

UFSCar - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CCET - CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DQ - DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Trabalho de Conclusão de Curso

Bruno Campana Severino

FotoCORMs de Complexos Metálicos: Fundamentos e Estudos Baseados
na Teoria do Funcional da Densidade

Julho - 2025
São Carlos

Bruno Campana Severino

FotoCORMs de Complexos Metálicos: Fundamentos e Estudos Baseados
na Teoria do Funcional da Densidade

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos, para obtenção do título de Bacharel em Química Tecnológica.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Paula de Lima Batista

Julho - 2025
São Carlos

*Dedico este trabalho à minha família,
pelo amor incondicional e pelo apoio
constante em cada etapa da minha
jornada.*

*Aos meus amigos, pela presença leve e
encorajadora nos momentos difíceis.*

*À minha orientadora, que sempre
acreditou no meu potencial e me
incentivou com sabedoria e
generosidade.*

*E, especialmente, a Deus, por me
fortalecer e conduzir com graça até
aqui.*

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a Deus, fonte de força, ânimo e sabedoria, por me abençoar e me guiar ao longo desta jornada.

Sou profundamente grato à minha família pelo incentivo constante, pelo apoio incondicional e por sempre acreditarem na realização dos meus sonhos. Vocês foram e sempre serão meus maiores motivadores.

Agradeço ao meu grupo de pesquisa, Grupo Computacional de Catálise e Espectroscopia (GCCE), pelo acolhimento, aprendizado e respeito, tanto no âmbito científico quanto pessoal. Em especial, deixo meu sincero agradecimento à Vania, pela dedicação, paciência e pelo cuidado com cada um de nós, sempre pronta a ajudar e ensinar.

À minha orientadora, Professora Dra. Ana Paula de Lima Batista, agradeço pelo incentivo, apoio e conselhos valiosos. Sua dedicação, esforço e humanidade são exemplos que me inspiram diariamente.

Sou grato também aos colegas de graduação — Amanda Rocha, Ana Beatriz, Ana Julia Mariano, Andriele Santos, Débora Martins, Fernando Avila, Fernanda Milanez, Guilherme Couto, Helena Taraborelli, Joana Silveira, Larissa Moraes, Larissa Moreno, Laura Reis, Leticia Rodrigues, Letícia Dias, Lívia Conceição, Lívia Xavier, Ludmilla Baldan, Maiara Medeiros, Maria Clara Zanetti, Mariana Guimarães, Mariana Martinussi, Pedro Morete, Rafaela Consulín, Rafaela Eliasquevici, Rafaella Silva — pelo companheirismo e suporte nessa caminhada.

Agradeço ainda aos colegas e colaboradores da Atom Jr.: Angélica, Aline Vidal, Bruna Tiemi, Érika Costa, Giovanna Guardia, José Yacubian, Juliana, Maria Eduarda Benetton, Maria Eduarda Lima, Maria Paula, Matheus Santos, Vitor Machado, por sua parceria e amizade.

Por fim, agradeço aos docentes que, com paciência e dedicação, contribuíram para minha formação ao longo desses anos, em especial ao Prof. Dr. Kalil Bernardino (DQ), à Profa. Dra. Luciane Goes (DQ) e à Profa. Dra. Rosineide Gomes da Silva Cruz (DEQ). Agradeço também à Profa. Dra. Sthefany dos Santos Sena, por gentilmente aceitar compor minha banca examinadora.

Resumo

Apesar de amplamente reconhecido por sua toxicidade, o monóxido de carbono (CO) tem sido investigado como um agente terapêutico promissor. Contudo, seu uso clínico é limitado pelos riscos associados à inalação descontrolada. Para contornar essa limitação, desenvolveram-se moléculas liberadoras de CO (CORMs), capazes de armazenar e liberar o gás de forma controlada em sistemas biológicos. Entre essas, os fotoCORMs de metais de transição, liberadores ativados por luz, destacam-se por permitir controle temporal e espacial da liberação. No entanto, a maioria é ativada por radiação ultravioleta, pouco penetrante e potencialmente danosa aos tecidos. Assim, há crescente interesse no desenvolvimento de fotoCORMs responsivos à luz visível ou infravermelha, que ofereçam maior seletividade e segurança. Esta monografia discute os aspectos terapêuticos do CO, o papel de centros metálicos carbonílicos, mecanismos e estratégias de liberação, avanços em fotoCORMs, além da contribuição da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) e sua extensão dependente do tempo, a (TD-DFT), na compreensão e no planejamento de novas estruturas moleculares.

