do tipo *trans*-[Fe<sup>II</sup>(CN)<sub>4</sub>(L)<sub>2</sub>] possui um impacto social significativo, especialmente no campo da medicina. O desenvolvimento de agentes vasodilatadores mais seguros e eficazes têm o potencial de melhorar substancialmente os tratamentos médicos, particularmente em cirurgias cardíacas e outras condições que requerem a regulação precisa da pressão arterial. A substituição do nitroprussiato de sódio (NPS) por complexos que não liberam cianeto tóxico pode reduzir os riscos associados aos tratamentos atuais, melhorando a segurança dos pacientes e diminuindo a necessidade de monitoramento intensivo e medidas de mitigação de toxicidade, como a administração de tiosulfato. Além disso, a combinação dos efeitos biológicos do óxido nítrico (NO) com ligantes farmacológicos, em complexos tetracianoferratos, pode levar ao desenvolvimento de novos medicamentos com múltiplas funções terapêuticas, ampliando as opções de tratamento e potencialmente melhorando os resultados clínicos para uma ampla gama de pacientes.

### **Potential impact of this research**

Research on the synthesis and characterization of nitrosylated (L) complexes of the type *trans*-[Fe<sup>II</sup>(CN)<sub>4</sub>(L)<sub>2</sub>] has a significant social impact, particularly in the field of medicine. The development of safer and more effective vasodilator agents has the potential to substantially improve medical treatments, especially in cardiac surgeries and other conditions requiring precise regulation of blood pressure. Replacing sodium nitroprusside (SNP) with complexes that do not release toxic cyanide can reduce the risks associated with current treatments, improving patient safety and reducing the need for intensive monitoring and toxicity mitigation measures, such as the administration of thiosulfate. Furthermore, combining the biological effects of nitric oxide (NO) with pharmacological ligands in tetracyanoferrate complexes may lead to the development of new drugs with multiple therapeutic functions, expanding treatment options and potentially improving clinical outcomes for a wide range of patients.

**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO**

**TÍTULO DA DISSERTAÇÃO:** "Síntese e Caracterização de Tetracianoferrato (II) contendo o ligante nitrosônio"

**AUTORA:** MARIA ISABELLA ZACHI SOARES

**ORIENTADOR:** JOSE CLAYSTON MELO PEREIRA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Química, pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. JOSE CLAYSTON MELO PEREIRA (Participação Virtual)  
Departamento de Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Profa. Dra. ROSE MARIA CARLOS (Participação Virtual)  
Departamento de Química / Universidade Federal de São Carlos

Prof. Dr. JOSÉ CARLOS TOLEDO JÚNIOR (Participação Virtual)  
Departamento de Química / Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras - USP - Ribeirão Preto

Araraquara, 19 de julho de 2024

## Dados curriculares

### Identificação:

**Nome:** Maria Isabella Zachí Soares

**Nome em citações bibliográficas:** Soares, M.I.Z

### Endereço profissional

Av. Prof. Francisco Degni, 55 - Jardim Quitandinha, Araraquara - SP, 14800-900

### Formação acadêmica/titulação

| Ano de início e término | Duração em meses | Título ou atividade | Instituição (Depto. /Unidade/Entidade) e orientador/supervisor                                       | Título do trabalho |
|-------------------------|------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 2018-2022               | 60               | Graduação           | Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP (Instituto de Química - Araraquara) | Nada a declarar    |

### Atuação Profissional

- Bolsista de iniciação científica: Complexo de rutênio contendo tiadiazol derivado do cinamaldeído: síntese, caracterização e avaliação de atividade contra câncer. FAPESP, Vigência: 2019-2020. Iniciação científica . (Graduando em Química) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo. (Bolsista).
- Bolsista de iniciação científica: Síntese, caracterização e atividade anticâncer do complexo de nitrosilo de rutênio contendo tiadiazol derivado do cinamaldeído. FAPESP, Vigência: 2021-2022. Iniciação científica (Graduando em Química) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo. (Bolsista).
- Monitora da disciplina Química Geral (2021)
- Membro voluntário no Centro de Ciências de Araraquara na atividade de extensão realizada, vinculada ao projeto: " Flora e fauna do CCA: conscientização ambiental para os cidadãos de Araraquara e região."(2021-2022)
- Membro da comissão de organização do EVEQ (Evento de Educação em Química)

(2021)

- Participação e apresentação de trabalho no XXXII Congresso de iniciação científica da UNESP (2020)
- Participação e apresentação de trabalho no 43º Reunião anual virtual da Sociedade brasileira de Química (2020)
- Membro do Projeto de Extensão Universitária - Inovação e Tecnologia Social - Mulheres camponesas do Assentamento Bela Vista em ação para a compostagem (2022)
- Bolsista do programa de Auxílios Financeiros para Atividades de Apoio na Graduação e na Pós-Graduação – Estágio Edital 17-23

### **Produção bibliográfica**

Coautora do artigo: “KINETIC STUDY OF THE REACTION BETWEEN THE CYCLOPALLADATED COMPLEX  $[PdCl(C^2, N-dmba)(tu)]$  (dmba = N,N-DIMETHYLBENZYLAMINE, tu = THIOUREA) AND L-CYSTEINE”

Coautora da Cartilha “COMPOSTAGEM DOMÉSTICA: MUDANDO A REALIDADE EM NOSSO MEIO”, fruto do projeto de extensão: “Flora e fauna do Centro de Ciências de Araraquar: conscientização ambiental para os cidadãos de Araraquara e região.” Coordenação: Sidineia Barrozo e financiamento da PROEX/UNESP

### **Resumos publicados em anais de congressos**

SOARES, M.I.Z.; PEREIRA, J.C.M. . Complexo de rutênio contendo tiadiazol derivado do cinamaldeído: síntese, caracterização e avaliação de atividade contra câncer.In: 43ª Reunião Anual da SBQ, 2020. Anais da 43ª Reunião Anual Virtual da SBQ.

### **Apresentações de Trabalho**

SOARES, M.I.Z.; PEREIRA, J.C.M. . Complexo de rutênio contendo tiadiazol derivado do cinamaldeído: síntese, caracterização e avaliação de atividade contra câncer.In: 1ª fase do XXXII Congresso de Iniciação Científica da Unesp. Apresentação de painel de forma virtual, no período de 20, 21 e 22/10/2020

SOARES, M.I.Z.; BADARÓ, W.P.D.; NETTO, A.V.G; PEREIRA, J.C.M.; . Kinetic Investigation of the Interaction between  $[PdCl_2(C^2, N-dmba)]_2$  and L-Cysteine XLVII Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química em Águas de Lindoia – SP de 22 a 25 de maio.

**Apresentações premiadas:**

Nada a declarar

**Participação em eventos científicos**

XLVII Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química em Águas de Lindoia – SP de 22 a 25 de maio.

XXIII Reunião Anual Virtual da SBQ, exposição de Pôster de forma virtual, no período de 5 a 16/10/2020

XXXII -Congresso de Iniciação Científica da Unesp no período de 20, 21 e 22/10/2020

### **Dedicatória**

Dedico este trabalho à minha família, pelo amor incondicional, exemplo e apoio incansável. Sou eternamente grata por tudo que vocês representam em minha vida.

Dedico ao meu amado companheiro de vida, pela sua constante admiração, incentivo, carinho e amor que me inspiram todos os dias.

Aos meus avós maternos e paternos, que me serviram de exemplo para buscar o impossível.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, sou imensamente grata à minha família, em especial minha mãe Alexandra Zachi, meu irmão Caíque Zachi e a minha tia favorita Vanessa Zachi, por todo amor, carinho, paciência e por sempre me proporcionarem as melhores condições possíveis, e por sempre acreditarem no meu potencial. Muito obrigada, eu amo muito vocês.

Agradeço também ao meu companheiro de vida, Douglas Scarabello, pelo amor, carinho, apoio incondicional e por ser o meu porto seguro, minha motivação e minha felicidade de todos os dias.

Ao meu irmãozinho querido Enrico Zachi dos Anjos, por ser minha motivação, meu anjo e por ser você. Te amo imensamente, saiba que isso tudo é por você também.

À Dr<sup>a</sup> Beatriz Ambrozini, por essa amizade inesperada que marcou muito minha vida. Obrigada pelas risadas, conselhos, apoio e passeios. Sua presença foi fundamental nos momentos difíceis e nas comemorações dos sucessos.

À química Lara Gracindo, uma amiga querida que sempre esteve ao meu lado com seu suporte, risadas, amor e carinho. Sua amizade sincera e seus gestos de apoio fizeram uma diferença imensa em minha jornada. Obrigada por sempre estar presente, mesmo nos momentos mais desafiadores.

À mestra Emanuela da Conceição, que mostrou ser uma pessoa maravilhosa e amiga, que sempre esteve ao meu lado. Sua presença e apoio constante me deram forças para continuar e superar todos os obstáculos. Manu, você é uma inspiração para mim, e espero que nossa amizade dure para sempre.

Aos meus colegas do grupo de pesquisa Gian, Luiz, Enzo, Júlia, Bruno, Atif e Anam, pelas conversas, colaborações e companheirismo nas horas vagas do laboratório.

Ao meu orientador Prof<sup>o</sup> Dr. José Clayston Melo Pereira, por estender a mão e me aceitar no grupo de pesquisa em 2019. Por sempre me passar desafios, por acreditar no meu potencial e sempre dizer: "Eu sei que você consegue!" Deixo aqui minha eterna gratidão pela orientação nesses seis anos de pesquisa. Seus conselhos acadêmicos e lições de vida foram de grande importância para o meu crescimento pessoal e profissional.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu,  
mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre  
aquilo que todo mundo vê.”

Arthur Schopenhauer

## RESUMO

O uso de metais na medicina, exemplificado pela descoberta da cisplatina, impulsionou extensos estudos na química de coordenação. Complexos metálicos apresentaram potencial biológico ao interagirem com biomoléculas, influenciando processos celulares e bioquímicos. Entre eles, destaca-se o complexo nitrosilpentacianoferrato (nitroprussiato de sódio - NPS), reconhecido por sua aplicação como vasodilatador em cirurgias cardíacas. O NPS apresentou toxicidade devido a dissociação de cianeto na corrente sanguínea que vem sendo mitigada pela administração de tiosulfato. Diante do exposto, nosso estudo teve como objetivo sintetizar e caracterizar novos complexos do tipo *trans*-[Fe<sup>II</sup>(CN)<sub>4</sub>(L)<sub>2</sub>], contendo o ligante nitrosônio explorando suas propriedades estruturais e espectroscópicas. A investigação dos tetracianoferratos se justifica pela busca de agentes vasodilatadores mais seguros e eficazes, livres de cianeto lábil, e pela combinação dos efeitos biológicos do NO com ligantes farmacológicos. As sínteses investigadas revelaram desafios significativos na obtenção do tetracianoferrato desejado, destacando a necessidade de estudos adicionais para otimizar a formação consistente desses complexos biologicamente ativos. Foi possível obter o complexo tetracianoferrato desejado utilizando um método de síntese alternativo. A caracterização detalhada por espectroscopia de massas e análise por RMN confirmou a estrutura e a presença dos ligantes desejados, demonstrando potencial para aplicações futuras como agentes terapêuticos vasodilatadores.

## ABSTRACT

The use of metals in medicine, exemplified by the discovery of cisplatin, has driven extensive studies in coordination chemistry. Metal complexes have shown biological potential by interacting with biomolecules, influencing cellular and biochemical processes. Among them, the nitrosylpentacyanoferrate complex (sodium nitroprusside - SNP) stands out for its application as a vasodilator in cardiac surgeries. SNP has shown toxicity due to cyanide dissociation in the bloodstream, which has been mitigated by the administration of thiosulfate. In view of the above, our study aimed to synthesize and characterize new *trans*-[Fe<sup>II</sup>(CN)<sub>4</sub>(L)<sub>2</sub>] complexes containing the nitrosonium ligand, exploring their structural and spectroscopic properties. The investigation of tetracyanoferrates is justified by the search for safer and more effective vasodilators, free from labile cyanide, and by the combination of the biological effects of NO with pharmacological ligands. The syntheses investigated revealed significant challenges in obtaining the desired tetracyanoferrate, highlighting the need for additional studies to optimize the consistent formation of these biologically active complexes. It was possible to obtain the desired tetracyanoferrate complex using an alternative synthesis method. Detailed characterization by mass spectrometry and NMR analysis confirmed the structure and the presence of the desired ligands, demonstrating potential for future applications as therapeutic vasodilator agents.

## Lista de Figuras

|                                                                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1</b> - Mecanismo de formação e efeitos dos adutos da cisplatina.....                                                                           | 16 |
| <b>Figura 2</b> - Agentes anticancerígenos comerciais à base de platina.....                                                                              | 17 |
| <b>Figura 3</b> -Complexos de Pd(II) para interação não covalente com DNA .....                                                                           | 18 |
| <b>Figura 4</b> - Esquema metalofármaco antituberculose auto-ativador.....                                                                                | 20 |
| <b>Figura 5</b> - Estrutura do Nitroprussiato .....                                                                                                       | 21 |
| <b>Figura 6</b> - Reação de redução do Nitroprussiato .....                                                                                               | 22 |
| <b>Figura 7</b> - Adição oxidativa do intermediário tetracianoferrato .....                                                                               | 23 |
| <b>Figura 8</b> - Mecanismo de liberação do NO no Nitroprussiato de sódio.....                                                                            | 23 |
| <b>Figura 9</b> - Estrutura do complexo do tipo trans-[FeII(CN) <sub>4</sub> (L) <sub>2</sub> ] .....                                                     | 29 |
| <b>Figura 10</b> - Espectro vibracional na região do IV do complexo Fe-Dit e do NPS , realizada com método da pastilha de KBr .....                       | 33 |
| <b>Figura 11</b> - Estrutura de ressonância metal - ligantes dos complexos de ferro .....                                                                 | 35 |
| <b>Figura 12</b> - Espectro vibracional na região do IV do complexo Fe-Zn(Hg) realizada com método da pastilha de KBr .....                               | 37 |
| <b>Figura 13</b> - Espectro vibracional na região do IV do complexo Fe-Zn(Hg) e do NPS , realizada com método da pastilha de KBr.....                     | 38 |
| <b>Figura 14</b> - Espectro de fluorescência de raios-X de dispersão de energia (EDXRF) da amostra do complexo sintetizado para o teor de zinco (Zn)..... | 41 |
| <b>Figura 15</b> -Ressonância magnética de <sup>13</sup> C para o complexo Fe- Zn(Hg), em DMSO-d <sub>6</sub> .....                                       | 42 |
| <b>Figura 16</b> - Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo Fe001 .....                                                                | 43 |
| <b>Figura 17</b> - Modos de coordenação do DMSO.....                                                                                                      | 45 |
| <b>Figura 18</b> - Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo Fe002 .....                                                                | 47 |
| <b>Figura 19</b> - Ressonância magnética de <sup>13</sup> C do complexo Fe002, em dmsO-d <sub>6</sub> .....                                               | 50 |
| <b>Figura 20</b> - Espectro de massas, em modo positivo, para o composto Fe002.....                                                                       | 51 |
| <b>Figura 21</b> - Equilíbrio entre as espécies tetracianoferratos sintetizadas (Fe002) .....                                                             | 52 |
| <b>Figura 22</b> - Voltamograma Cíclico do íon complexo Fe002 em tampão fosfato, pH=5,0. 0,2V. 25°C.....                                                  | 53 |
| <b>Figura 23</b> - Voltamograma Cíclico do íon Nitroprussiato em água destilada. 0,2V. 25°C .....                                                         | 54 |

|                                                                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 24</b> - Voltamograma Cíclico do complexo Fe002 em tampão fosfato, pH=10,0. 0,2V.25°C.....                                                                   | 55 |
| <b>Figura 25</b> – Conversão da espécie $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}^+)_2]$ em $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}_2^-)_2]^{4-}$ em pH=10 .....                   | 56 |
| <b>Figura 26</b> - Conversão da espécie $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}^+)(\text{NO}_2^-)]^{2-}$ em $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}_2^-)_2]^{4-}$ em pH=10 ..... | 56 |
| <b>Figura 27</b> – Molécula de Cisteína.....                                                                                                                           | 56 |
| <b>Figura 28</b> - Voltamograma Cíclico do complexo Fe002 com adição equimolar de Cisteína, em tampão fosfato, pH=10,0. 0,2V. 25°C .....                               | 57 |
| <b>Figura 29</b> - Mecanismo de liberação do NO no tetracianoferrato .....                                                                                             | 58 |
| <b>Figura 30</b> - Ampliação do espectro de Voltamograma Cíclico do complexo Fe002 com adição equimolar de Cisteína, em tampão fosfato, pH=10,0. 0,2V. 25°C.....       | 58 |

### Lista de tabelas

|                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1</b> - Frequências vibracionais dos complexos cianoferratos em $\text{cm}^{-1}$ .....                              | 34 |
| <b>Tabela 2</b> - Frequências vibracionais dos complexos sintetizados junto aos dados da literatura em $\text{cm}^{-1}$ ..... | 39 |
| <b>Tabela 3</b> - Análise elementar de CHN para os possíveis complexos obtidos .....                                          | 40 |
| <b>Tabela 4</b> - Frequências Vibracionais para os complexos de Tetracianoferrato(II), em $\text{cm}^{-1}$ ...                | 49 |
| <b>Tabela 5</b> – Valores de potenciais de meia onda dos cianoferratos .....                                                  | 54 |

## SÚMARIO

|            |                                                                                                                   |           |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>   | <b>INTRODUÇÃO .....</b>                                                                                           | <b>15</b> |
| <b>1.1</b> | <b>Complexos Metálicos na história da Química Inorgânica Medicinal .....</b>                                      | <b>15</b> |
| <b>1.2</b> | <b>Complexos cianoferratos .....</b>                                                                              | <b>20</b> |
| <b>1.3</b> | <b>Moléculas biologicamente ativas .....</b>                                                                      | <b>23</b> |
| <b>1.4</b> | <b>Justificativas.....</b>                                                                                        | <b>25</b> |
| <b>2</b>   | <b>OBJETIVOS .....</b>                                                                                            | <b>26</b> |
| <b>3</b>   | <b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>                                                                                  | <b>27</b> |
| <b>3.1</b> | <b>Análises instrumentais.....</b>                                                                                | <b>27</b> |
| <b>3.2</b> | <b>Sínteses dos complexos do tipo <i>trans</i>-[Fe<sup>II</sup>(CN)<sub>4</sub>(L)<sub>2</sub>] .....</b>         | <b>28</b> |
| <b>3.3</b> | <b>Síntese do complexo a partir do NPS e ditionito de sódio – Método I .....</b>                                  | <b>29</b> |
| <b>3.4</b> | <b>Síntese do complexo a partir do NPS e amálgama de zinco – Método II.....</b>                                   | <b>30</b> |
| <b>3.5</b> | <b>Síntese do complexo a partir do Cloreto de Ferro(II) – Método III.....</b>                                     | <b>30</b> |
| <b>4</b>   | <b>RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>                                                                              | <b>32</b> |
| <b>4.1</b> | <b>Caracterização do composto sintetizado pelo método I – Fe-Dit .....</b>                                        | <b>32</b> |
| <b>4.2</b> | <b>Caracterização do composto sintetizado pelo método II – Fe-Zn(Hg).....</b>                                     | <b>36</b> |
| <b>4.3</b> | <b>Caracterização do complexo <i>trans</i>-[Fe(CN)<sub>4</sub>(DMSO)<sub>2</sub>] sintetizado pelo método III</b> | <b>43</b> |
| <b>4.4</b> | <b>Caracterização do complexo nitrosilado .....</b>                                                               | <b>45</b> |
| <b>5</b>   | <b>CONCLUSÃO.....</b>                                                                                             | <b>59</b> |
|            | <b>REFERÊNCIAS.....</b>                                                                                           | <b>61</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Complexos Metálicos na história da Química Inorgânica Medicinal

O uso de metais no campo medicinal é marcado principalmente pela descoberta da cisplatina, ou cis-diaminodicloroplatina(II), que é utilizada no tratamento do câncer(ZHANG; LIPPARD, 2003). A partir desse importante marco, a química de coordenação tem sido extensivamente estudada, não apenas na área biológica, mas também em processos catalíticos e diagnósticos. De acordo com Anthony *et al.* (2020), a química inorgânica medicinal ganhou destaque quando o uso do fármaco *cis*-[Pt<sup>II</sup>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] foi aprovado em 1989 pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento do câncer testicular, de cabeça e câncer de pescoço (MUGGIA, 2009).