Palavras-chave: monóxido de carbono, complexos carbonílicos metálicos, fotoCORM, DFT

Abstract

Despite being widely recognized for its toxicity, carbon monoxide (CO) has been investigated as a promising therapeutic agent. However, its clinical use is limited by the risks associated with uncontrolled inhalation. To overcome this limitation, carbon monoxide-releasing molecules (CORMs) have been developed, capable of storing and releasing the gas in a controlled manner in biological systems. Among these, light-activated CO-releasing molecules based on transition metals (photoCORMs) stand out for allowing temporal and spatial control of the release. Nevertheless, most are activated by ultraviolet radiation, which has low penetration and is potentially harmful to tissues. Thus, there is growing interest in the development of photoCORMs responsive to visible or infrared light, which offer greater selectivity and safety. This monograph discusses the therapeutic aspects of CO, the role of carbonyl metal centers, release mechanisms and strategies, advances in photoCORMs, and the contribution of Density Functional Theory (DFT) and its time-dependent extension (TD-DFT) to the understanding and design of new molecular structures.

Keywords: carbon monoxide, metal carbonyl complexes, photoCORMs, DFT

Lista de Figuras

Figura 1:	Representação da ligação do CO ao grupo heme da hemoglobina (a) e da inibição do complexo IV mitocondrial pelo CO (b).	13
Figura 2:	Mecanismo da produção enzimática de monóxido de carbono por meio da degradação do grupo heme pela heme oxigenase (HO).	14
Figura 3:	Caminhos alternativos para a liberação terapêutica de CO em tecidos-alvo.	15
Figura 4:	Representação simplificada do diagrama dos orbitais moleculares de valência do CO. Os orbitais foram obtidos por meio de um cálculo <i>single-point</i> , utilizando o <i>software</i> ORCA 6.0.1 no nível de teoria DFT, com o funcional B3LYP e o conjunto de base def2-TZVP.	17
Figura 5:	Representação da ligação M–CO.	18
Figura 6:	Representação dos mecanismos de liberação de CO (a) associativo e (b) dissociativo.	21
Figura 7:	Representação de compostos associados aos principais estímulos responsáveis pela liberação de CO.	23
Figura 8:	Primeiros FotoCORMs com aplicação biológica reportados na literatura.	24
Figura 9:	FotoCORM reportado por Schatzschneider.	24
Figura 10:	fotoCORMs ativados por radiação UV.	26
Figura 11:	CORM-S1 (a) e fotoCORM baseado em [FeFe]–hidrogenase (b).	26
Figura 12:	Estruturas selecionadas de fotoCORMs desenvolvidos por Mascharak e colaboradores (a-h).	27
Figura 13:	Estrutura do fotoCORM de manganês proposto por Bengali.	29

Figura 14: Estrutura do complexo de Zn desenvolvido por Berreau e colaboradores (a-d).	30
Figura 15: Estruturas dos complexos de azobipiridina elaborados por Zobi.	31
Figura 16: Orbitais moleculares e respectivos diagramas de energia para os complexos (1-4), destacando as transições associadas à banda de menor energia.	33
Figura 17: (a) Espectros eletrônicos dos complexos (1) e (2); (b) Orbitais de fronteira e transições MLCT calculadas via TD-DFT/CAM-B3LYP/LANL2DZ/PCM(DMSO).	34
Figura 18: (a) Diagrama de energia calculado por DFT/PBE1PBE/LANL2DZ/COSMO (DMSO) para os complexos (1-5), mostrando os orbitais moleculares (MOs) envolvidos nas transições HOMO→LUMO. (b) Espectros de absorção UV-Vis experimentais e (c) simulados por TD-DFT/PBE1PBE/def2-TZVP/COSMO(DMSO) para os complexos (1-5).	36