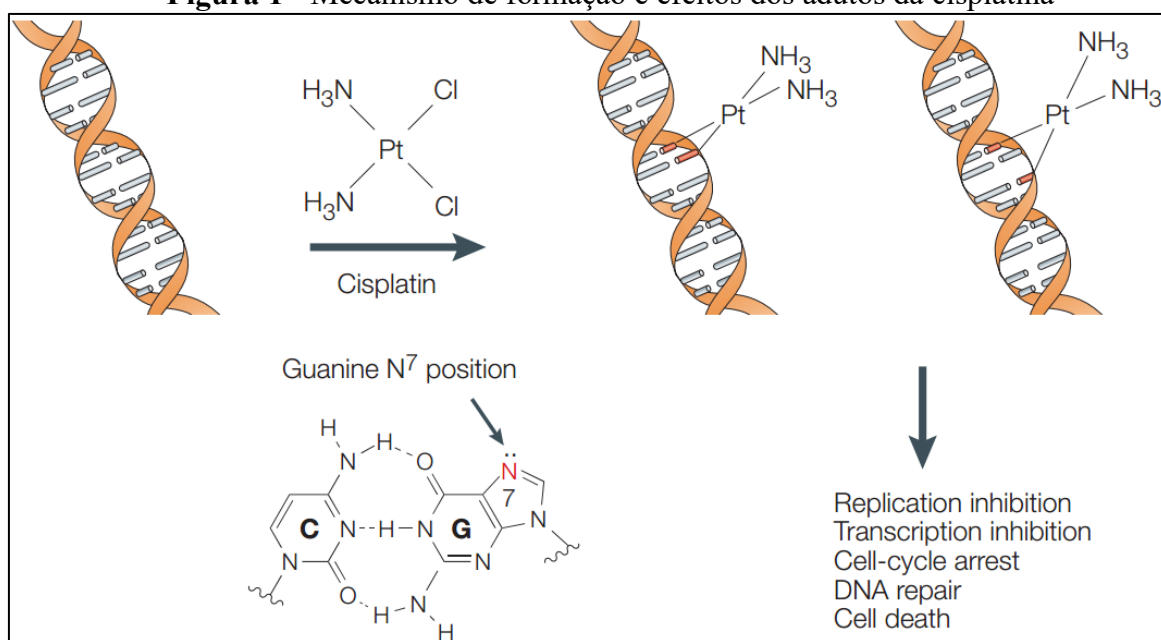
Os complexos metálicos possuem potenciais biológicos à sua capacidade de interagir com biomoléculas, influenciando processos celulares e bioquímicos (LOVEJOY; LIPPARD, 2009). Esses compostos de coordenação podem ser explorados como pró-fármacos, os quais em um determinado ambiente biológico, se transformam em uma droga ativa, capazes de se tornarem um complexo ativo apenas no alvo desejado(LOVEJOY; LIPPARD, 2009)

É sabido que íons metálicos do bloco-d oferecem números e geometrias de coordenação únicos para o design de metalofármacos capazes de ocupar regiões do espaço químico inacessíveis aos compostos orgânicos ou até mesmo suprir alguma deficiência de um fármaco orgânico. Complexos metálicos estruturalmente específicos possuem um limitado número de conformações na etapa farmacodinâmica, sendo sua estrutura tridimensional um fator importante para determinação da força e seletividade das interações entre a proteína e a micromolécula(PROSSER; STOKES; COHEN, 2020). Cabe salientar que parâmetros cinéticos (labilidade e inércia) e termodinâmicos de um complexo podem ser modulados em função do uso pretendido. A escolha apropriada do centro metálico pode ainda conferir as propriedades de radioatividade, magnética, atividade redox e fotoquímica, ampliando assim o panorama de

aplicações desses compostos na descoberta de quimioterápicos para tratamento da Mtb e do tratamento anticâncer.

Um exemplo da interação e atividade de complexos metálicos, como pró-fármacos, é o complexo *cis*-[Pt<sup>II</sup>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], no qual quando está em ambiente citoplasmático tumoral (ambiente com baixas concentrações de cloreto) ele atua formando as espécies ativas *cis*-[PtCl(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)]<sup>+</sup> e *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (WANG; LIPPARD, 2005). Após a formação destas espécies, aquacomplexos catiônicos, haverá a interação entre elas e biomoléculas carregas negativamente, como o DNA (WANG; LIPPARD, 2005). Essa interação entre as espécies ativas e o DNA, formam adutos entre o centro metálico de Pt<sup>II</sup> e as bases nitrogenadas, promovendo torções na estrutura do DNA induzindo a morte celular, como mostra a **Figura 1**.

**Figura 1** - Mecanismo de formação e efeitos dos adutos da cisplatina



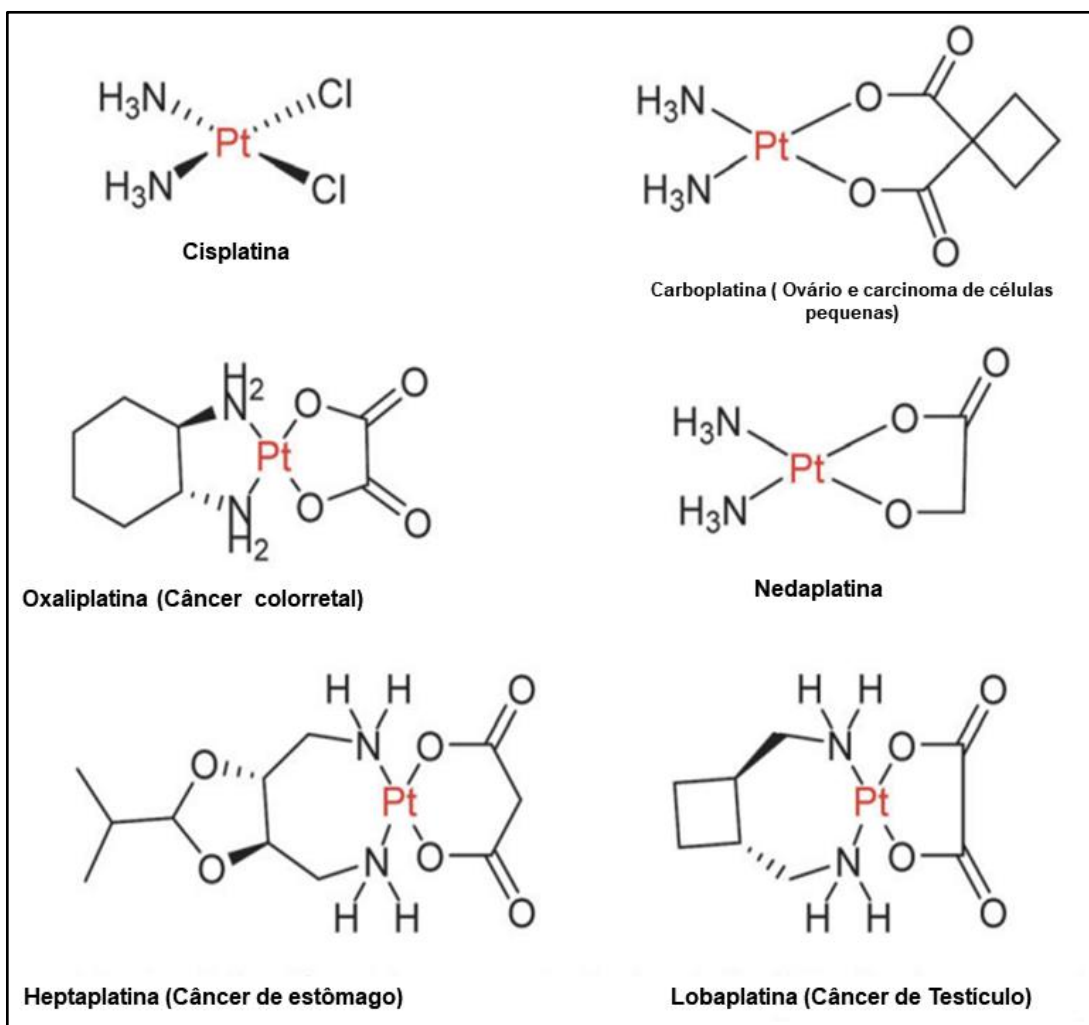
**Fonte:** (WANG; LIPPARD, 2005)

Embora a cisplatina seja vastamente utilizada para o tratamento de câncer, esse composto apresenta efeitos colaterais associados com a sua toxicidade, além da resistência que ele pode apresentar com o seu uso prolongado (BROWNING et al., 2017).

A busca por alternativas de fármacos para o tratamento do câncer se estendeu para a mudança de ligantes presentes em complexos de platina, como ligantes quelatos, assim como a

utilização de novos centros metálicos (KAPDI; FAIRLAMB, 2014). A **Figura 2** mostra alguns tipos de complexos comerciais de platina e suas aplicações.

**Figura 2** - Agentes anticancerígenos comerciais à base de platina



**Fonte:** Adaptado de KAPDI; FAIRLAMB, (2014)

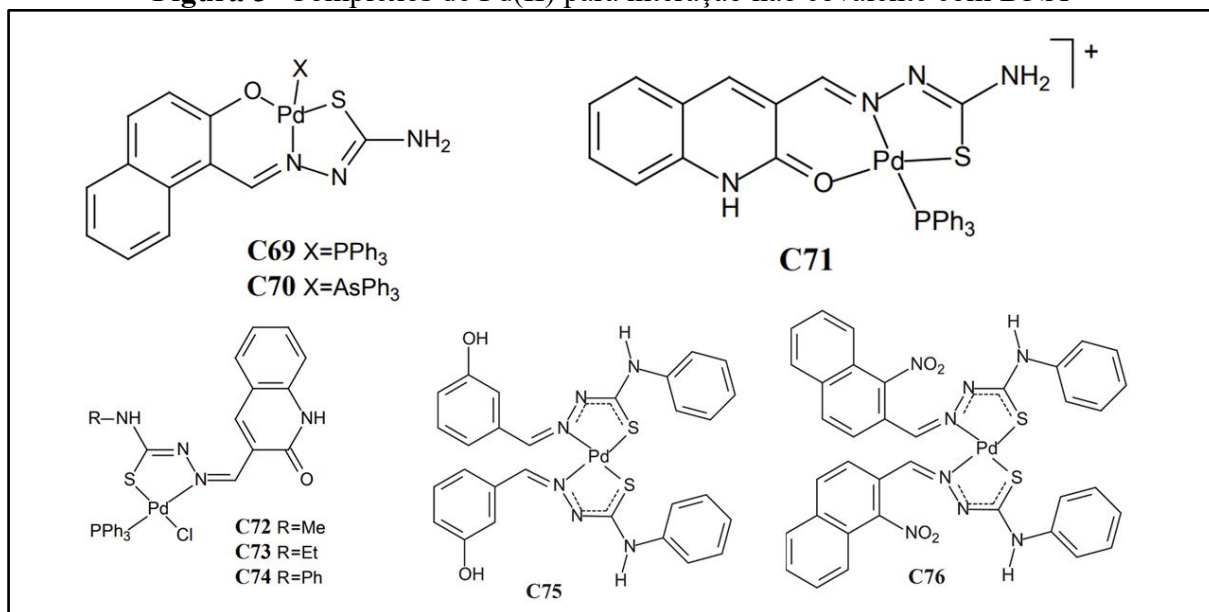
A combinação de metais de transição com moléculas biologicamente ativas tem sido amplamente explorada, demonstrando uma atividade promissora devido à sua capacidade única de se ligar a diferentes alvos biológicos.

Um exemplo de complexos amplamente estudados são os complexos à base de paládio, que são intimamente relacionados aos seus análogos de platina, devido às semelhanças estruturais e à química de coordenação desses dois metais (KAPDI; FAIRLAMB, 2014).

Nos últimos anos, diversos grupos de pesquisa têm se concentrado na aplicação de uma variedade eclética destes complexos de paládio (do tipo PdX<sub>2</sub>L<sub>2</sub>, ciclopaladados e estruturas

relacionadas) como potenciais agentes anticancerígenos (KAPDI; FAIRLAMB, 2014). O trabalho de Fanelli et al., (2016) mostrou que complexos de Pd(II) com tiossemicarbazona, **Figura 3**, possuem atividades citotóxicas que superam as da cisplatina em várias linhas celulares de câncer. Um exemplo, Prabhakaran et al., (2013) sintetizaram complexos (C69 e C70) que interagem com DNA de timo de bezerro (CT-DNA) por intercalação, apresentando maior atividade citotóxica em células de câncer de pulmão (A549) e fígado (HepG2) quando comparados à cisplatina, sendo que o complexo C69 apresentou um IC50 similar ao da cisplatina em células HepG2. Adicionalmente, Ramachandran et al., (2012) relataram complexos de Pd(II) com tiossemicarbazonas substituídas (C71-C74) os quais mostraram potente atividade de varredura de radicais livres e citotoxicidade em várias linhas celulares tumorais, incluindo células de câncer cervical (HeLa), pele (A431), fígado (HepG2) e laringe (Hep-2). Notavelmente, o complexo C71 apresentou uma atividade inibitória aproximadamente três vezes superior à da cisplatina em células HepG2. Além disso, complexos bisquelados de Pd(II) sintetizados por Hernández et al., (2013) (C75 e C76) demonstraram significativa atividade antiproliferativa contra diversas linhas celulares tumorais humanas, com valores de IC50 abaixo de 10  $\mu$ M.

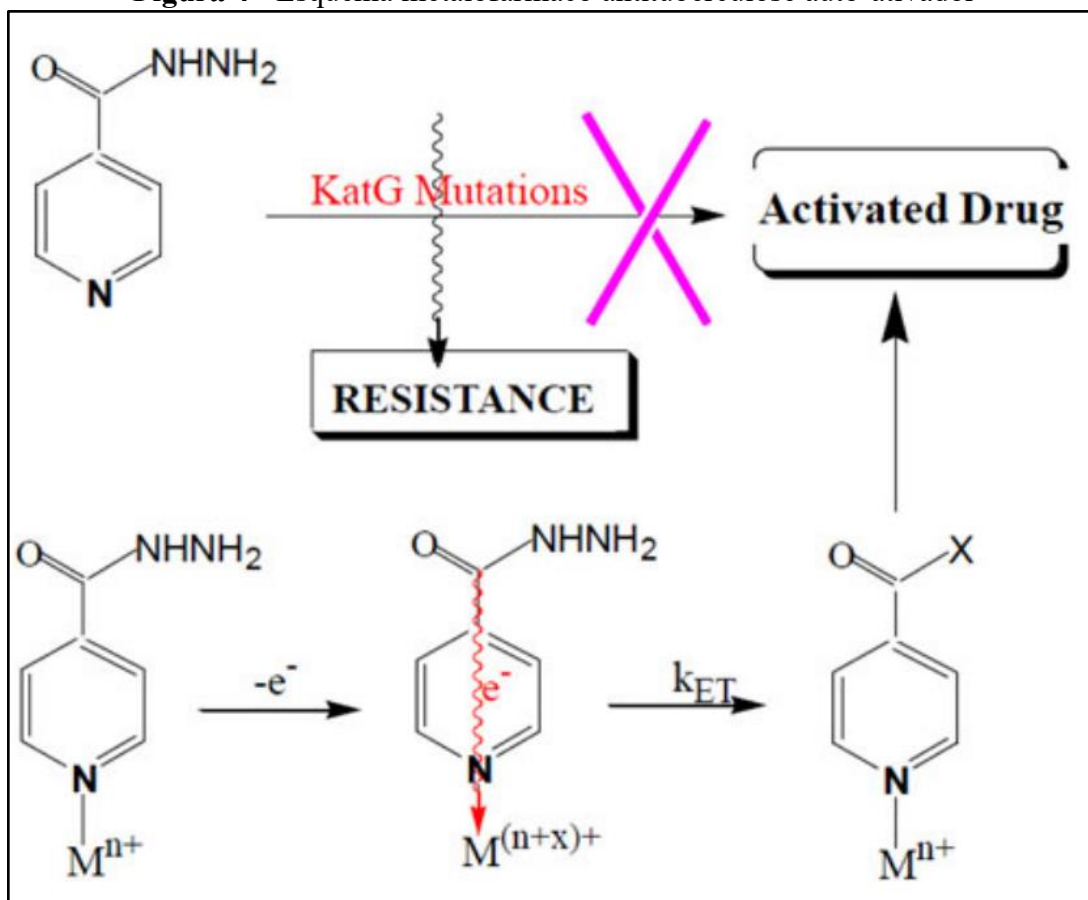
**Figura 3** -Complexos de Pd(II) para interação não covalente com DNA



Fonte: Adaptado de FANELLI et al. (2016)

Outros complexos, com grande importância farmacológica, são os cianoferratos, os quais estudos mostraram possuir atividades antimicrobiana (SOUSA et al., 2012). A isoniazida (INH), uma das principais drogas antituberculose, atua como um pró-fármaco ativada por uma reação de transferência de elétrons catalisada pela enzima catalase-peroxidase (KatG). Este mecanismo resulta em várias espécies reativas de oxigênio e radicais orgânicos reativos que podem atacar eficientemente bactérias *M. tuberculosis*. O mecanismo de atuação da isoniazida é baseado na formação do radical acila isonicotínico, que reage com o NAD(H) para formar o aduto NAD-isoniazida (SOUSA et al., 2014);(SOUSA et al., 2012); (GAZZI et al., 2017). Este aduto atua como um inibidor eficiente da enzima InhA ( $K_d = 0,4 \text{ nM}$ ) diretamente relacionada à biossíntese do ácido micólico, um ácido graxo presente na parede celular de *M. tuberculosis*. Portanto, a isoniazida é um fármaco terapêutico muito eficiente em períodos extensos. Porém, foi observado que 50% dos isolados resistentes à isoniazida apresentam mutações no gene katG. Este gene é uma enzima bifuncional com atividade de catalase e peroxidase de amplo espectro, que atua oxidando vários doadores de elétrons, incluindo o NAD(H), necessário para a ativação do fármaco.

Pesquisadores observaram que a combinação de drogas tradicionais tais como a isoniazida, pirazinamida, etionamida entre outras com o fragmento  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_5]$  resultou em metalodrogas para o combate à tuberculose (SOUSA et al., 2012; SOUSA et al., 2014;GAZZI et al., 2017). O complexo  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_5(\text{INH})]^{2-}$ , **Figura 4**, pode agir como fármaco alternativo anti-tuberculose, uma vez que as reações de óxido-redução do ligante orgânico geralmente necessitam de enzimas metálicas para ocorrer.

**Figura 4** - Esquema metalofármaco antituberculose auto-ativador

**Fonte:** Adaptado de Sousa et al. (2012)

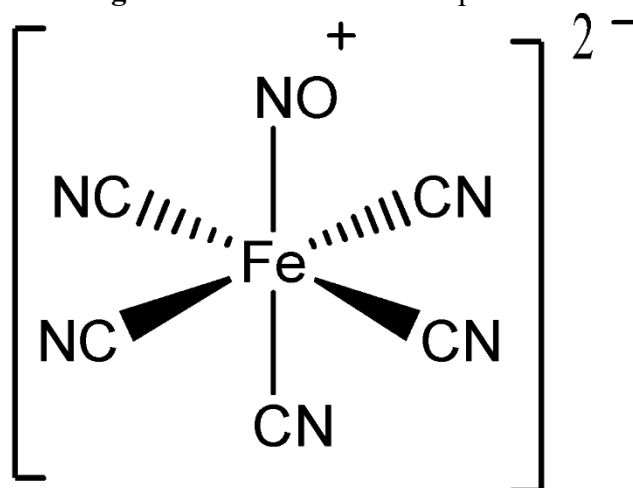
Portanto, as reações de transferência de elétrons intramoleculares promovidas por um complexo metálico coordenado à isoniazida poderiam produzir uma rota alternativa para a oxidação do ligante.