Lista de Siglas e Abreviações

6-31G(d,p)	Conjunto de bases 6-31G com funções de polarização nos orbitais s e p (<i>6-31G basis set with polarization functions on s and p orbitals</i>)
ATP	Trifosfato de Adenosina (<i>Adenosine Triphosphate</i>)
B3LYP	Funcional híbrido de Becke de três parâmetros com correção de Lee-Yang-Parr (<i>Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr hybrid functional</i>)
CAM-B3LYP	Funcional híbrido com correção de separação de alcance CAM-B3LYP (<i>Coulomb-Attenuating Method B3LYP</i>)
CORM	Molécula Liberadora de Monóxido de Carbono (<i>Carbon Monoxide-Releasing Molecule</i>)
COSMO	Modelo de Solvatação por Condutor (<i>Conductor-like Screening Model</i>)
CT	Transferência de Carga (<i>Charge Transfer</i>)
def2-TZVP	Conjunto de bases triple-zeta com polarização (<i>Triple-zeta Valence with Polarization basis set</i>)
DFT	Teoria do Funcional da Densidade (<i>Density Functional Theory</i>)
DMSO	Dimetilsulfóxido (<i>Dimethyl Sulfoxide</i>)
ET-CORM	Molécula Liberadora de Monóxido de Carbono Ativada por Enzima (<i>Enzyme-Triggered Carbon Monoxide-Releasing Molecule</i>)
FotoCORM	Molécula Liberadora de Monóxido de Carbono Ativada por Luz (<i>Photoactivated Carbon Monoxide-Releasing Molecule</i>)
Hb	Hemoglobina (<i>Hemoglobin</i>)
HO-1	Heme oxigenase-1 (<i>Heme Oxygenase-1</i>)
HO-2	Heme oxigenase-2 (<i>Heme Oxygenase-2</i>)
HOMO	Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia (<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>)
ILCT	Transferência de Carga Intraligante (<i>Intra-Ligand Charge Transfer</i>)
LANL2DZ	Conjunto de bases LANL2DZ com pseudopotencial efetivo (<i>Los Alamos National Laboratory 2 Double-Zeta</i>)

LUMO	Orbital Molecular Desocupado de Menor Energia (<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>)
MCCs	Centros Metálicos Carbonílicos (<i>Metal Carbonyl Complexes</i>)
MLCT	Transferência de Carga do Metal para o Ligante (<i>Metal-to-Ligand Charge Transfer</i>)
NADPH	Fosfato de Dinucleotídeo de Adenina e Nicotinamida (<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>)
NIR	Infravermelho Próximo (<i>Near-Infrared</i>)
NIST CCCBDB	Banco de Dados de Estrutura e Energia do NIST (<i>NIST Computational Chemistry Comparison and Benchmark Database</i>)
PBE1PBE	Funcional híbrido PBE1PBE (também conhecido como PBE0) (<i>Perdew–Burke–Ernzerhof hybrid functional</i>)
PCM	Modelo de Campo de Reação Polarizável (<i>Polarizable Continuum Model</i>)
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio (<i>Reactive Oxygen Species</i>)
TD-DFT	Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (<i>Time-Dependent Density Functional Theory</i>)
THF	Tetrahidrofurano (<i>Tetrahydrofuran</i>)
TOM	Teoria dos Orbitais Moleculares (<i>Molecular Orbital Theory</i>)
UV-Vis	Ultravioleta e Visível (<i>Ultraviolet-Visible</i>)

Sumário

1. Introdução	11
2. Revisão Bibliográfica	13
2.1. Monóxido de Carbono: Toxicidade e Potencial Terapêutico	13
2.2. Interação do CO com Metais de Transição	16
2.2.1 Critérios para a Escolha de Metais em CORMs	18
2.3. Liberação Controlada de CO por MCCs: Mecanismos e Estratégias	21
2.4. FotoCORMs de Metais <i>3d</i>	23
2.4.1 DFT e TD-DFT em Casos Seleccionados de FotoCORMs de Mn(I) ..	32
3. Considerações Finais	37
Referências	38

1. Introdução

Diversas substâncias atuam no organismo como sinalizadores celulares, dentre elas os hormônios, como a ocitocina e a insulina, e os neurotransmissores, como a dopamina e o Trifosfato de Adenosina (ATP). Diante disso, imagina-se que as substâncias responsáveis pela sinalização celular sejam complexas e extremamente específicas. Entretanto, em 1980, descobriu-se que moléculas simples, conhecidas como gasotransmissores, os quais estão presentes em todo o sistema biológico, também são capazes de atuar nesse processo.¹ Os gasotransmissores mais conhecidos são o sulfeto de hidrogênio (H_2S), a amônia (NH_3), o óxido nítrico (NO) e o monóxido de carbono (CO).^{2,3}

Em especial, o monóxido de carbono é produzido endogenamente mediante a ação das enzimas heme-oxigenase, durante a degradação do grupo heme, sendo capaz de regular funções celulares ao desencadear efeitos antitumorais, antiapoptóticos, anti-inflamatórios e vasorrelaxantes.⁴⁻¹⁰ Diante disso, a descoberta dos benefícios do CO levou ao seu reconhecimento como um importante agente terapêutico, o que, conseqüentemente, aumentou o interesse em suas propriedades químicas.

No entanto, o uso terapêutico do monóxido de carbono é imensamente arriscado devido à sua toxicidade, sobretudo por sua elevada afinidade pelo centro metálico de Fe(II) da hemoglobina, o que compromete a capacidade dessa proteína de fornecer e transportar oxigênio aos tecidos. Portanto, para que suas funções terapêuticas sejam alcançadas, é necessário que o CO seja liberado de forma controlada, a fim de evitar efeitos tóxicos.^{11,12}

Dessa forma, foram desenvolvidas moléculas capazes de liberar CO a partir de um estímulo, sendo conhecidas como CORMs (Moléculas Liberadoras de Monóxido de Carbono). O crescente entusiasmo por essas moléculas se deve ao fato de que, em princípio, permitem a liberação dosada e direcionada do CO em tecidos inflamados ou lesionados. Atualmente, o estímulo mais utilizado e com maior aplicabilidade no avanço das CORMs é a radiação eletromagnética, uma vez que se trata de um estímulo externo, que permite um maior rastreamento e controle da liberação.¹³⁻¹⁵

As CORMs ativadas pela luz são denominadas como fotoCORMs. Estes carreado-

res foram desenvolvidos por meio de diversos complexos carbonílicos contendo metais de transição conhecidos por sua fotossensibilidade. Contudo, estes compostos organometálicos necessitam apresentar características que os tornam eficazes para aplicação em tratamentos terapêuticos.¹⁵ Estas características são: baixa toxicidade, fotoliberação de CO a partir de baixas energias, com preferencial aplicação de luz visível ou radiação no infravermelho próximo, solubilidade em meio totalmente ou parcialmente aquoso e rastreabilidade através de propriedades luminescentes.¹⁴

Ademais, os mecanismos pelos quais a fotoliberação acontece nessas moléculas ainda demandam estudos que os esclareçam por completo. É fundamental compreender quais são os metais de transição, ligantes e *designs* moleculares mais apropriados para projetar um fotoCORM eficaz. Paralelamente, os métodos de química computacional, como a Teoria do Funcional da Densidade (DFT)¹⁶ e sua extensão dependente do tempo (TD-DFT),¹⁷ mostram-se importantes para investigar os mecanismos de liberação, prever propriedades fotofísicas e eletrônicas, e orientar o desenho adequado de novos fotoCORMs.

Assim sendo, esta monografia tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre fotoCORMs, com ênfase em complexos de metais *3d*, abordando os avanços recentes no entendimento de seus aspectos inorgânicos e nas contribuições de estudos computacionais baseados na Teoria do Funcional da Densidade para o desenvolvimento racional desses compostos. Espera-se, dessa forma, oferecer um panorama crítico e integrado que possa auxiliar futuras pesquisas na área.