## 1.2 Complexos cianoferratos

Na classe dos complexos nitrosilcianoferratos, o ferro atua como centro de coordenação ligado diretamente aos cianetos e ao ligante nitrosênio ( $\text{NO}^+$ ) (REGUERA; AVILA; REGUERA, 2021) (PEREIRA, 2004). Um exemplo é o complexo nitroprussiato de sódio (NPS, **Figura 5**) vem sendo utilizado na medicina como agente vasodilatador em cirurgias cardíacas desde a década 70 (HOTTINGER et al., 2014)(LAPPAS et al., 1976). Nos anos 90, foi descoberto que o óxido nítrico apresenta esta função biológica e, portanto, o efeito de vasodilatação do nitroprussiato teria relação com a liberação do ligante  $\text{NO}^+$  na corrente sanguínea do paciente.

Foi observado que o NO apresenta efeito trans labilizante neste complexo, o qual dissocia o cianeto axial na corrente sanguínea. A toxicidade deste cianeto é amenizada por meio da administração de tiosulfato em conjunto com o NPS formando, portanto, o tiocianato que é menos tóxico (RIM et al., 2019)

**Figura 5** - Estrutura do Nitroprussiato

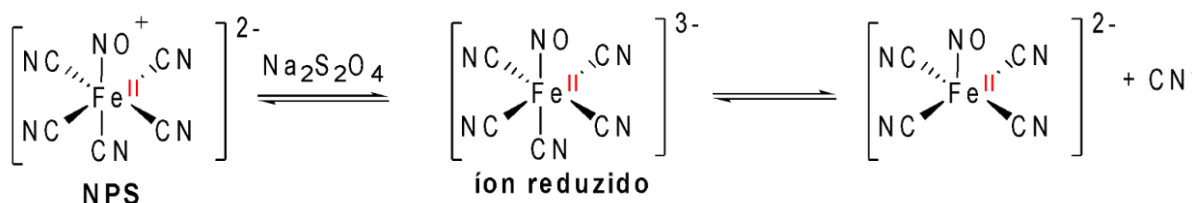


**Fonte:** Elaborado pela autora

O efeito trans-labilizante do NO no complexo  $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{2-}$  ocorre em decorrência da redução do ligante  $\text{NO}^+$ . O grupo de Olabe (RONCAROLI; VAN ELDIK; OLABE, 2005) estudou o mecanismo da decomposição térmica do produto de redução de um elétron do complexo  $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{2-}$ , o qual verificou-se que o produto deste processo trata-se de um equilíbrio dos íons complexos  $[\text{Fe}(\text{CN})_4\text{NO}]^{2-}$  e  $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{3-}$  (**Figura 6**). A espécie  $[\text{Fe}(\text{CN})_4\text{NO}]^{2-}$  é predominante em  $\text{pH} < 8$  e é formada pela rápida liberação do cianeto axial da espécie  $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{3-}$ . Esta espécie, por sua vez, é o principal componente em pHs mais básicos ( $> 9-10$ ). Ambas as espécies supracitadas decaem lentamente por processos de primeira ordem com constantes de velocidade em torno de  $10^{-5} \text{ s}^{-1}$  ( $\text{pH} 6-10$ ) relacionadas à dissociação do NO (RONCAROLI; VAN ELDIK; OLABE, 2005). A decomposição aumenta em  $\text{pH}=4$  em 2 ordens de magnitude favorecendo a liberação de cianetos dos íons  $[\text{Fe}(\text{CN})_4\text{NO}]^{2-}$  e a consequente liberação rápida de NO. Outros possíveis produtos de

decomposição são hexacianoferrato(II), cianeto dissociado e precipitados do tipo Azul da Prússia (RONCAROLI; VAN ELDIK; OLABE, 2005).

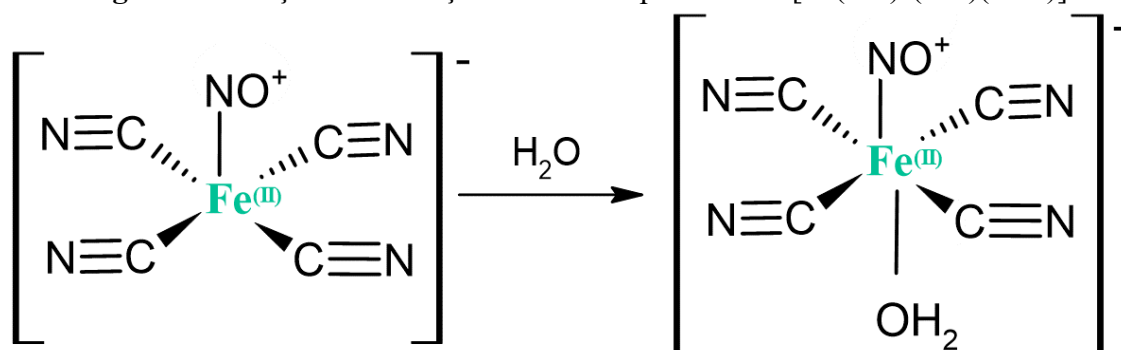
**Figura 6** - Reação de redução do Nitroprussiato



**Fonte:** Elaborado pela autora.

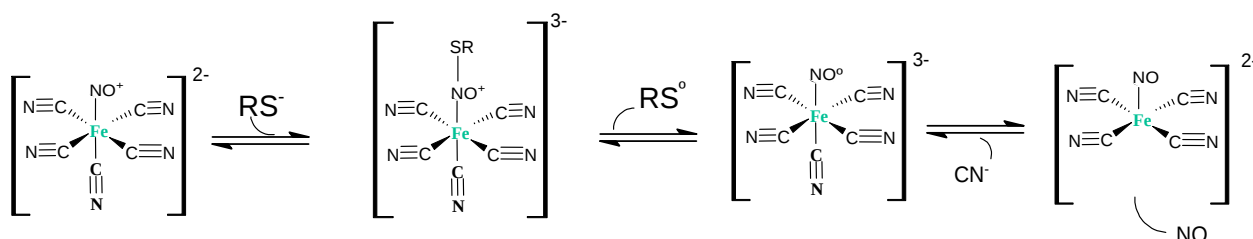
É importante ressaltar que poucos trabalhos reportados na literatura tentaram explorar novas sínteses envolvendo diretamente a substituição ou adição de outros ligantes ao centro metálico do NPS ou de seu íon intermediário  $[\text{Fe}(\text{CN})_4\text{NO}]^{2-}$  para formação de complexos do tipo tetracianoferratos. Apenas um trabalho utilizou a metodologia descrita para a síntese de tricianoferratos com ligantes bidentados (FOI et al., 2015). Alguns poucos trabalhos foram realizados referentes a síntese de tetracianoferratos com rota sintética distinta de nossa proposta (CHIARELLA; MELGAREJO; KOCH, 2006) (DA SILVA et al., 2010).

Do ponto de vista sintético, a via de adição oxidativa a partir do intermediário  $[\text{Fe}(\text{CN})_4\text{NO}]^-$  (**Figura 7**) levando a formação do íon complexo *trans*- $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}^+)(\text{OH}_2)]^-$  torna simples a substituição de um grupo ciano do NPS. Desse modo, explorar novas reações baseadas nesse tipo de reatividade pode resultar em novas estratégias de síntese de derivados do NPS o que facilitará o acesso a novas substâncias com potencial atividade biológica pertencente a essa classe de complexos metálicos.

**Figura 7** - Reação de formação do íon complexo trans-[Fe(CN)<sub>4</sub>(NO)(OH<sub>2</sub>)]<sup>-</sup>

**Fonte:** Elaborado pela autora.

Segundo Bates et al., (1991), o NO<sup>+</sup> presente nos complexos pentacianoferratos pode ser coordenado a um agente redutor biológico, como a cisteína, formando um íon complexo intermediário (**Figura 8**). Diante disso, o óxido nítrico é reduzido a NO pela cisteína e, em seguida, é removido do complexo. Então, o cianeto coordenado na posição trans ao NO é liberado, promovendo a saída do óxido nítrico.

**Figura 8** - Mecanismo de liberação do NO no Nitroprussiato de sódio

**Fonte:** Adaptado de Bates et al., (1991)

A liberação deste cianeto axial do complexo no organismo pode ser prejudicial e tóxica. Logo, um complexo do tipo tetracianoferrato, que não possui tal cianeto, apresenta grande vantagem na utilização pela medicina, como agente vasodilatador. Além disso, a síntese de novos tetracianoferratos podem combinar os efeitos biológicos do óxido nítrico com a ação de um ligante farmacológico, já que este complexo possui dois sítios livres para coordenação.

### 1.3 Moléculas biologicamente ativas

Na química medicinal, várias moléculas desempenham papéis cruciais devido às suas propriedades bioquímicas e terapêuticas únicas. O óxido nítrico, que pode ser produto de processos biológicos, é um radical livre, é comumente atrelado aos seus efeitos poluentes. Na

década de 70, pesquisadores investigaram o papel biológico dessa molécula, como o seu papel na ativação da isoforma citosólica guanilil ciclase (sGC) (KUSCHMAN; PALCZEWSKI; THOMAS, 2021). Ademais, mais tarde foi descoberto que o NO poderia ser sintetizado endogenamente em humanos pelo endotélio vascular, associando-o com a molécula, até então desconhecida denominada como “*endothelium-derived relaxing factor*” (FURCHGOTT; VANHOUTTE’, 1989). Atualmente, essa molécula é atrelada, aos seus efeitos regulatórios no sistema imune e neurotransmissor (KUSCHMAN; PALCZEWSKI; THOMAS, 2021), assim como seu efeito de vasodilatador e o controle contínuo da pressão sanguínea.

O NO pode ser considerado como um importante ligante em complexos metálicos. Isso deve-se ao fato de que nitrosil complexos podem adotar diferentes estados de oxidação e diferentes estados de spin (TRUZZI et al., 2021). Pesquisadores consideram a importância não só do óxido nítrico, como também das suas formas oxidadas ( $N_2O_3$ ,  $NO_2$ ,  $ONOO^-$ ) e suas formas reduzidas, como o HNO (TRUZZI et al., 2021)

O trabalho de Miranda et al., (2021), mostra uma perspectiva diferente sobre essa molécula. Segundo os pesquisadores, essa molécula possui papéis contraditórios, podendo ser tanto pró- quanto antitumorgênica. Os níveis de NO presente e o ambiente tumoral são fatores que favorecem a ação do óxido nítrico, logo tais fatores devem ser considerado ao criar compostos de entrega de NO para o tratamento de tumores, seja de forma isolado ou em conjuntos com outros tratamentos.

Além disto, estudos recentes conduzido por Dent et al., (2021), investigaram as vias de sinalização endógenas do NO e do nitrito. Essas vias envolvem as proteínas heme, as quais são vitais para o sistema cardiovascular. Para isso, esses estudos buscam entender os mecanismos de conversão do  $NO_2^-$  em NO e os papéis de outras espécies reativas de nitrogênio, como  $NO_2$ ,  $N_2O_3$  e S-nitrosotiol, para desenvolver novas estratégias terapêuticas.

#### 1.4 Justificativas

A proposta de sintetizar complexos tetracianoferratos contendo óxido nítrico em seu sítio de coordenação teve como premissa a substituição do nitroprussiato de sódio (NPS) como vasodilatador. O NPS, embora eficaz, apresenta riscos significativos devido à liberação de cianeto na corrente sanguínea, o que exige estratégias de mitigação que complicam o tratamento, como a administração de tiosulfato. A pesquisa visa desenvolver alternativas mais seguras e eficazes ao NPS, eliminando a necessidade de liberação de cianeto e, consequentemente, reduzindo os riscos associados ao seu uso.

Além disso, a investigação de novos complexos que combinam os efeitos biológicos do óxido nítrico com outros ligantes farmacológicos pode resultar em terapias mais eficazes e multifuncionais. Esses novos complexos tetracianoferratos têm o potencial de oferecer múltiplos benefícios biológicos, ampliando as opções de tratamento e melhorando os resultados clínicos para pacientes com condições cardiovasculares e outras doenças. Dessa forma, a pesquisa não só avança o conhecimento científico na área de química de coordenação e química medicinal, como também tem o potencial de transformar práticas médicas, melhorando a segurança e a eficácia dos tratamentos disponíveis.

## 2 OBJETIVOS

- Sintetizar complexos do tipo *trans*-[Fe<sup>II</sup>(CN)<sub>4</sub>(L)<sub>2</sub>] contendo o ligante nitrosônio, em que L= NO<sub>2</sub><sup>-</sup> e NO<sup>+</sup>
- Realizar a caracterização estrutural e espectroscópica detalhada desses complexos para determinar suas propriedades químicas e físicas.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Nesta seção, serão apresentados os materiais utilizados, bem como os reagentes, os métodos experimentais empregados para a síntese, caracterização e análise dos complexos propostos e desenvolvidos como parte deste estudo. Os procedimentos detalhados para a obtenção dos compostos, bem como as técnicas utilizadas para avaliar sua estrutura e propriedades, serão abordados de forma minuciosa. Cada etapa do processo experimental será descrita, desde a preparação dos reagentes até a obtenção dos resultados analíticos.

#### 3.1 Materiais

Os materiais utilizados neste trabalho foram: nitroprussiato de sódio dihidratado ( $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) (Sigma Aldrich,  $\geq 99\%$  de pureza), ditionito de sódio (VETEC, P.A 87% de pureza), cloreto de ferro(II) tetrahidratado (J.T, BAKER,  $\geq 99\%$  de pureza), cianeto de tetrabutilamônio (Aldrich, 94% de pureza), dimetilsulfóxido (Êxodo científica, PA ACS), dimetilsulfóxido- $d_6$  (Aldrich, 99.9 %D, contém 0,3% (v/v) TMS), Álcool etílico (Synth, 99,8% de pureza) e Nitrito de sódio (Êxodo científica, 97% de pureza).

#### 3.2 Análises instrumentais

As técnicas instrumentais empregadas incluíram análise elementar, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear (RMN), espectrometria de massas e voltametria cíclica.

No que se refere à espectroscopia vibracional na região do infravermelho, os espectros vibracionais foram adquiridos utilizando o espectrofotômetro Nicolet IS5 Thermo Scientific. As varreduras foram conduzidas na faixa de  $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ , permitindo uma análise detalhada das características vibracionais dos compostos.

A obtenção dos espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foi realizada nos espectrômetros Bruker, modelo Fourier Avance III 600 HD, localizados no Instituto de Química da UNESP Araraquara. Os espectros de  $^{13}\text{C}$  foram adquiridos, e o solvente  $\text{DMSO-}d_6$  foi

utilizado para dissolver as amostras, servindo como referência para os deslocamentos químicos observados.

Quanto à espectrometria de massas, o espectrômetro de massas Ion Trap LCQ - LC-MSn Fleet™, disponível no Instituto de Química da UNESP Araraquara, foi utilizado para obter os espectros de massas das amostras.

A análise elementar dos elementos carbono, nitrogênio e hidrogênio foi executada com o auxílio do analisador elementar Perkin Elmer 2400 Series II. Este equipamento está situado no laboratório de multiusuários do Instituto de Química da UNESP Araraquara e forneceu proporções quantitativas precisas desses elementos nos complexos estudados.

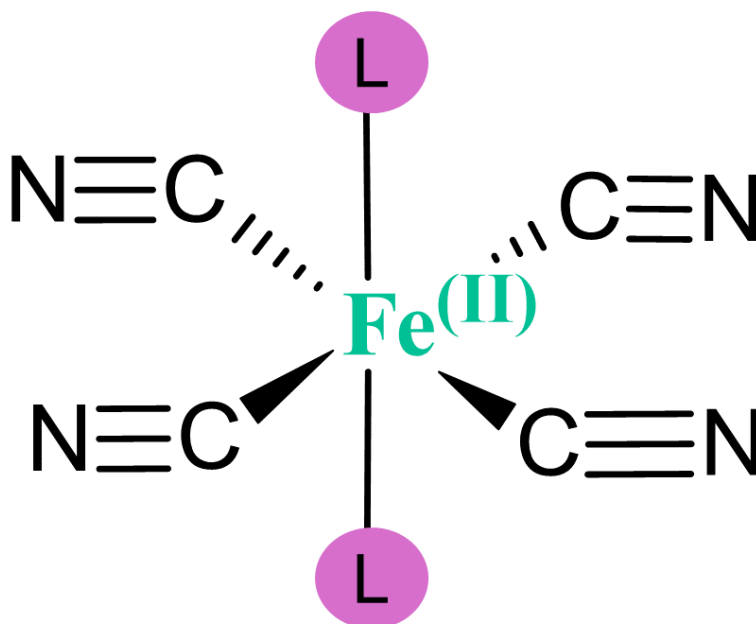
Utilizamos também a espectroscopia de fluorescência de raios-X por dispersão de energia (EDXRF) por meio de um espectrômetro Rigaku NEX QC+

Adicionalmente, a análise de voltametria cíclica foi realizada utilizando o equipamento PalmSens 4, com as seguintes configurações: faixa de potencial de  $\pm 5$  V ou  $\pm 10$  V, EIS/FRA com frequência máxima de 100 kHz ou 1 MHz, módulo opcional de BiPotenciostato para um segundo eletrodo de trabalho (WE) e compensação de  $iR$ . Os eletrodos utilizados foram o eletrodo de trabalho de carbono vítreo, o eletrodo contra de platina e o eletrodo de referência de cloreto de prata. A velocidade de varredura aplicada foi de 0,02 V/s.

### 3.3 Sínteses dos complexos do tipo *trans*-[Fe<sup>II</sup>(CN)<sub>4</sub>(L)<sub>2</sub>]

Como parte dos objetivos deste trabalho, visamos sintetizar complexos de ferro(II) com o intuito de ampliar e melhorar as rotas sintéticas disponíveis para esses compostos. Além disso, a coordenação do grupo ciano na esfera desse complexo é baseada, na literatura, em complexos de Fe<sup>3+</sup> com cinco ligantes cianetos. A síntese do complexo do tipo *trans*-[Fe(CN)<sub>4</sub>(L)<sub>2</sub>], **Figura 9**, foi objeto de estudo a partir da análise de artigos científicos que abordavam os tetracianoferratos, apesar da escassez de trabalhos na literatura referentes a esses compostos. Os ligantes L almejados neste contexto seriam o ligante nitrosonio e seus derivados, especificamente o nitrito (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) e o NO<sup>+</sup>.

**Figura 9** - Estrutura do complexo do tipo trans-[Fe<sup>II</sup>(CN)<sub>4</sub>(L)<sub>2</sub>]



**Fonte:** Elaborado pela autora

Para a síntese do complexo de tetracianoferrato, foram exploradas e desenvolvidas três rotas sintéticas distintas. Cada uma dessas rotas foi projetada com o objetivo de otimizar o rendimento, a pureza e a eficiência do processo de síntese. A seguir, são apresentadas as descrições detalhadas de cada uma dessas rotas, incluindo os reagentes utilizados, os procedimentos experimentais, as condições de reação, os métodos de purificação e os resultados obtidos.

### 3.4 Síntese do complexo a partir do NPS e ditionito de sódio – Método I

O complexo Na<sub>2</sub>[Fe(CN)<sub>5</sub>(NO<sup>+</sup>)] - NPS, com uma quantidade de 1 mmol (298 mg), foi solubilizado em 40 mL de água. Posteriormente, à solução contendo o mencionado complexo, foram introduzidos 2 mmol de ditionito de sódio, com a manutenção de um pH aproximado de 3. A mistura resultante foi mantida sob agitação constante, e simultaneamente, houve a adição controlada de óxido nítrico gasoso, para a coordenação subsequente do ligante nitrosênio, sob condições de temperatura ambiente, durante um período de 30 minutos. Após esta etapa, para promover a precipitação, foram adicionados 30 mL de etanol à solução, que foi então refrigerada por um intervalo de 24 horas. O precipitado formado foi submetido à coleta por

meio de centrifugação, utilizando um tubo falcon, e subsequente armazenamento em um ambiente de dessecador.