2. Revisão Bibliográfica

2.1. Monóxido de Carbono: Toxicidade e Potencial Terapêutico

O monóxido de carbono (CO) é um gás incolor, insípido, inodoro e altamente tóxico.¹⁸ Essas características permitem que o CO alcance concentrações elevadas sem ser detectado, o que configura esse gás entre as causas mais frequentes de mortalidade associadas a envenenamentos, sendo historicamente conhecido como o “assassino silencioso”.¹² Isso porque sua produção ocorre, majoritariamente, pela combustão incompleta de compostos de carbono, por meio de aquecedores com defeito, escapamentos de motores e tabagismo. Os sintomas mais relatados da inalação incluem tonturas, dores no peito, cefaleia e vômitos.^{19,20}

A presença de CO no organismo induz à falta de oxigênio nos tecidos (hipóxia), geralmente considerada responsável pela intoxicação e, eventualmente, pela morte. Esse efeito decorre principalmente da alta afinidade do CO pelo grupo heme da hemoglobina (Hb), competindo diretamente com o oxigênio pelos seus sítios de ligação. Estima-se que a ligação do CO ao grupo heme, Figura 1(a), seja cerca de 230 vezes mais forte do que a do oxigênio, o que inibe o transporte de oxigênio aos tecidos pelos glóbulos vermelhos.²¹ Além disso, outro mecanismo de envenenamento por monóxido de carbono é a inibição do complexo IV, Figura 1(b), também conhecido como citocromo c oxidase, resultando em falha bioenergética, propagação de espécies reativas de oxigênio (ROS) mitocondriais e estresse oxidativo.^{20,22,23}

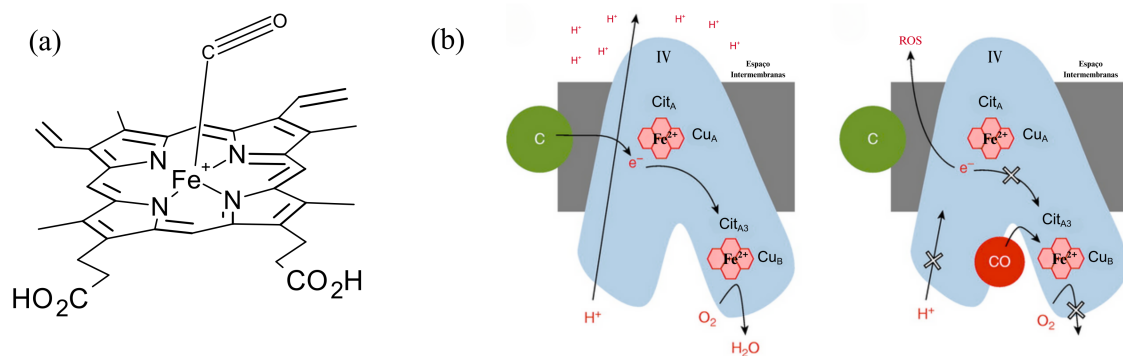


Figura 1: Representação da ligação do CO ao centro metálico do grupo heme da hemoglobina (a) e da inibição do complexo IV mitocondrial pelo CO (b). (Adaptado)²⁴

Apesar de sua notória toxicidade, a presença de CO no sangue humano e animal já era conhecida desde o século XIX, quando John Haldane descreveu seus efeitos fisiológicos no organismo humano.²⁵ No entanto, apenas na década de 1950 surgiram indícios de sua produção endógena, inicialmente observados por Sjöstrand.²⁶ A consolidação do CO como molécula biologicamente relevante se deu por três descobertas fundamentais: (i) a constatação de que o CO é produzido endogenamente em humanos, sendo sua exalação aumentada em condições patológicas;²⁶ (ii) a demonstração de que essa produção está relacionada à degradação oxidativa do heme;²⁶ (iii) e o isolamento e caracterização das enzimas heme oxigenase-1 e heme oxigenase-2 (HO-1 e HO-2).²⁷