### 3.5 Síntese do complexo a partir do NPS e amálgama de zinco – Método II

O complexo  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO}^+)]$ , com uma quantidade de 1 mmol (298 mg), foi solubilizado em 40 mL de água. Posteriormente, à solução contendo o mencionado complexo, foram introduzidos 2 mmol de amálgama de zinco, com a manutenção de um pH aproximado de 3. A mistura resultante foi mantida sob agitação constante, e simultaneamente, houve a adição controlada de óxido nítrico gasoso, sob condições de temperatura ambiente, durante um período de 30 minutos. Após esta etapa, para promover a precipitação, foram adicionados 30 mL de etanol à solução, que foi então refrigerada por um intervalo de 24 horas. O precipitado formado foi submetido à coleta por meio de centrifugação, utilizando um tubo falcon, e subsequente armazenamento em um ambiente de dessecador.

### 3.6 Síntese do complexo a partir do Cloreto de Ferro(II) – Método III

Seguindo a rota sintética elucidado por CHIARELLA (2006), em que compostos similares como o *trans*- $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{DMSO})_2]$  demonstraram ser materiais promissores para a substituição de ligantes, resultando em complexos do tipo  $[\text{Fe}^{\text{II,III}}(\text{CN})_4(\text{L})_2]^n$ , L representa um ligante monodentado. De acordo com (JIANG; ACUNZO; KOCH, 2001), o complexo similar *trans*- $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{CO})_2]^{2-}$  pode ser gerado a partir da adição de quatro equivalentes de NaCN a uma solução aquosa de  $\text{FeCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , sob uma atmosfera de CO. Portanto, ajustamos as condições e os reagentes para a síntese do complexo proposto neste estudo. Nessa abordagem, a obtenção dos tetracianoferratos se concretizou por meio da interação entre íons ferro(II) e íons cianeto, empregando-se um sal de ferro(II), como o  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , em conjunto com um sal cianeto, no caso o Cianeto de Tetrabutilamonio, em uma solução de DMSO (Dimetilsulfóxido), para a obtenção do complexo precursor  $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{DMSO})_2]$ .

Diante disso, para a substituição dos dois ligantes trans DMSO, adicionamos à solução, contendo o complexo *trans*- $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{DMSO})_2]$ , o sal  $\text{NaNO}_2$  para a coordenação do  $\text{NO}_2^-$  na

esfera do complexo. Portanto, ajustamos as condições e os reagentes para a síntese do complexo proposto neste estudo.

Nessa abordagem, a obtenção dos tetracianoferratos se concretizou por meio da interação entre íons ferro(II) e íons cianeto, empregando-se um sal de ferro(II), como o  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , em conjunto com um sal cianeto, no caso o Cianeto de Tetrabutylamonio, em uma solução de DMSO (Dimetilsulfóxido), para a obtenção do complexo precursor *trans*- $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{DMSO})_2]$ . Diante disso, para a substituição dos dois ligantes *trans* DMSO, adicionamos à solução, contendo o complexo *trans*- $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{DMSO})_2]$ , o sal  $\text{NaNO}_2$  para a coordenação do  $\text{NO}_2^-$  na esfera do complexo. É crucial enfatizar que a reação foi realizada em uma atmosfera controlada inerte devido à sensibilidade do  $\text{Fe}^{\text{II}}$  à oxidação para  $\text{Fe}^{\text{III}}$ . Com o objetivo de formar o complexo *trans*- $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}_2^-)_2]^{4-}$ . Após esta etapa, para promover a precipitação, foram adicionados 30 mL de etanol à solução, que foi então refrigerada por um intervalo de 24 horas. O precipitado formado foi submetido à coleta por meio de centrifugação, utilizando um tubo falcon, e subsequente armazenamento em um ambiente de dessecador.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta seção, serão abordados os resultados das análises experimentais e as discussões correspondentes que envolvem a síntese e caracterização dos complexos tetracianoferratos. A análise detalhada dos dados espectroscópicos, bem como as implicações teóricas pertinentes, será apresentada para elucidar a possível formação dos complexos alvo. Além disso, serão exploradas as adaptações realizadas nas sínteses com o objetivo de obter os complexos desejados. A discussão abordará as estratégias empregadas para a manipulação das reações, visando direcionar a formação dos complexos com base nas características específicas dos ligantes e nas condições experimentais.

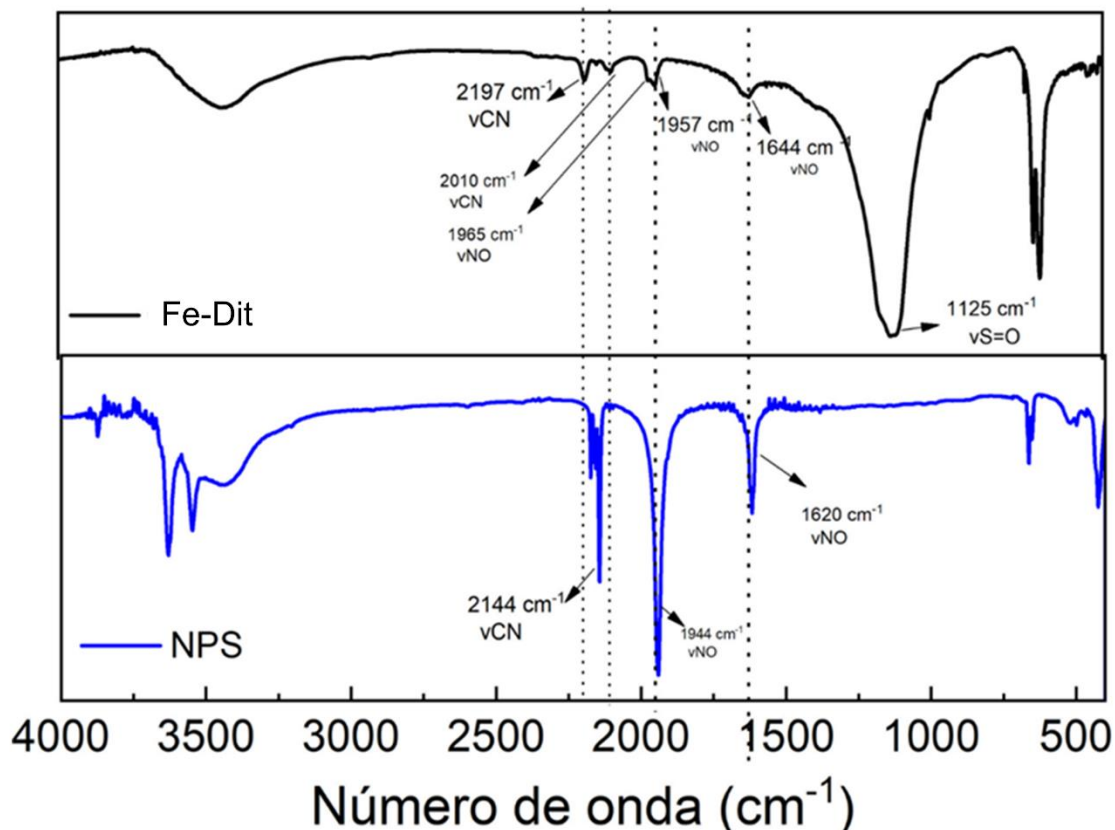
### 4.1 Caracterização do composto sintetizado pelo método I

A análise inicial de caracterização do complexo precursor, sintetizado a partir do ditionito de sódio, foi conduzida por meio da espectroscopia vibracional na região do infravermelho. Ao comparar os resultados espectrais com os do NPS, nosso objetivo foi verificar se a formação do tetracianoferrato ocorreu. Iremos denominar o produto desta reação como **Fe-Dit**.

A escolha do nitroprussiato como um padrão de comparação baseou-se nas contribuições de TOMA (1989), cujo trabalho explorou detalhadamente os pentacianoferratos, incluindo o próprio NPS, empregado como precursor nesta síntese. Por meio dessa abordagem, buscamos estabelecer uma correlação direta entre o espectro do complexo precursor Nitroprussiato de sódio (NPS) e as análises realizadas por TOMA (1989).

O autor ressalta que, no contexto do NPS, um proeminente pico relacionado ao CN axial se manifesta em torno de  $2175\text{ cm}^{-1}$  no espectro vibracional na região do infravermelho. Esta característica é de fato observada no espectro do NPS (**Figura 10**), onde se localiza em torno de  $2176\text{ cm}^{-1}$ , quanto no complexo (Fe-Dit) sintetizado. Neste último, um pico discreto, porém de intensidade reduzida, também é evidente em torno de  $2197\text{ cm}^{-1}$ .

**Figura 10** - Espectro vibracional na região do IV do complexo Fe-Dit e do NPS, realizada com método da pastilha de KBr



Fonte: Elaborado pela autora

Além disso, o autor salienta a identificação de outros seis picos correspondentes aos estiramentos dos grupos CN equatoriais no espectro do NPS: um ombro nas proximidades de  $2162\text{ cm}^{-1}$  e  $2128\text{ cm}^{-1}$ ; picos de notável intensidade em torno de  $2159\text{ cm}^{-1}$  e  $2144\text{ cm}^{-1}$ ; e, por fim, picos de baixa intensidade aproximadamente em  $2010\text{ cm}^{-1}$ .

Notavelmente, no espectro do complexo Fe-Dit, observamos a presença dos seguintes picos característicos dos grupos CN equatoriais: um ombro em  $2155\text{ cm}^{-1}$ , um estiramento fraco em  $2143\text{ cm}^{-1}$ , outro ombro em  $2110\text{ cm}^{-1}$ , um estiramento de intensidade média em  $2093\text{ cm}^{-1}$ , uma inflexão em  $1965\text{ cm}^{-1}$  e um estiramento de intensidade média em  $1941\text{ cm}^{-1}$ . É importante ressaltar que a banda em torno de  $1940\text{ cm}^{-1}$  é atribuída ao grupo NO.

Por outro lado, as bandas de deformação relacionadas à ligação Fe-CN, que tipicamente ocorrem em torno de  $570\text{ cm}^{-1}$ , mostram-se pouco sensíveis às influências da coordenação.

Consequentemente, muitas vezes exibem contornos pouco definidos na maioria das situações (TOMA, 1989).

**Tabela 1** - Frequências vibracionais dos complexos cianoferratos em  $\text{cm}^{-1}$

| Complexo | $\gamma\text{CN}_{\text{ax}}$ | $\gamma\text{CN}_{\text{eq}}$                                                                      | $\gamma\text{NO}$              | $\delta\text{Fe-CN}$ | $\gamma\text{Fe-C}$          | $\gamma\text{S=O}$ |
|----------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------|------------------------------|--------------------|
| NPS      | 2175 <i>F</i>                 | 2162 <i>o</i><br>2128 <i>o</i><br>2159 <i>m</i><br>2144 <i>m</i><br>2010 <i>f</i><br>2100 <i>f</i> | 1944 <i>F</i>                  | 662 <i>f</i>         | 470 <i>f</i><br>417 <i>F</i> | -                  |
| Fe-Dit   | 2197 <i>F</i>                 | 2155 <i>o</i><br>2143 <i>f</i><br>2110 <i>o</i><br>2093 <i>m</i>                                   | 1941 <i>m</i><br>1965 <i>o</i> | 610 <i>F</i>         | 447 <i>f</i>                 | 1125 <i>F</i>      |

**Legenda** - F: forte, f: fraco, O: ombro, m: médio

**Fonte:** Elaborado pela autora

Apesar da proximidade dos valores de estiramento dos grupos cianeto equatoriais em ambos os complexos, é essencial ressaltar que as frequências de estiramento CN demonstram variações de acordo com a natureza do sexto ligante coordenado ao complexo.

A amplificação da capacidade  $\pi$ -receptora dos ligantes induz um deslocamento da frequência de estiramento CN em direção a valores mais elevados, intensificando a força da ligação (TOMA, 1989). Nesse contexto, ligantes atuantes como doadores- $\sigma$  não podem competir de forma efetiva com os cianetos em termos de retrodoação com o íon metálico, culminando no favorecimento da Estrutura I (TOMA, 1989) (**Figura 11**). Em contraste, ligantes com propriedades de receptores- $\pi$  atuam contrariamente, diminuindo a retrodoação para os grupos cianeto, favorecendo a adoção da Estrutura II (TOMA, 1989).

Por meio desse processo de retrodoação, a população dos estados antiligantes dos grupos cianeto aumenta, resultando na redução da ordem de ligação e, conseqüentemente, na diminuição das frequências de estiramento CN (TOMA, 1989). Dessa forma, o aumento na frequência do complexo sintetizado(Fe-Dit), em comparação com o NPS, particularmente ao abordar as deformações pertinentes à ligação Fe-CN, pode ser interpretado como um indício da coordenação de ligantes com características  $\pi$ -receptoras, tal como o nitrosênio ( $\text{NO}^+$ ). Tal observação se evidencia não somente pela elevação na frequência de estiramento, como também pelo alargamento da banda possivelmente associada à ligação Fe-CN, situada aproximadamente em  $610\text{ cm}^{-1}$ . Esses resultados sugerem a influência dos ligantes  $\pi$ -receptores na interação molecular do sistema em estudo.

**Figura 11** - Estrutura de ressonância metal - ligantes dos complexos de ferro



**Fonte:** Adaptado de TOMA, H.E (1989)

A persistência do estiramento associado ao grupo CN axial em torno de  $2197\text{ cm}^{-1}$  é particularmente notável. Enquanto os demais picos indicam uma possível similaridade estrutural entre o complexo Fe-Dit e o NPS, essa característica distinta instiga questionamentos sobre a formação conclusiva do complexo precursor. Apesar dos indicativos presentes nos estiramentos, a possibilidade de que o complexo obtido tenha se formado não pode ser descartada inteiramente, mas a incerteza permanece devido ao estiramento mencionado. Sugerimos que a formação do complexo proposto pode ter sido insuficiente para o isolar em uma síntese. Além disso, o produto sintetizado poderia ser o complexo nitroprussiato com contra-íon de Ferro(III), o que poderia levar os picos de estiramento CN à valores elevados de número de onda. Outra característica seria a diminuição da solubilidade do complexo NPS em água que foi confirmada nos testes preliminares deste trabalho.

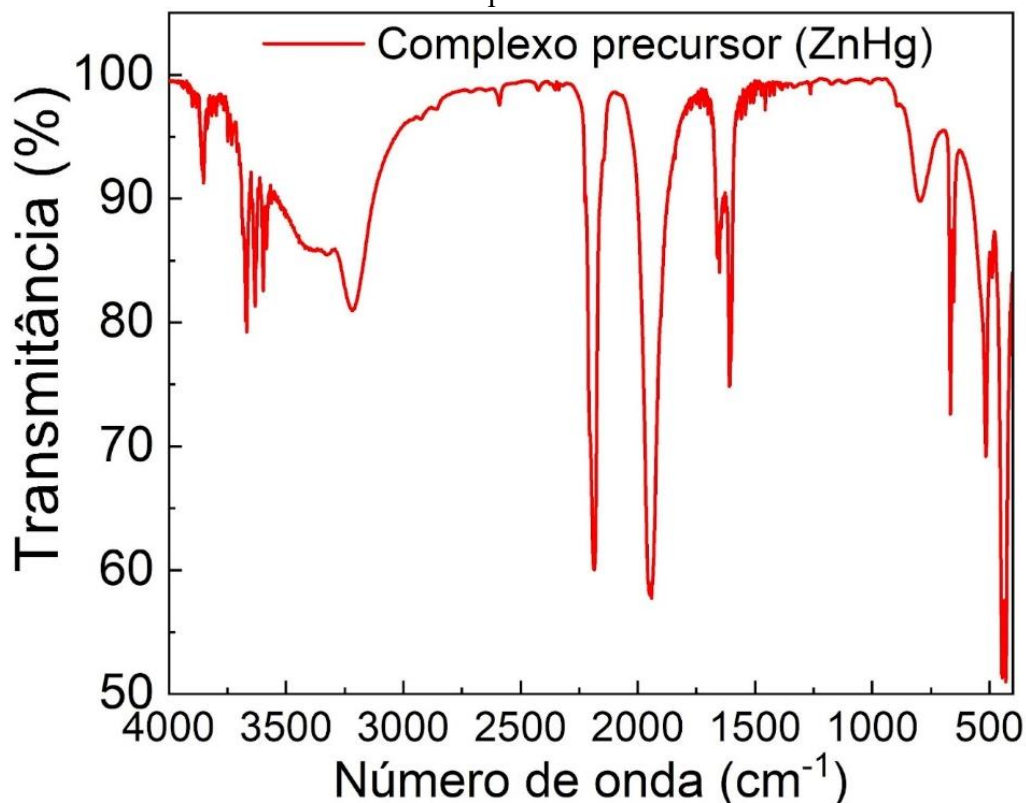
Portanto, ao avaliar os resultados da síntese do complexo, ficou evidente a necessidade de substituir o agente redutor originalmente empregado. Além disso, o pico bem intenso em torno de  $1200\text{ cm}^{-1}$  mostra impureza que provavelmente relacionada a oxidação do ditionito de sódio.

#### **4.2 Caracterização do composto sintetizado pelo método II – Fe-Zn(Hg)**

O mesmo complexo obtido por esta síntese, utilizando a amálgama de zinco, revelou resultados análogos àqueles observados no complexo previamente sintetizado empregando o ditionito de sódio. Tal complexo será mencionado como Fe-Zn(Hg).

O espectro de IV do complexo Fe-Zn(Hg), **Figura 12**, apresenta bandas características que podem ser associadas às propriedades vibracionais específicas do complexo NPS. A banda em torno de  $2190\text{ cm}^{-1}$  é sugestiva da vibração  $\nu(\text{C}=\text{N})$ , que é uma característica distintiva da ligação cianeto (CN) presente no complexo  $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]^{2-}$ . Os complexos com ligantes cianetos podem ser prontamente identificados devido à presença de um pico de absorção distintivo,  $\nu(\text{CN})$ , na faixa de  $2200\text{ a }2000\text{ cm}^{-1}$  (NAKAMOTO, 2009).

**Figura 12** - Espectro vibracional na região do IV do complexo Fe-Zn(Hg) realizada com método da pastilha de KBr

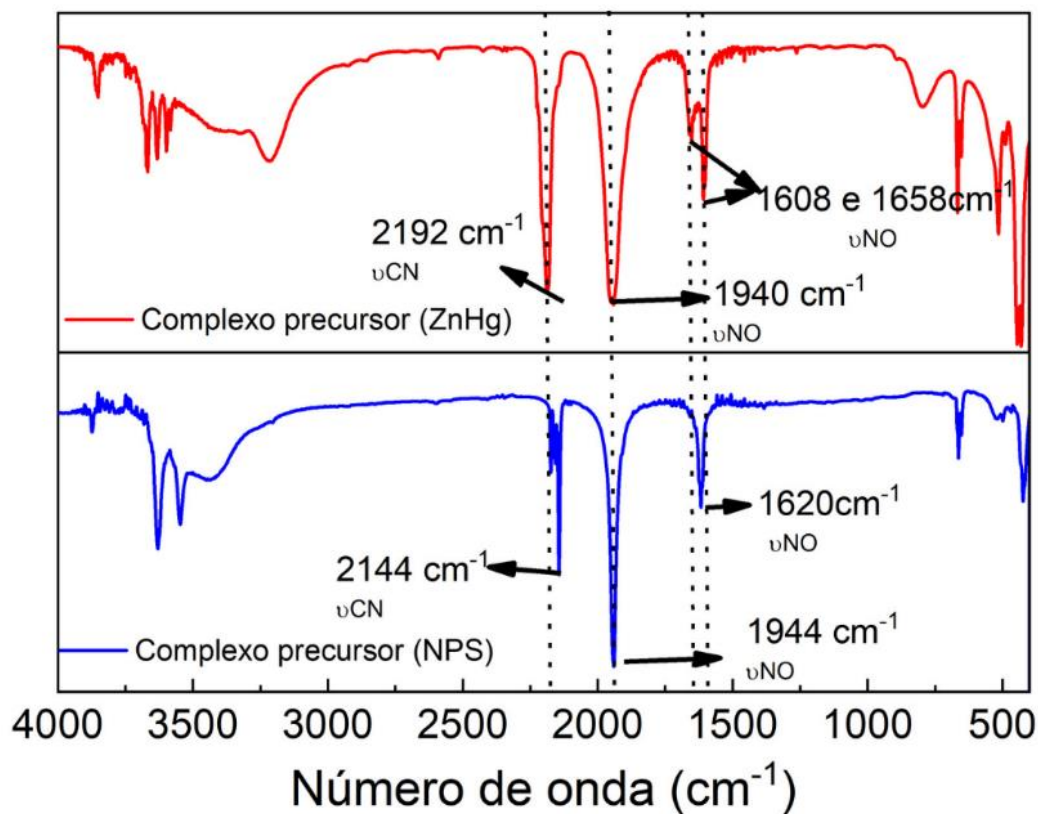


**Fonte:** Elaborado pela autora

Da mesma forma, a banda em aproximadamente  $1940\text{ cm}^{-1}$  pode ser atribuída ao estiramento da ligação NO (nitrosila) presente no complexo  $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]^{2-}$ . Já a banda em torno de  $2192\text{ cm}^{-1}$  pode ser correlacionada àquela que é atribuída ao estiramento do grupo CN equatorial no nitroprussiato de sódio  $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]^{2-}$ , cuja frequência é cerca de  $2144\text{ cm}^{-1}$ . Nesse contexto, observamos um deslocamento dessa banda para valores maiores de número de onda, indicando uma maior energia vibracional. Essa observação pode ser atribuída tanto à possibilidade de variação do contra-íon ou a presença do complexo proposto  $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}^+)_2]$ .