Posteriormente, Ryter e colaboradores²⁸ aprofundaram a compreensão dos mecanismos moleculares da produção endógena de monóxido de carbono, evidenciando sua origem na degradação enzimática do grupo heme, catalisada pela heme oxigenase-1 (HO-1). Esse processo, Figura 2, envolve três etapas, iniciando-se com a oxidação do grupo heme por uma molécula de O₂, utilizando Fosfato de Dinucleotídeo de Adenina e Nicotinamida (NADPH) como cofator. A reação leva à clivagem do anel tetrapirrólico, liberando biliverdina, ferro ferroso (Fe²⁺) e CO em proporções equimolares. A biliverdina é então convertida em bilirrubina pela ação da biliverdina redutase, também dependente de NADPH.²⁹

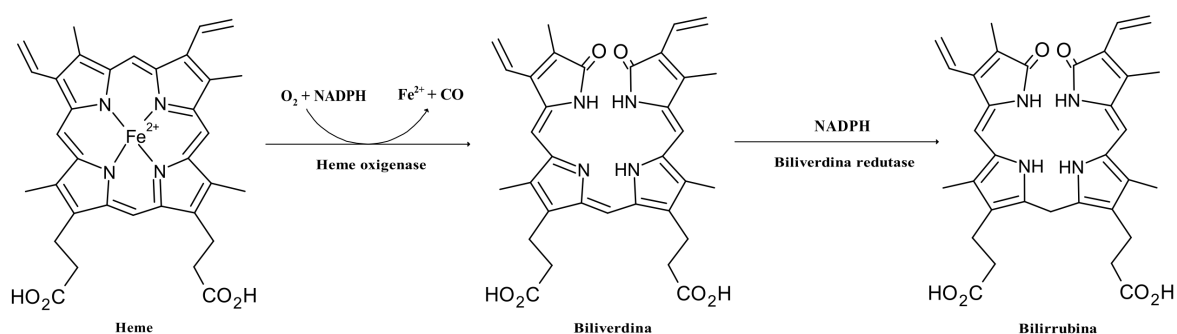


Figura 2: Mecanismo da produção enzimática de monóxido de carbono por meio da degradação do grupo heme pela heme oxigenase (HO). (Adaptado)³⁰

Inicialmente, o CO era visto como um subproduto irrelevante da degradação do grupo heme. No entanto, descobriu-se que ele apresenta efeitos vasodilatadores semelhantes aos observados para o óxido nítrico (NO). Tal descoberta impulsionou investigações extensas

sobre os papéis biológicos e os mecanismos de ação do CO, que o estabeleceram firmemente como uma relevante molécula mensageira gasosa.

Assim como o óxido nítrico, o CO apresenta alta difusibilidade, sendo capaz de atravessar facilmente as membranas celulares. Essa característica permite sua atuação em diferentes regiões e processos biológicos.³¹⁻³⁴ De fato, o CO tem sido associado a atividades anti-inflamatórias, antimicrobianas, antivirais e anticancerígenas,⁴ seja por administração direta via inalatória³⁵ ou por meio de compostos transportadores, Figura 3.³⁶ Os processos celulares de apoptose³⁷⁻³⁹ e autofagia⁴⁰⁻⁴² também podem ser potenciais alvos terapêuticos do CO.

Estudos em modelos animais demonstraram resultados promissores. Ratos com malária cerebral, por exemplo, foram tratados com CO inalatório e observou-se não apenas a prevenção da manifestação da doença, mas também a sobrevivência total dos animais submetidos ao tratamento, indicando efeito anti-inflamatório significativo.⁴³

Além disso, o CO demonstrou potencial para o tratamento de distúrbios vasculares. O efeito desse gasotransmissor foi avaliado em três modelos de roedores com hipertensão arterial pulmonar. Nesses animais, a inalação de CO levou à reversão da patologia, atribuída à estimulação da produção de NO.^{44,45}

Outra aplicação relevante do CO é no transplante e na preservação de órgãos. Takahashi e colaboradores relataram que o gás apresentou uma proteção significativa contra lesão de isquemia/reperfusão renal em modelo de transplante em porcos.⁴⁶