A partir desta síntese que envolveu a amálgama de zinco, surgiu a hipótese de que, mediante a comparação com os dados de IV do nitroprussiato de sódio, poderíamos ter apenas substituído o contra-íon do complexo, passando do sódio para o zinco. Com base nessa hipótese, realizamos uma busca na literatura para determinar se o complexo  $\text{Zn}[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO}^+)]$  havia sido relatado anteriormente.

**Figura 13** - Espectro vibracional na região do IV do complexo Fe-Zn(Hg) e do NPS , realizada com método da pastilha de KBr



**Fonte:** Elaborado pela autora

DJEBLI et al., (2020) conduziram estudos prévios relacionados a complexos análogos, abrangendo diversas aplicações. Por meio dessa investigação, pudemos examinar pistas indicativas da existência do complexo em nossa amostra. Conforme evidenciado nas **Figura 12** e **Figura 13**, e detalhado na **Tabela 2**, os picos em torno de  $1944 \text{ cm}^{-1}$  presentes no espectro do complexo que sintetizamos correspondem à vibração NO, de forma semelhante ao que foi documentado no Nitroprussiato de Zinco.

Por outro lado, o pico em torno de  $2192 \text{ cm}^{-1}$  está associado à vibração CN; entretanto, notamos que esse pico sofreu um deslocamento (de  $2183$  para  $2192$ ) para valores de número de onda mais elevados em comparação ao complexo de Nitroprussiato de Sódio (NPS). Esse deslocamento confirma a nossa hipótese de substituição do contra-íon. Vale destacar que o complexo de Nitroprussiato de Zinco previamente descrito na literatura também apresenta um

estiramento atribuído ao ligante CN em torno de  $2193\text{ cm}^{-1}$ , corroborando com os resultados obtidos no nosso complexo sintetizado.

Adicionalmente, notamos a presença de um ombro em torno de  $1662\text{ cm}^{-1}$  referente a deformação Fe-NO, o que corrobora com os resultados relatados por DJEBLI *et al.* Esse achado está em consonância com os resultados previamente comunicados por Djebeli *et al.* (2020), os quais indicaram comportamentos semelhantes, incluindo a observação de um ombro em torno de  $1653\text{ cm}^{-1}$  em seus estudos.

**Tabela 2** - Frequências vibracionais dos complexos sintetizados junto aos dados da literatura em  $\text{cm}^{-1}$

| Complexo                                                      | $\nu\text{CN}_{\text{ax}}$ | $\nu\text{CN}_{\text{eq}}$                        | $\nu\text{NO}$ | $\delta\text{Fe-CN}$ | $\nu\text{Fe-C}$ |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------|----------------|----------------------|------------------|
| NPS                                                           | 2175F                      | 2162o<br>2128o<br>2159m<br>2144m<br>2010<br>2100f | 1944F          | 662f                 | 470f<br>417F     |
| Fe-Dit                                                        | 2177F                      | 2155o<br>2143f<br>2110o<br>2093m<br>1965o         | 1941m          | 612F                 | 447f             |
| Fe- Zn(Hg)                                                    | 2192F                      |                                                   | 1940           | 665m                 | 428              |
| Djebli <i>et al.</i> (2020) -<br>Zn[Fe(CN) <sub>5</sub> (NO)] | 2193                       | 2200                                              | 1952           | 658                  | 447              |

**Legenda** - F: forte, f: fraco, O: ombro, m: médio

**Fonte:** Elaborado pela autora

Para aprimorar a caracterização do composto sintetizado, conduziu-se uma análise elementar abrangendo os elementos carbono, hidrogênio e nitrogênio. A realização dessa análise revelou-se crucial, dado o potencial de variações nas proporções desses átomos em diferentes estruturas do composto. Conforme evidenciado pelos resultados apresentados na **Tabela 3**, observamos uma certa concordância entre os dados, uma vez que eles sustentam a hipótese do complexo com o contra-íon zinco. Essa suposição foi evidenciada pela proximidade das porcentagens encontradas com os dados experimentais anteriores, corroborando, assim, as informações previamente obtidas por meio da análise de espectroscopia no infravermelho.

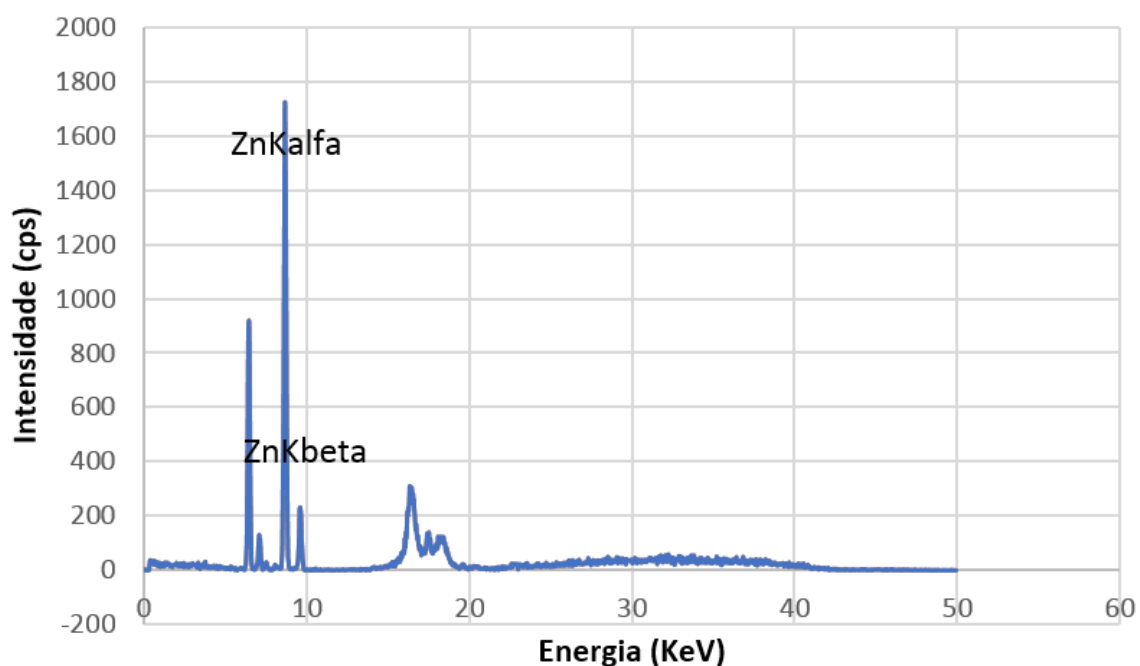
**Tabela 3** - Análise elementar de CHN para os possíveis complexos obtidos

| Estruturas                                                                 | Massa molar | %Carbono  |              | %Hidrogênio |              | %Nitrogênio |              |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
|                                                                            |             | Calculado | Experimental | Calculado   | Experimental | Calculado   | Experimental |
| $\text{Zn}[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | 321,34      | 14,95     | 19,02        | 1,24        | 0,82         | 26,15       | 31,38        |
| $\text{Zn}[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO})_2]$                           | 285,32      | 16,84     |              | 0           |              | 29,46       |              |
| $\text{Zn}[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot \text{H}_2\text{O}$      | 299,34      | 20,06     |              | 0,67        |              | 28,08       |              |

**Fonte:** Elaborado pela autora

Para complementação sobre a possível substituição do contra-íon utilizamos a técnica de espectroscopia de fluorescência de raios-X por dispersão de energia (EDXRF) utilizando um espectrômetro Rigaku NEX QC+. O complexo sintetizado, em estado sólido, foi preparado em cubetas de polipropileno cobertas com películas de Mylar®. O espectrômetro, equipado com um tubo de raios-X de alvo de prata e janela de detector de berílio, permitiu a análise precisa das energias de fluorescência dos elementos presentes nas amostras. Os dados obtidos foram processados para identificar e quantificar os compostos, contribuindo para a compreensão da composição química do complexo sintetizado neste estudo (**Figura 14**).

**Figura 14** - Espectro de fluorescência de raios-X de dispersão de energia (EDXRF) da amostra do complexo sintetizado para o teor de zinco (Zn).



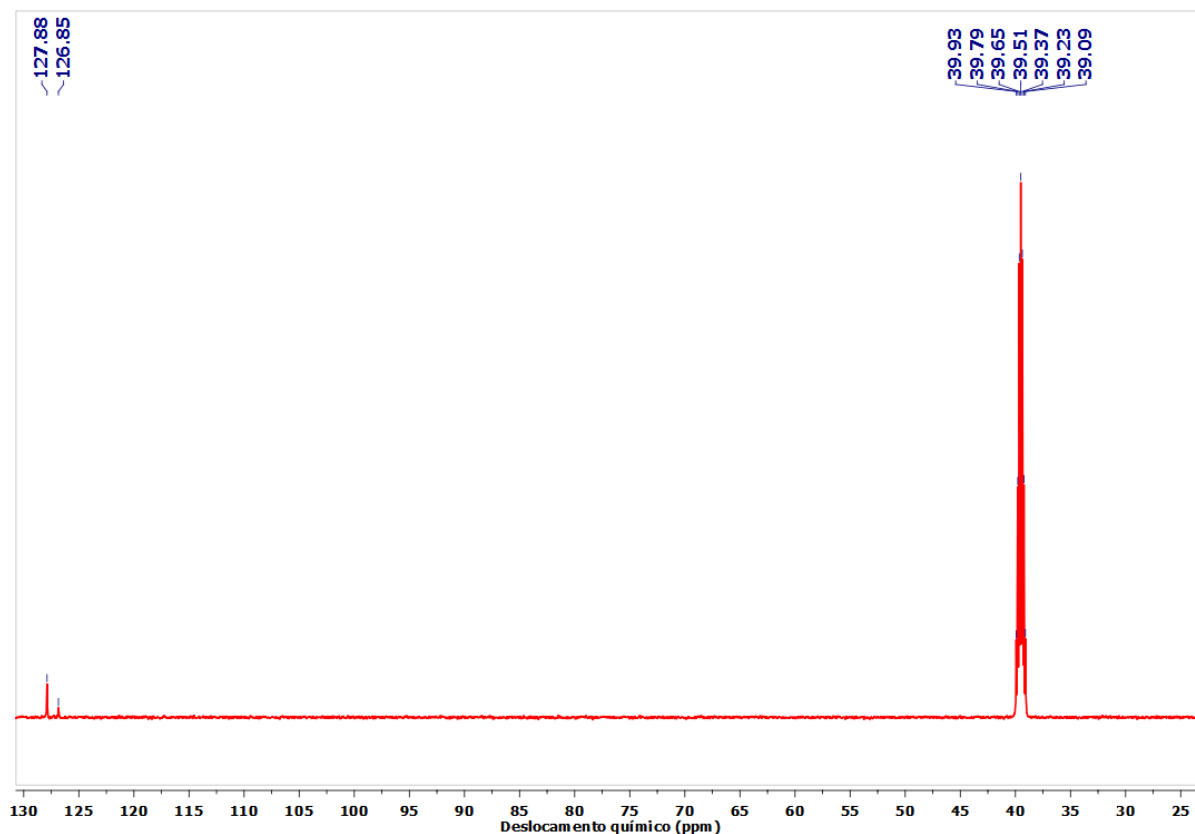
**Fonte:** Elaborado pela autora

A identificação do zinco como contra-íon no complexo sintetizado é congruente com os resultados obtidos através da análise de infravermelho e análise elementar, e foi reforçada pela análise de fluorescência de raios-X por dispersão de energia (EDXRF). Esta última demonstrou de forma conclusiva que o zinco está presente no composto sintetizado, confirmando ainda mais a presença desse elemento na estrutura do complexo.

A partir da análise de espectroscopia de ressonância magnética nuclear, é possível identificar a natureza dos ligantes dos complexos pentacianoferratos. A coordenação do cianeto pode ser investigada por meio das medidas de ressonância de  $^{13}\text{C}$ . O espectro de ressonância dos pentacianoferratos apresenta dois sinais, sendo o mais intenso relativo aos quatros cianetos equatoriais e um menor atribuído ao cianeto em posição trans ao ligante (PEREIRA, 2004). Já para um complexo do tipo tetracianoferrato é esperado somente um sinal de  $^{13}\text{C}$  relativo aos quatros cianetos equatoriais.

Para o complexo Fe-Zn(Hg), o espectro de ressonância magnética nuclear, **Figura 15**, revelou dois picos em 127,8 ppm e 126,8 ppm referentes aos picos dos  $CN_{eq}$  e  $CN_{axial}$  do complexo  $Zn[Fe(CN)_5(NO^+)]$ , respectivamente.

**Figura 15** -Ressonância magnética de  $^{13}C$  para o complexo Fe- Zn(Hg), em DMSO-d<sub>6</sub>



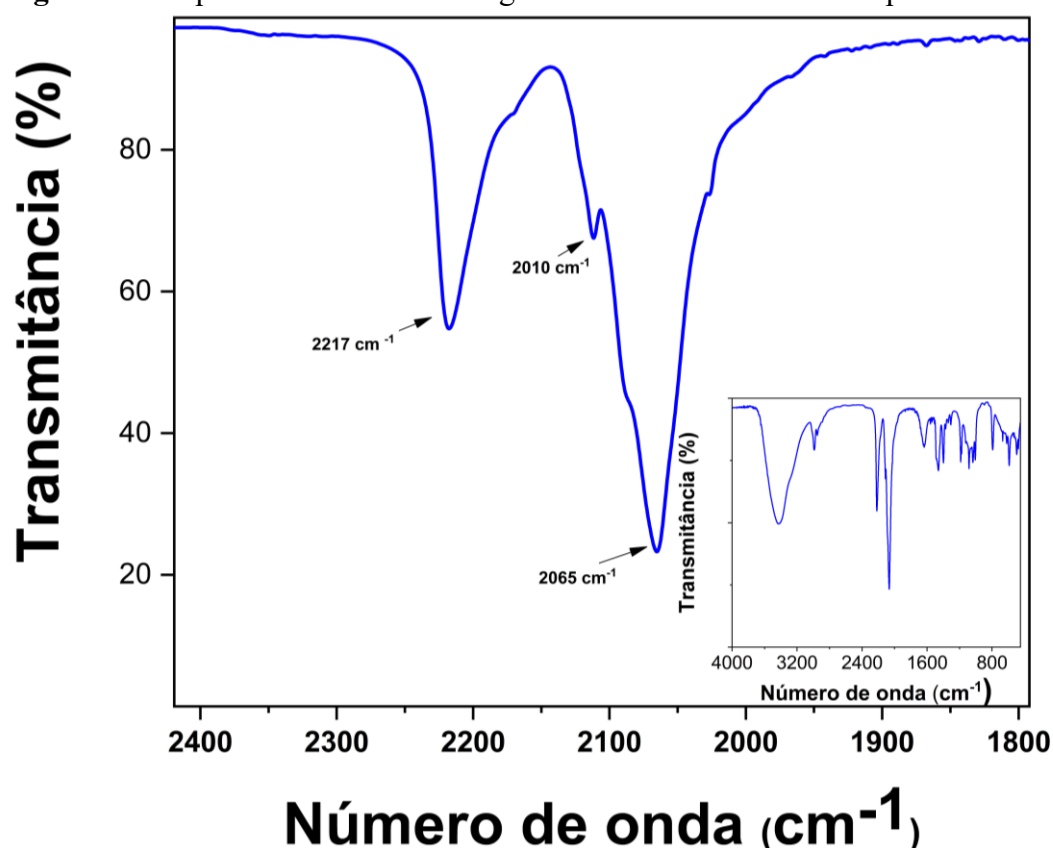
**Fonte:** Elaborado pela autora

Em suma, a caracterização completa do complexo  $Zn[Fe(CN)_5(NO^+)]$  não foi continuada neste estudo devido, principalmente, à falta de interesse em empregar o zinco como contra-íon. Além disso, uma vez que o referido complexo não se insere na categoria de tetracianoferrato e a redução do NO para formar este último não foi bem-sucedida, decidimos não prosseguir com a caracterização detalhada do complexo de zinco. Identificamos que o método de síntese escolhido não se mostrou favorável para os propósitos da pesquisa em andamento. Como resultado, optamos por direcionar nossos esforços para outras rotas sintéticas mais apropriadas para alcançar os objetivos específicos de nosso trabalho.

#### 4.3 Caracterização do complexo *trans*-[Fe(CN)<sub>4</sub>(DMSO)<sub>2</sub>] sintetizado pelo método III

Seguindo os métodos propostos por CHIARELLA; MELGAREJO; KOCH, (2006) optamos por empregar o uso de FeCl<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O, junto ao cianeto de tetrabutilamônio e DMSO para a obtenção do complexo *trans*-Na<sub>2</sub>[Fe(CN)<sub>4</sub>(DMSO)<sub>2</sub>], o qual será denominado por Fe001. O processo inicial consistiu na obtenção de uma solução amarela, na qual foi tratada com etanol para lavagem e precipitação. O espectro obtido a partir da análise de espectroscopia vibracional na região do infravermelho pode ser observado na **Figura 16**.

**Figura 16** - Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo Fe001



**Fonte:** Elaborado pela autora.

De acordo com CHIARELLA; MELGAREJO; KOCH (2006), o complexo *trans*-Na<sub>2</sub>[Fe(CN)<sub>4</sub>(DMSO)<sub>2</sub>] possui os dois ligantes DMSO coordenados via S em um arranjo *trans*, apresentando um comprimento de onda, referente aos cianetos equatoriais, em  $\nu_{\text{CN}}=2082 \text{ cm}^{-1}$ . Esses dados estão de acordo com outra literatura que indicam que cianocomplexos exibem uma banda nítida em torno de 2200-2000  $\text{cm}^{-1}$  NAKAMOTO, (2009). Diante disto, observamos um sinal referente ao ligante CN em 2065  $\text{cm}^{-1}$ , sinal relativamente próximo ao

abordado por CHIARELLA; MELGAREJO; KOCH, (2006). A presença de duas bandas significativas pode indicar a formação de mais de um complexo.

Quanto a banda referente ao  $\nu(\text{S}=\text{O})$  identificamos bandas em 1100-1000  $\text{cm}^{-1}$  as quais podem ser referentes a tal ligação, o que corrobora com os trabalhos de CHIARELLA; MELGAREJO; KOCH, (2006). Entretanto, ao estudarmos sobre as possíveis atribuições, encontramos trabalhos que trazem aspectos sobre a coordenação de ligantes sulfóxidos em diversos complexos.

De acordo com Nakamoto (2009), nos complexos que apresentam DMSO em sua estrutura, os valores da banda referente à ligação enxofre-oxigênio,  $\nu(\text{S}=\text{O})$ , podem variar de acordo com o átomo que coordena no complexo. Visto isso, complexos contendo sulfóxidos como ligantes foram estudados por Cotton *et al.* (1960). A estrutura eletrônica dos sulfóxidos pode ser descrita como uma combinação de diferentes formas de ressonância.

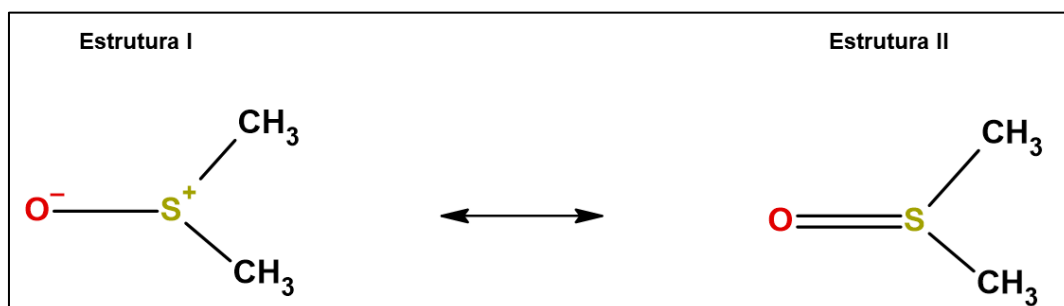
Quando a coordenação ocorrer pelo oxigênio, a contribuição da estrutura I diminui, **Figura 17**, resulta em uma redução na frequência de estiramento  $\nu(\text{S}=\text{O})$ . Isso ocorre porque a estrutura de ressonância na qual o oxigênio carrega uma carga negativa maior (estrutura II) será menos significativa, fazendo com que a ligação  $\text{S}=\text{O}$  se torne mais simples e menos duplamente ligada.

Por outro lado, se a coordenação ocorrer pelo enxofre, a contribuição da estrutura I diminui, o que pode levar a um aumento na frequência  $\nu(\text{S}=\text{O})$ . Nesse caso, a estrutura de ressonância onde o enxofre carrega uma carga positiva (estrutura I) será menos significativa, fazendo com que a ligação  $\text{S}=\text{O}$  retenha mais caráter de dupla ligação, aumentando assim a frequência de estiramento  $\nu(\text{S}=\text{O})$  (COTTON *et al.*, 1960).

O composto sintetizado (Fe001) possivelmente possui o ligante DMSO coordenado pelo enxofre, pois apresenta número de ondas superior ao relatado na literatura para aqueles que estão coordenados pelo oxigênio (COTTON *et al.*, 1960). Além disso, é possível que, para um

mesmo complexo, haja as duas formas de coordenação, o que pode justificar a presença de mais de uma banda no espectro de infravermelho do Fe001.

**Figura 17** - Modos de coordenação do DMSO



**Fonte:** Adaptado de Nakamoto (2009).

Como o nosso objetivo não era de obter esse complexo isolado, e por conta de ele já ser reportado na literatura, optamos por seguir com a síntese do complexo *trans*-[Fe(CN)<sub>4</sub>(NO<sup>+</sup>)<sub>2</sub>] utilizando a amostra Fe001.

#### 4.4 Caracterização do complexo nitrosilado

Iniciamos nossos experimentos com o complexo precursor Fe001, proposto como [Fe(CN)<sub>4</sub>(DMSO)<sub>2</sub>]. Para sintetizar o complexo desejado [Fe(CN)<sub>4</sub>(NO<sub>2</sub><sup>-</sup>)<sub>2</sub>], optamos por adicionar o dobro (2x) do equivalente molar de NaNO<sub>2</sub> à solução de DMSO contendo Fe001.

Essa abordagem fundamenta-se na hipótese de que o excesso de NaNO<sub>2</sub> facilitaria a substituição dos ligantes DMSO por nitrito, resultando na formação do complexo alvo. O raciocínio por trás dessa hipótese considera a reatividade dos íons nitrito em soluções semelhantes e a necessidade de um agente nucleófilo suficientemente forte para deslocar os ligantes DMSO. Ao utilizar o dobro molar de NaNO<sub>2</sub>, aumentamos a probabilidade de substituição completa e a obtenção do complexo [Fe(CN)<sub>4</sub>(NO<sub>2</sub><sup>-</sup>)<sub>2</sub>].

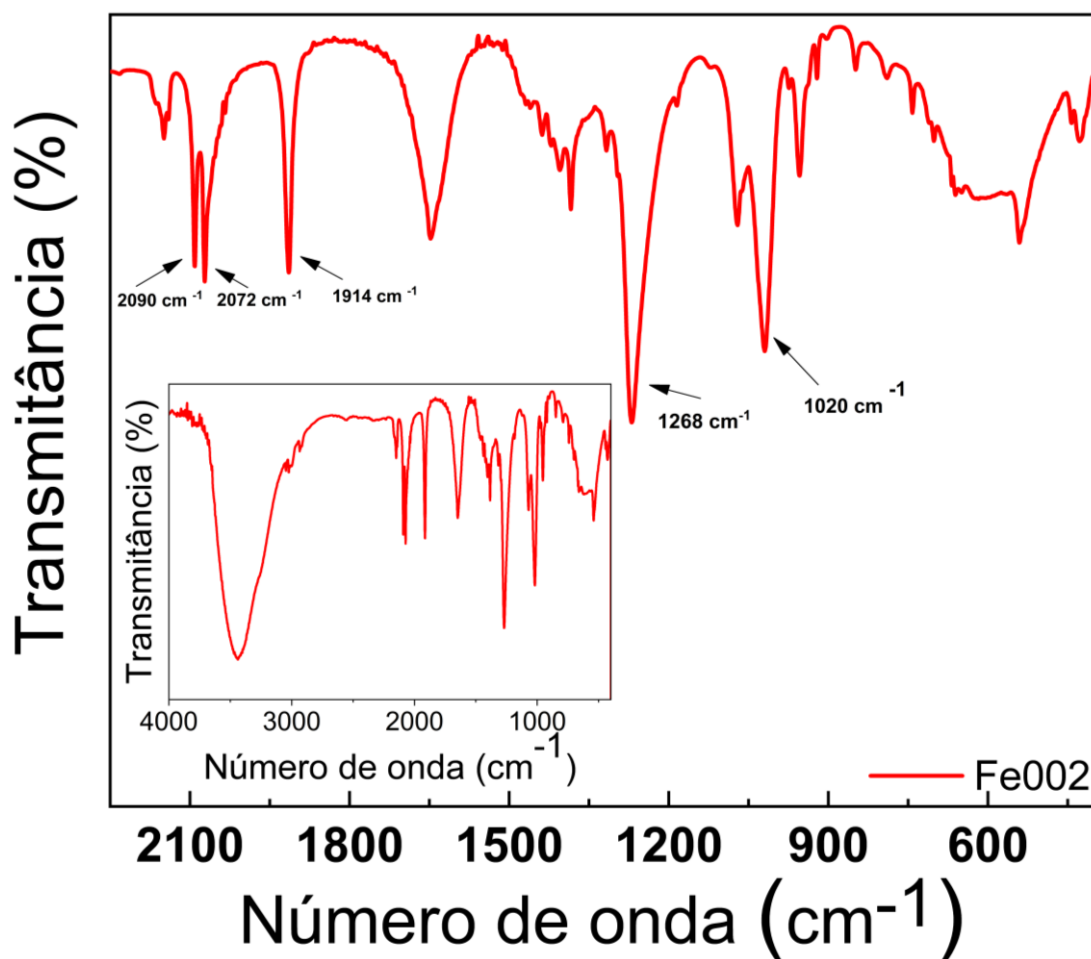
Essa estratégia, fundamentada em nossa compreensão teórica da química de coordenação, mostrou-se promissora para a síntese do complexo desejado. A escolha de utilizar nitrito na esfera de coordenação de complexos de ferro é fundamentada por várias razões que

se alinham com nossos objetivos de investigação, especialmente no contexto de entender o comportamento desses complexos em meio biológico.

Os complexos do tipo *trans*-[Fe(CN)<sub>4</sub>(NO<sub>2</sub><sup>-</sup>)<sub>2</sub>]<sup>4-</sup> demonstraram estabilidade e comportamento interessantes em solução, conforme investigado por (RONCAROLI et al., 2007). Essa estabilidade é crucial para a formação de complexos robustos que possam ser estudados em condições simulando o ambiente biológico. Além disso, o estudo de (HEINECKE et al., 2013) revelou que os nitrosilos ferrosos, apesar de sua conhecida estabilidade, não são produtos estáticos, mas sim parte de um sistema catalítico dinâmico. Esse achado sugere que complexos contendo nitrito podem participar de uma rede de transformações redox, desempenhando papéis ativos em processos catalíticos e bioquímicos. Entender essas transformações é essencial, pois podem servir como modelos para reações análogas em proteínas heme de mamíferos, que são vitais para muitas funções biológicas (DENT et al., 2021). Portanto, ao utilizar nitrito na esfera de coordenação, não apenas aproveitamos a estabilidade e a reatividade conhecida desses complexos, como também criamos condições para estudar processos dinâmicos relevantes para a biologia

A reação do complexo Fe001 com NaNO<sub>2</sub>, visando gerar o complexo *trans*-[Fe(CN)<sub>4</sub>(NO<sub>2</sub><sup>-</sup>)<sub>2</sub>], identificado como Fe002, foi inicialmente investigada por meio do espectro vibracional na região do infravermelho, conforme mostrado na **Figura 18**.

**Figura 18-** Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo Fe002



**Fonte:** Elaborado pela autora

O espectro apresenta bandas com intensidade média em torno de 2150 cm⁻¹ que podem ser atribuídas a  $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ . Além disso, pode ser observado duas bandas de forte intensidade em 2072 e 2090 cm⁻¹ que também pode ser atribuído a  $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ . Estes dois grupos parecem indicar a presença de dois complexos. Os primeiros picos (2150cm⁻¹) são similares ao NPS o que pode indicar também a presença do  $\text{NO}^+$ , um ligante  $\pi$ -receptor, na esfera de coordenação deste complexo (TOMA, 1989). Porém, notamos que o deslocamento para menores valores de número de onda indica que a ligação do  $\text{C}\equiv\text{N}$  seria mais fraca comparado ao ligante ciano do NPS. Podemos supor que isso ocorreria devido a presença de um ligante não  $\pi$ -receptor na posição trans ao  $\text{NO}$ . Este ligante poderia ser o nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ) formando, assim, o complexo com a seguinte estrutura:  $\text{trans}[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}^+)(\text{NO}_2^-)]^{2-}$ . O deslocamento do pico atribuído ao

nitrosônio em menores valores de número de onda ( $1914\text{ cm}^{-1}$ ) também corroboram com esta afirmação.

Como antecipado os picos presentes em  $2072$  e  $2090\text{ cm}^{-1}$  referem-se à ligação  $\text{C}\equiv\text{N}$  presentes na parte equatorial do complexo. Nesta região, estes picos podem indicar que em complexos cianoferratos contêm ligantes sigma-doadores tais como o ligante nitrito. Além disto, também foi observado um pico em  $1268\text{ cm}^{-1}$  característica do estiramento simétrico da ligação  $\text{Fe-NO}_2^-$  sugerindo a seguinte estrutura para o segundo complexo: *trans*- $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}_2^-)_2]^{4-}$ . Embora haja valores condizentes com a presença do nitrosilo de ferro, o deslocamento para um menor número de onda do pico referente ao cianeto mostra indícios de um complexo com ligantes com características  $\pi$ -receptoras, como o nitrosônio ( $\text{NO}^+$ ) ou o  $\text{NO}_2^-$ . A banda em  $1268\text{ cm}^{-1}$  é característica do estiramento simétrico da ligação  $\text{Fe-NO}_2^-$ , o que sugere também que há um complexo com o ligante nitrito coordenado. Portanto, o composto Fe002 poderia ser a mistura entre os íons complexos do tipo *trans*- $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}_2^-)_2]^{4-}$  e *trans*- $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}^+)(\text{NO}_2^-)]^{2-}$ .

**Tabela 4** - Frequências Vibracionais para os complexos de Tetracianoferrato(II), em  $\text{cm}^{-1}$ 

| Complexo                | $\nu\text{CN}^{\text{ax}}$ | $\nu\text{CN}^{\text{eq}}$ | $\nu\text{NO}$ | $\nu\text{SO}$ |
|-------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------|----------------|
| Fe001                   | -                          | 2065F<br>2217F             | -              | 1035           |
| Fe002                   | -                          | 2090F<br>2217F             | 1914F          | 1020           |
| Chiarella et al. (2006) | -                          | 2082F                      | -              | 1026           |
|                         |                            | 2159m                      |                | -              |
| NPS                     | 2175F                      | 2144m<br>2010f<br>2100f    | 1944F          |                |

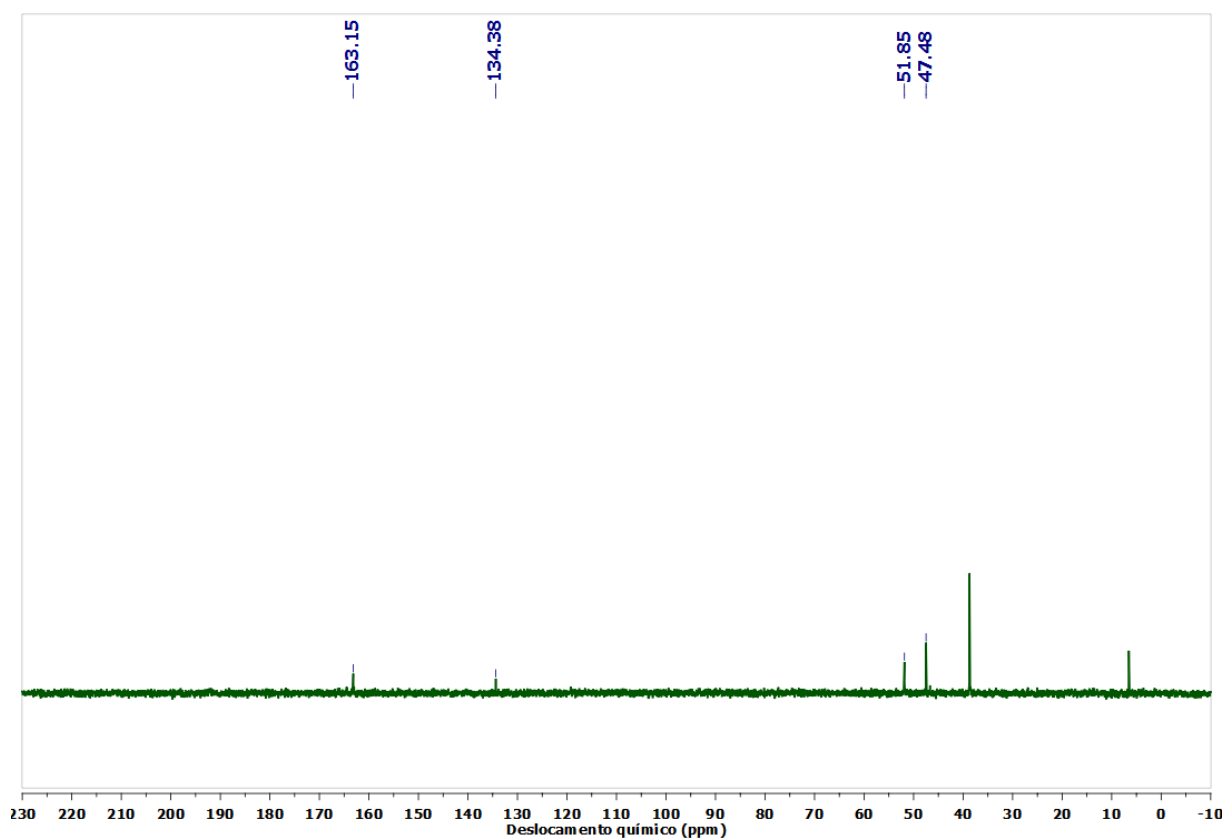
**Legenda** - F: forte, f : fraco, O: ombro, m: médio

**Fonte:** Elaborado pela autora.

A partir da análise de RMN, **Figura 19**, observamos dois picos referente ao  $\text{CN}^-$ , a saber, 163,15ppm e 134,37ppm, ambos associados a uma possível mistura de complexos, no caso  $\text{trans-}[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{DMSO})(\text{NO}^+)]^-$ ,  $\text{trans-}[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{DMSO})(\text{NO}_2^-)]^{2-}$ . Segundo Pereira (2004), para um sistema tetracianoferrato, no qual há apenas quatro cianetos coordenados no plano equatorial, é esperado um sinal de  $^{13}\text{C}$  relativo a estes ligantes. Para complexos similares, como o  $[\text{Fe}(\text{CN})_4\text{SO}_3\text{NH}_3]^-$ , o espectro de RMN apresenta um sinal em 178ppm relativo aos cianetos equatoriais. Logo, é possível afirmar que ambos os valores entre 160-130ppm correspondem aos cianetos equatoriais do composto Fe002. A formação do complexo com DMSO na esfera de coordenação, pode estar relacionada à utilização solvente dmso-d6 na análise de RMN. Portanto, os sinais referentes aos cianetos também corroboram com a hipótese da presença de uma mistura de complexos na síntese de Fe002.

A diferença entre as hipóteses para os complexos pode ser atribuída às suas diferentes formas estruturais em solução e em estado sólido. No estado sólido, os complexos podem exibir uma organização mais estática, enquanto em solução, a presença de solventes como DMSO pode induzir mudanças na coordenação e na estrutura dos complexos. Assim, as bandas observadas no infravermelho refletem a estrutura dos complexos no estado sólido, enquanto a análise de RMN, que é realizada em solução, pode revelar diferentes combinações de ligantes e suas interações.

**Figura 19-** Ressonância magnética de  $^{13}\text{C}$  do complexo Fe002, em dmso-d6

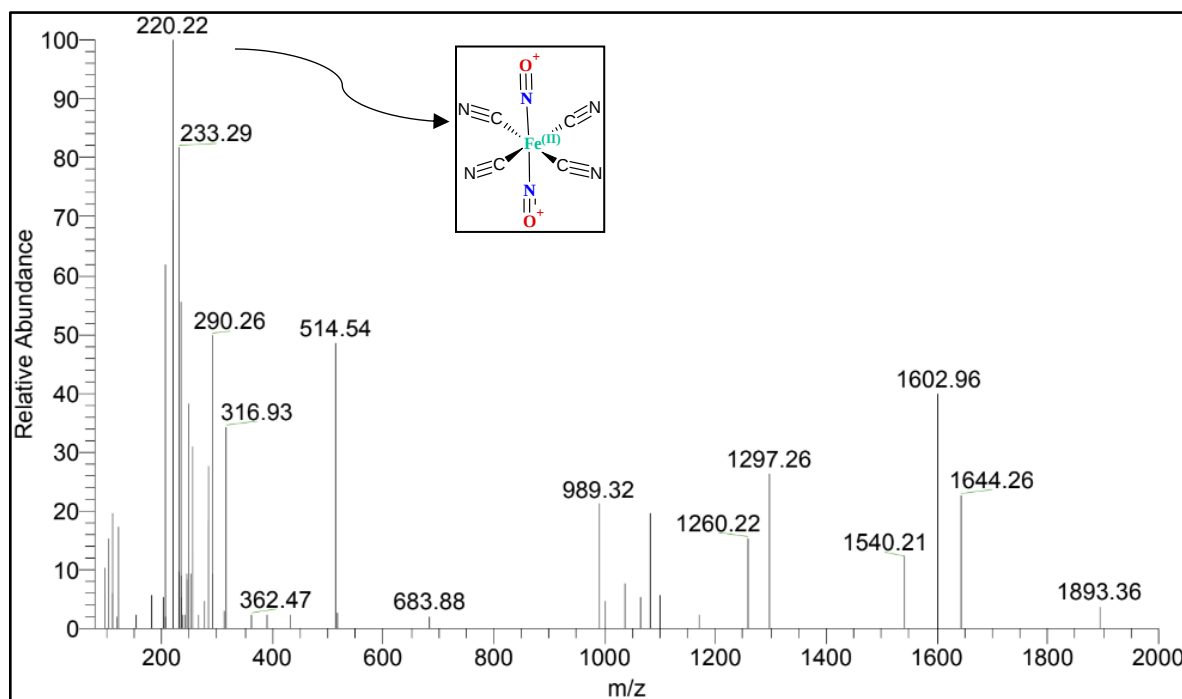


**Fonte:** Elaborado pela autora.

A partir da análise de espectrometria de massas, **Figura 20**, conseguimos dar mais suporte à hipótese de uma mistura de complexos na amostra. Com base nos dados fornecidos pela análise, identificamos o pico em 220 m/z condizentes com a estrutura *trans*- $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}^+)_2]$ . O pico referente ao complexo e *trans*- $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}_2^-)_2]^{4-}$  não foi encontrado pois a solução foi acidificada para posterior medida no espectrômetro de massas. Assim, esses

resultados sugerem que o nitrito tende a se converter em  $\text{NO}^+$ , o que pode indicar um equilíbrio entre as duas espécies em solução, **Figura 20**.

**Figura 20** - Espectro de massas, em modo positivo, para o composto Fe002

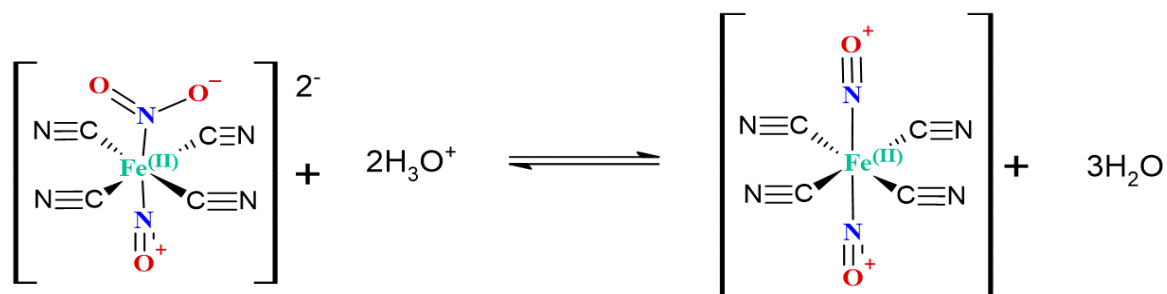


**Fonte:** Elaborado pela autora.

A análise minuciosa dos dados espectroscópicos e espectrométricos revelou que o composto Fe002 pode ser uma mistura complexa de espécies. A comparação com dados de referência sugere que Fe002 pode ser uma combinação dos íons complexos *trans*- $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}_2^-)(\text{NO}^+)]^{3-}$  e *trans*- $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}^+)_2]$ .

Para mais, a análise por espectrometria de massas revelou a predominância do íon *trans*- $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}^+)_2]$  na amostra, o que pode ser atribuído ao ambiente ácido durante a análise, promovendo a conversão preferencial do nitrito para  $\text{NO}^+$ . Os picos de  $m/z$  correspondentes aos íons *trans*- $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}^+)_2]$  e *trans*- $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}_2^-)(\text{NO}^+)]^{3-}$  fortalecem essa interpretação, evidenciando um equilíbrio entre as duas espécies em solução, **Figura 21**.

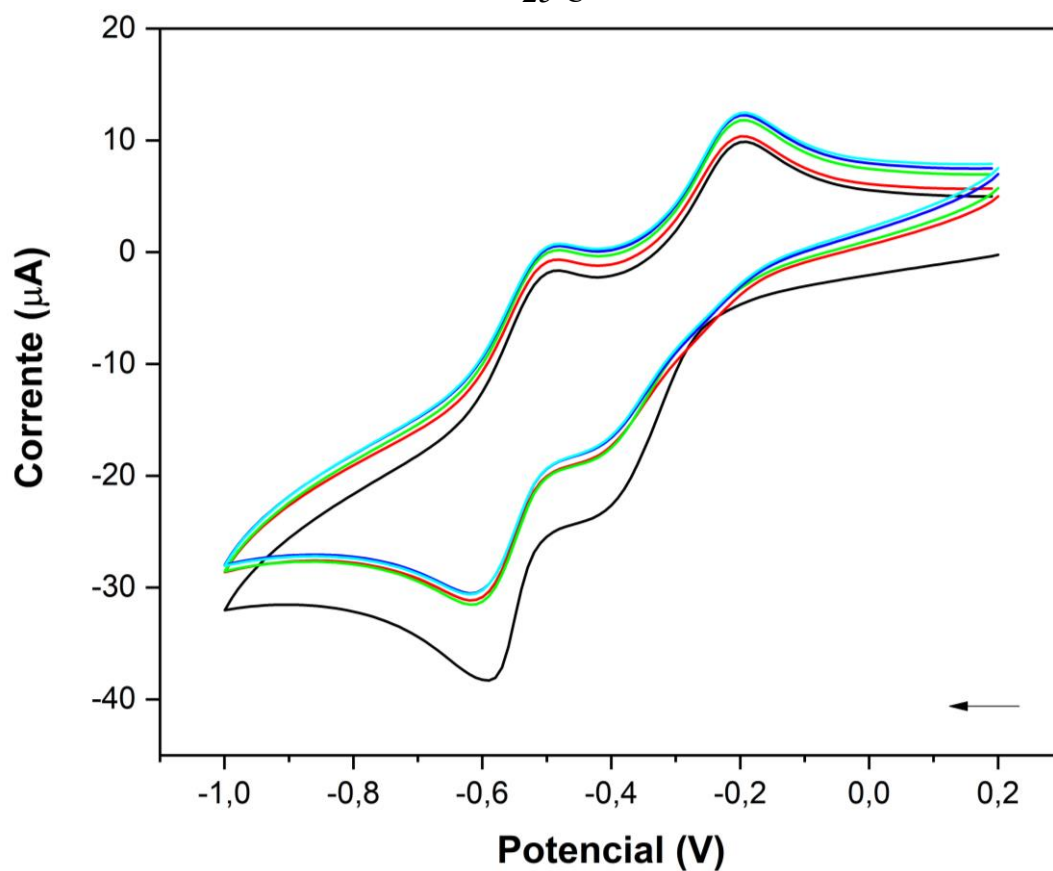
**Figura 21** - Equilíbrio entre as espécies tetracianoferratos sintetizadas (Fe002)



**Fonte:** Elaborado pela autora.

A partir da análise de voltametria cíclica do complexo sintetizado Fe002, **Figura 22**, é possível observar dois processos químicos reversíveis, o que pode estar associado às duas espécies em equilíbrio presentes em solução. O primeiro processo com potencial de meia igual a -0,305V vs Ag/AgCl pode ser atribuído ao processo redox do íon  $\text{NO}^+/\text{NO}^0$ , isso porque a interação back-bonding  $d\pi-p\pi^*$  entre o ferro e o grupo nitrosil (PEREIRA, 2004), deve apresentar um  $E_{1/2}$  maior quando comparado ao ligante nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ). Logo, tal processo está associado ao íon complexo *trans*- $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}^+)_2]$ . Contudo, o processo presente no voltamograma, com potencial de meia onda igual a -0,550V vs Ag/AgCl pode ser atribuído ao complexo *trans*- $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}_2^-)(\text{NO}^+)]^{3-}$ .

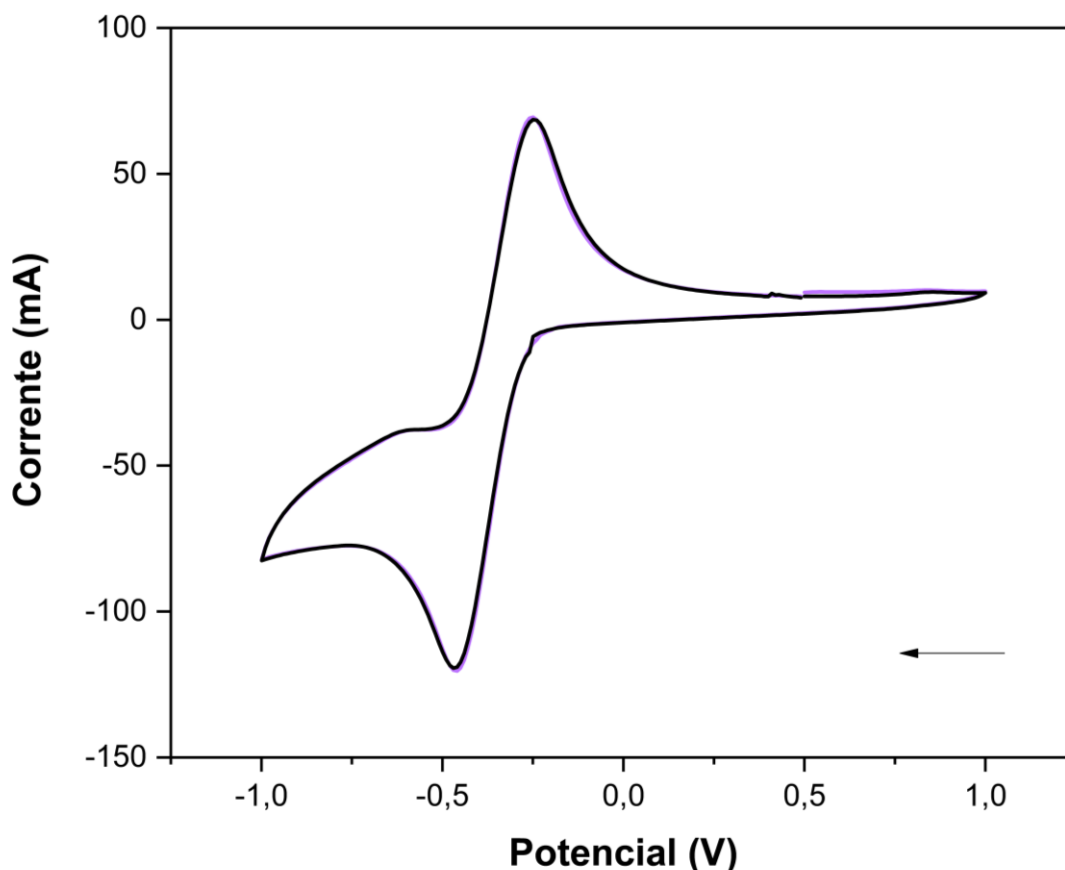
**Figura 22** - Voltamograma Cíclico do íon complexo Fe002 em tampão fosfato, pH=5,0. 0,2V. 25°C



**Fonte:** Elaborado pela autora.

Ao compararmos os valores de  $E_{1/2}$  dos ligantes neste tetracianoferrato, conclui-se que o valor de potencial é mais positivo que aquele observado no nitroprussiato, com potencial de meia onda igual a -0,360V, **Figura 23**. Dessa forma, esse aumento de potencial pode estar relacionado ao forte caráter  $\pi$ -receptor do ligantes NO neste tetracianoferrato.

**Figura 23** - Voltamograma Cíclico do íon Nitroprussiato em água destilada. 0,2V. 25°C



**Fonte:** Elaborado pela autora.

Ao compararmos as estruturas dos complexos cianoferratos, nota-se que o complexo nitroprussiato possui um ligante cianeto trans ao nitrosil. Este ligante possui intensidade próxima de interação back-bonding  $d\pi-p\pi^*$  com o ferro, de maneira semelhante ao ligante  $\text{NO}^+$ . Portanto, no voltamograma do nitroprussiato de sódio (NPS), o potencial de meia onda é mais próximo do complexo  $\text{trans-}[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}^+)_2]$  quando comparado ao complexo  $\text{trans-}[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}_2^-)(\text{NO}^+)]^{3-}$ , **Tabela 5**.

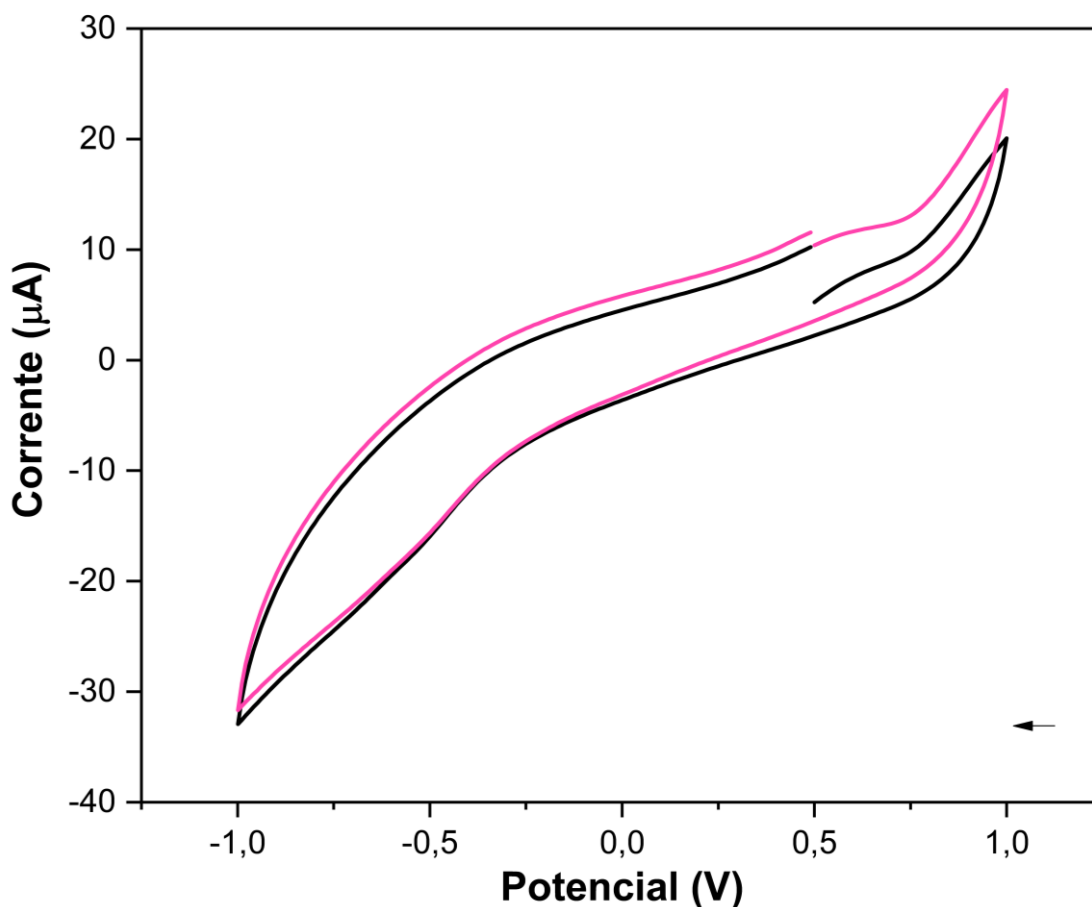
**Tabela 5** – Valores de potenciais de meia onda dos cianoferratos

| Complexo                                                    | $E_{1/2}(\text{V})$ vs Ag/AgCl |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}^+)_2]$                   | -0,305                         |
| $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO}^+)]^{2-}$                | -0,360                         |
| $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}_2^-)(\text{NO}^+)]^{3-}$ | -0,550                         |

**Fonte:** Elaborado pela autora.

No voltamograma da **Figura 24** temos o mesmo composto (Fe002) em uma solução de pH=10. Ele apresenta um processo irreversível de oxidação em -0,470V, que pode estar relacionado à conversão de  $\text{NO}^+$  em  $\text{NO}_2^-$ , conforme o esquema de equilíbrio apresentado na **Figura 25**.

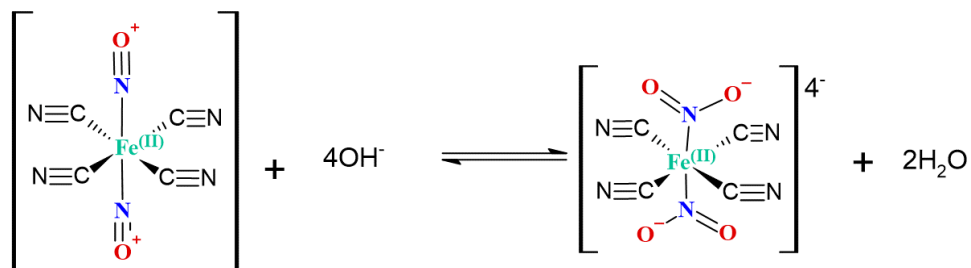
**Figura 24** - Voltamograma Cíclico do complexo Fe002 em tampão fosfato, pH=10,0. 0,2V.25°C



**Fonte:** Elaborado pela autora

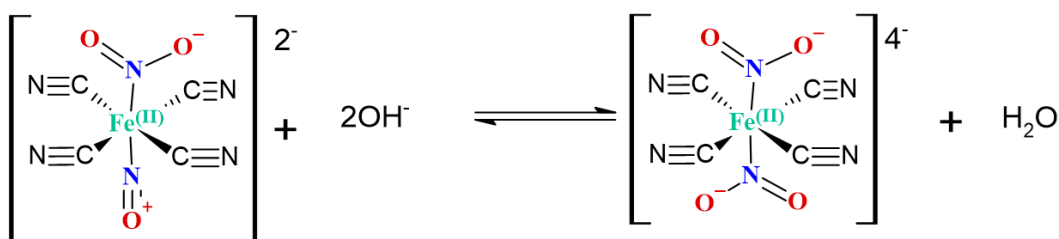
Dessa forma, as espécies presentes no equilíbrio se convertem na espécie  $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}_2^-)_2]$ , como mostra a **Figura 25** e **Figura 26**. O ataque nucleofílico do  $\text{OH}^-$  ao grupo  $\text{NO}^+$  resulta na conversão para  $\text{NO}_2^-$ . Portanto, a espécie majoritária nesse pH alcalino será  $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}_2^-)_2]^{4-}$ . Os processos negativos referentes ao par redox do NO também não é observado. Portanto, a espécie majoritária nesse pH alcalino será  $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}_2^-)_2]^{4-}$ . Além disso, este voltamograma apresentou o processo eletroquímico refere ao par redox  $\text{Fe}^{\text{III}}/\text{Fe}^{\text{II}}$  com potencial de oxidação em torno de 550mV.

**Figura 25** – Conversão da espécie  $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}^+)_2]$  em  $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}_2^-)_2]^{4-}$  em  $\text{pH}=10$



Fonte: Elaborado pela autora

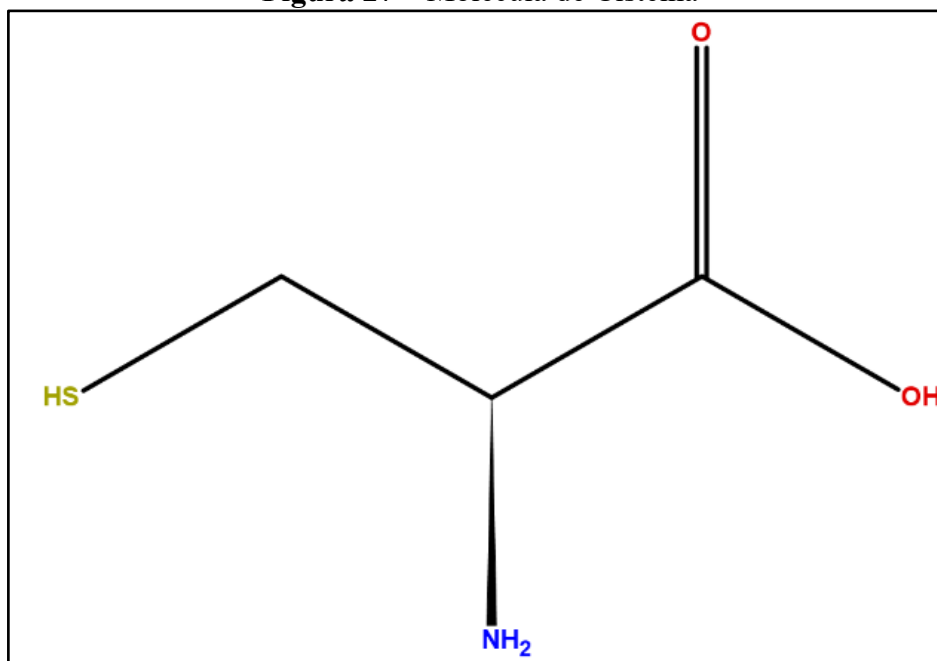
**Figura 26** - Conversão da espécie  $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}^+)(\text{NO}_2^-)]^{2-}$  em  $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}_2^-)_2]^{4-}$  em  $\text{pH}=10$



Fonte: Elaborado pela autora

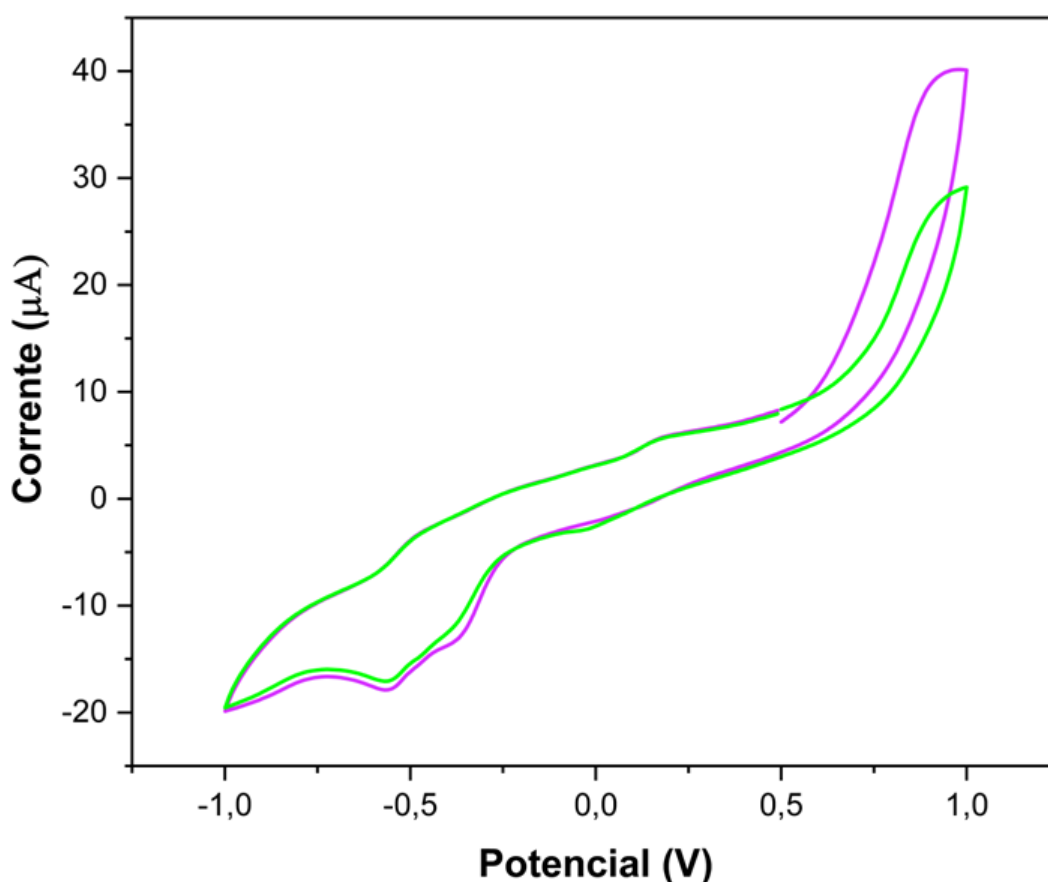
A introdução da cisteína, uma molécula doadora de enxofre (**Figura 27**) no sistema contendo o composto Fe002, resultou em uma alteração significativa no comportamento eletroquímico observado através do voltamograma da **Figura 28** e **Figura 30**

**Figura 27** – Molécula de Cisteína



Fonte: Elaborado pela autora

**Figura 28** - Voltamograma Cíclico do complexo Fe002 com adição equimolar de Cisteína, em tampão fosfato, pH=10,0. 0,2V. 25°C



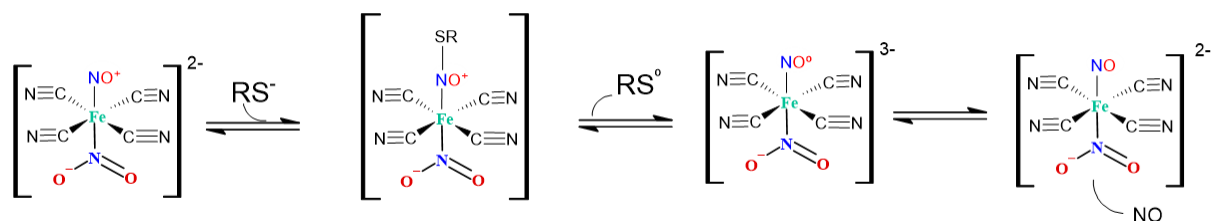
**Fonte:** Elaborado pela autora

Os valores de  $E_{1/2}$  apresentados no voltamograma da **Figura 28** dessa mistura mostraram que houve uma diminuição na intensidade dos picos de oxidação, quando comparado aos valores do composto Fe002, sugerindo interações entre a cisteína e o complexo. Possíveis mecanismos incluem a formação de um novo complexo entre a cisteína e o ferro, mudanças no estado de oxidação do complexo devido a interações redox, passivação do eletrodo pela adsorção da cisteína.

De acordo com BATES et al., (1991), um agente redutor biológico como a cisteína pode ser coordenado ao  $\text{NO}^+$  presente nos complexos pentacianoferratos, formando um íon complexo intermediário. Portanto, o complexo tetracianoferrato, o qual possui em sua esfera de coordenação, o óxido nítrico, sofrerá influência desse agente redutor. Dessa maneira, o  $\text{NO}^+$

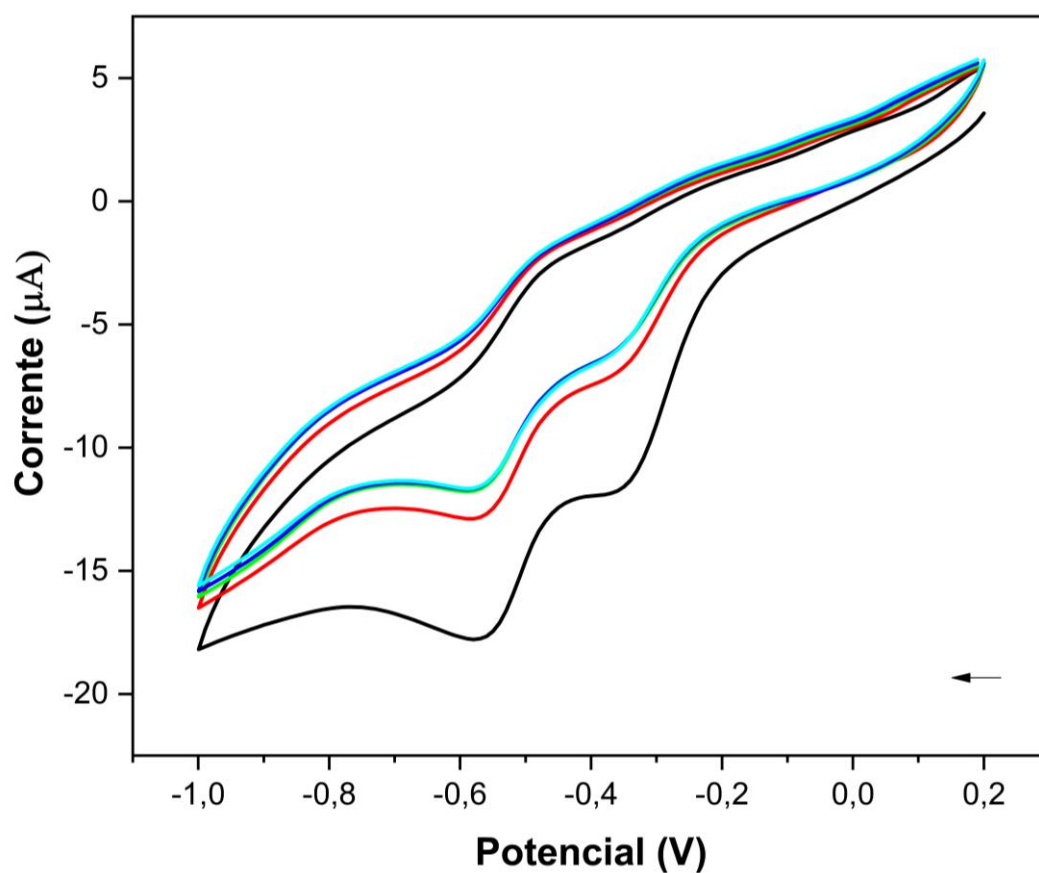
pode ser reduzido a  $\text{NO}^0$  pela cisteína e, em seguida, ser removido do complexo. Então, o cianeto coordenado na posição trans ao NO é liberado, promovendo a saída do óxido nítrico. Também é observado processos em potencial positivos indicando a formação de aquo-ciano complexos devido a substituição do NO pelo solvente ou por cisteína.

**Figura 29** - Mecanismo de liberação do NO no tetracianoferrato



**Fonte:** Adaptado de Bates et al., (1991)

**Figura 30** - Ampliação do espectro de Voltamograma Cíclico do complexo Fe002 com adição equimolar de Cisteína, em tampão fosfato, pH=10,0. 0,2V. 25°C



**Fonte:** Elaborado pela autora

## 5 CONCLUSÃO

O trabalho "Síntese e Caracterização de Tetracianoferrato(II) contendo o ligante nitrosônio " investigou três diferentes rotas sintéticas para a obtenção de complexos do tipo nitrosiltetraciano. O primeiro método partiu do precursor nitroprussiato de sódio, utilizando ditionito como redutor para liberar um CN axial e permitir a entrada de outro NO na esfera de coordenação trans. No entanto, este método não mostrou eficácia, pois não houve a formação do tetracianoferrato, sendo que o precursor permaneceu inalterado como produto em solução.

No segundo método, utilizamos a amálgama de zinco como redutor. Porém, os resultados obtidos por espectroscopia IV, análise elementar e RMN indicaram que o produto da síntese era o mesmo complexo nitroprussiato  $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO}^+)]$ , apenas com o contra-íon zinco, e não o desejado tetracianoferrato.

Optamos então por um terceiro método de síntese, utilizando cloreto de ferro II e cianeto de tetrabutylamônio em uma solução de DMSO para produzir um precursor que já era um tetracianoferrato,  $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{DMSO})_2]^{2-}$ . A espectroscopia IV confirmou a presença de ferro no estado de oxidação FeII e mostrou bandas similares aos estudos de Chiarella (2006). A partir deste último complexo, sintetizamos o complexo tetracianonitrosilferrato, adicionando nitrito de sódio para coordenação. A análise IV mostrou coordenação de NO e  $\text{NO}_2^-$ , assim como S=O, indicando a presença de mais de um complexo no produto. Além disso, apresentou sinais de coordenação de cianeto, diferentes daqueles apresentados pelo nitroprussiato, sugerindo a presença de tetraciano. O RMN mostrou picos referentes a essas espécies, mas indicando uma mistura entre elas.

A análise de espectrometria de massas identificou um pico principal relacionado ao complexo *trans*- $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}^+)_2]$ . A hipótese de um equilíbrio entre os complexos *trans*- $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}^+)]$  e *trans*- $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}^+)(\text{NO}_2^-)]^{2-}$  foi sustentada também pela voltametria cíclica, que mostrou dois processos reversíveis associados aos pares redox  $\text{NO}^+/\text{NO}^0$  e  $\text{NO}^+/\text{NO}_2^-$ , com mudanças conforme o pH. O equilíbrio entre as espécies tende a se deslocar

de acordo com o pH: em pH alcalino, o equilíbrio se desloca para a formação do íon complexo *trans*-  $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}^+)(\text{NO}_2^-)]^{2-}$ , enquanto em pH ácido, o equilíbrio se desloca para *trans*-  $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}^+)_2]$ . Em conclusão, embora a síntese do complexo tetracianonitrosilferrato tenha sido alcançada, o processo mostrou que ainda há necessidade de mais estudos em solução para aprimorar a síntese e garantir a formação consistente dos complexos desejados. Além disso, podemos sugerir que seria possível substituir o ligante nitrito no complexo *trans*-  $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}^+)(\text{NO}_2^-)]^{2-}$  por outros ligantes L formando outros complexos nitrosilos *trans*-  $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO}^+)(\text{L})]$  com potencial atividade farmacológica.

## REFERÊNCIAS

- BATES, J. N. et al. Nitric oxide generation from nitroprusside by vascular tissue evidence that reduction of the nitroprusside anion and cyanide loss are required. **Biochemical Pharmacology**, v.42, p.s157-s165, 1991.
- BROWNING, R. J. et al. Drug Delivery Strategies for Platinum-Based Chemotherapy. **ACS Nano**, v. 11, n. 9, p. 8560–8578, 26 set. 2017.
- CHIARELLA, G. M.; MELGAREJO, D. Y.; KOCH, S. A. Further study of the reaction of  $\text{Fe}^{2+}$  with  $\text{CN}^-$ : Synthesis and characterization of cis and trans  $[\text{Fe}^{\text{II,III}}(\text{CN})_4\text{L}_2]^-$  complexes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 5, p. 1416–1417, 8 fev. 2006.
- COTTON, F. A. et al. **SULFOXIDES AS LIGANDS. II. THE INFRARED SPECTRA OF SOME DIMETHYL SULFOXIDE COMPLEXES.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/sharingguidelines>>.
- DA SILVA, F. O. N. et al. NO donors cis- $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{L})\text{NO}]^{3+}$  and  $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{L})\text{NO}]^-$  complexes immobilized on modified mesoporous silica spheres. **Polyhedron**, v. 29, n. 18, p. 3349–3354, 7 dez. 2010.
- DENT, M. R. et al. Endogenous Hemoprotein-Dependent Signaling Pathways of Nitric Oxide and Nitrite. **Inorganic Chemistry**, v. 60, n. 21, p. 15918–15940, 1 nov. 2021.
- DJEBLI, A. et al. Photocatalytic degradation of methyl orange using  $\text{Zn}@[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$  complex under sunlight irradiation. **Inorganic and Nano-Metal Chemistry**, v. 50, n. 11, p. 1115–1122, 1 nov. 2020.
- FANELLI, M. et al. New trends in platinum and palladium complexes as antineoplastic agents. **Coordination Chemistry Reviews** Elsevier B.V., , 1 mar. 2016.
- FOI, A. et al. Tracing the iron nitrosyl complex  $[\text{Fe}(\text{2,2-bipyridine})(\text{CN})_3(\text{NO})]^-$ . **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2015, n. 6, p. 1033–1040, 2015.

FURCHGOTT, R. F.; VANHOUTTE', P. M. **Endothelium-derived relaxing and contracting factors**. [s.l: s.n.].

GAZZI, T. P. et al. Synthesis, inhibition of mycobacterium tuberculosis enoyl-acyl carrier protein reductase and antimycobacterial activity of novel pentacyanoferrate(II)-isonicotinoylhydrazones. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 28, n. 10, p. 2028–2037, 1 out. 2017.

HEINECKE, J. L. et al. Nitrite reduction mediated by heme models. Routes to NO and HNO? **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 10, p. 4007–4017, 13 mar. 2013.

HERNÁNDEZ, W. et al. Synthesis and characterization of New Palladium(II) thiosemicarbazone complexes and their cytotoxic activity against various human tumor cell lines. **Bioinorganic Chemistry and Applications**, v. 2013, 2013.

HOTTINGER, D. G. et al. **Sodium nitroprusside in 2014: A clinical concepts review**. **Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology** Wolters Kluwer Medknow Publications, , 1 out. 2014.

JANSSON, E. Å. et al. Protection from nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastric ulcers by dietary nitrate. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 42, n. 4, p. 510–518, 15 fev. 2007.

JIANG, J.; ACUNZO, A.; KOCH, S. A. **Chemistry of [FeII(CN)5(CO)]3- new observations for a 19th century compound [13]**. **Journal of the American Chemical Society**, 5 dez. 2001.

KAPDI, A. R.; FAIRLAMB, I. J. S. **Anti-cancer palladium complexes: A focus on PdX2L2, palladacycles and related complexes**. **Chemical Society Reviews** Royal Society of Chemistry, , 7 jul. 2014.

KUSCHMAN, H. P.; PALCZEWSKI, M. B.; THOMAS, D. D. Nitric oxide and hydrogen sulfide: Sibling rivalry in the family of epigenetic regulators. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 170, p. 34–43, 1 jul. 2021.

LAPPAS, D. G. et al. HEMODYNAMIC EFFECTS OF NITROPRUSSIDE INFUSION DURING CORONARY ARTERY OPERATION IN MAN. **Survey of Anesthesiology** , v. 21, n. 5, p. 410, out. 1976.

LOVEJOY, K. S.; LIPPARD, S. J. Non-traditional platinum compounds for improved accumulation, oral bioavailability, and tumor targeting. **Dalton Transactions**, n. 48, p. 10651–10659, 2009.

LUNDBERG, J. O. et al. **Roles of dietary inorganic nitrate in cardiovascular health and disease. Cardiovascular Research**, 15 fev. 2011.

MA, L. et al. **Nitrate and nitrite in health and disease. Aging and Disease**International Society on Aging and Disease, , 2018.

MIRANDA, K. M. et al. Nitric oxide and cancer: When to give and when to take away? **Inorganic Chemistry**, v. 60, n. 21, p. 15941–15947, 2021.

MUGGIA, F. **Platinum compounds 30 years after the introduction of cisplatin: Implications for the treatment of ovarian cancer. Gynecologic Oncology**, jan. 2009.

NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds**. [s.l: s.n.].

PEREIRA, J. C. M. **Síntese e caracterização de tetracianoferratos**. Fortaleza - Ceará: Universidade Federal do Ceará, 2004.

PRABHAKARAN, R. et al. Synthesis, DNA/protein binding and in vitro cytotoxic studies of new palladium metallothiosemicarbazones. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 21, p. 6742–6752, 1 nov. 2013.

PROSSER, K. E.; STOKES, R. W.; COHEN, S. M. Evaluation of 3-Dimensionality in Approved and Experimental Drug Space. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 11, n. 6, p. 1292–1298, 11 jun. 2020.

RAMACHANDRAN, E. et al. Synthesis, X-ray crystal structure, DNA binding, antioxidant and cytotoxicity studies of Ni(II) and Pd(II) thiosemicarbazone complexes. **Metallomics**, v. 4, n. 2, p. 218–227, 2012.

REGUERA, L.; AVILA, Y.; REGUERA, E. **Transition metal nitroprussides: Crystal and electronic structure, and related properties**. *Coordination Chemistry Reviews* Elsevier B.V., , 1 maio 2021.

RIM, D. E. et al. Role of GS28 in sodium nitroprusside-induced cell death in cervical carcinoma cells. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 33, n. 8, 1 ago. 2019.

RONCAROLI, F. et al. **New features in the redox coordination chemistry of metal nitrosyls {M-NO<sup>+</sup>; M-NO{radical dot}; M-NO-(HNO)}**. *Coordination Chemistry Reviews*, jul. 2007.

RONCAROLI, F.; VAN ELDIK, R.; OLABE, J. A. Release of NO from reduced nitroprusside ion. Iron-dinitrosyl formation and NO-disproportionation reactions. **Inorganic Chemistry**, v. 44, n. 8, p. 2781–2790, 18 abr. 2005.

SOUSA, E. H. S. et al. Isoniazid metal complex reactivity and insights for a novel anti-tuberculosis drug design. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 17, n. 2, p. 275–283, fev. 2012.

SOUSA, E. H. S. et al. [Fe(CN)<sub>5</sub>(isoniazid)]<sup>3-</sup>: An iron isoniazid complex with redox behavior implicated in tuberculosis therapy. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 140, p. 236–244, 2014.

TOMA, H. E. **CIANOFERRATOS: correlações de estrutura, reatividade e intervalência.** [s.l: s.n.].

TRUZZI, D. R. et al. Dinitrosyl Iron Complexes (DNICs). From Spontaneous Assembly to Biological Roles. **Inorganic Chemistry**, v. 60, n. 21, p. 15835–15845, 1 nov. 2021.

WANG, D.; LIPPARD, S. J. **Cellular processing of platinum anticancer drugs.** **Nature Reviews Drug Discovery**, abr. 2005.

ZHANG, C. X.; LIPPARD, S. J. **New metal complexes as potential therapeutics.** **Current Opinion in Chemical Biology** Elsevier Ltd, , 2003.