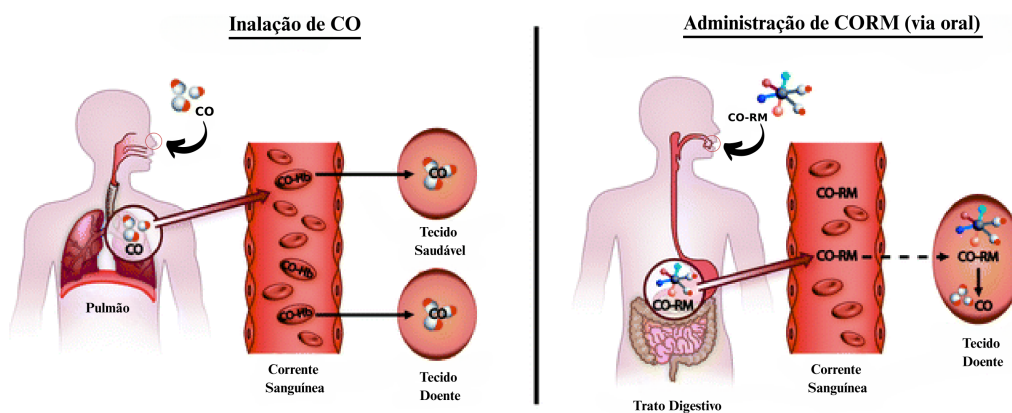


Figura 3: Caminhos alternativos para a liberação terapêutica de CO em tecidos-alvo. (Adaptado)³⁰

Esses resultados destacam o potencial terapêutico da administração inalatória de CO, que atualmente permanece como a via predominante.^{4,35} Nessa forma, o gás alcança os alvéolos pulmonares, difunde-se para os capilares e é então distribuído sistemicamente. No entanto, sua eficácia terapêutica está condicionada à solubilidade nos tecidos, determinada pelos coeficientes de partição entre os compartimentos fisiológicos. Essa característica dificulta o direcionamento seletivo do gás e o controle preciso sobre sua liberação e ação nos tecidos-alvo. Para contornar esses obstáculos, uma rota alternativa é o desenvolvimento de moléculas liberadoras de CO (CORMs).^{47,48} Dentre essas, destacam-se, principalmente, as CORMs baseadas em metais de transição.^{30,44}

2.2. Interação do CO com Metais de Transição

Como exposto anteriormente, a utilização do monóxido de carbono (CO) em contextos terapêuticos tem incentivado o desenvolvimento de compostos capazes de liberar esse gasotransmissor de forma moderada no organismo. O planejamento dessas moléculas exige o entendimento das propriedades estruturais e eletrônicas do CO, sobretudo em relação à sua atuação como ligante em complexos com metais de transição.

Da perspectiva eletrônica, a molécula de CO é formada pela ligação entre dois átomos cujos orbitais de valência estão nos subníveis $2s$ e $2p$. Na teoria dos orbitais moleculares (TOM), os orbitais atômicos desses elementos interagem para formar um conjunto de orbitais moleculares que explicam a forte ligação entre carbono e oxigênio, como exposto na Figura 4. Nessa abordagem, há a formação de orbitais com simetrias σ e π , e a ocupação eletrônica resulta em quatro orbitais ligantes e apenas um antiligante ocupados,^{49,50} atribuindo grande estabilidade à molécula — evidenciada, por exemplo, pela curta distância de ligação, 1,128 Å, e pela alta energia de dissociação, 1072 kJ mol⁻¹,⁵¹ refletindo a robustez dessa ligação.

Quando o CO se liga a centros metálicos, sua estrutura eletrônica possibilita duas principais formas de acoplamento com os orbitais d do metal. A primeira ocorre por meio do par de elétrons localizado no orbital molecular do tipo σ , que corresponde ao orbital molecular ocupado de maior energia (HOMO) do CO. Esse orbital tem caráter doador

e pode interagir com orbitais d vazios do metal, estabelecendo uma ligação sigma. A segunda envolve o orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO), de simetria π^* , que pode receber elétrons provenientes dos orbitais d preenchidos do metal. Esse processo é conhecido como retrodoação, sendo uma característica marcante da interação do CO com metais de transição.^{49,52}

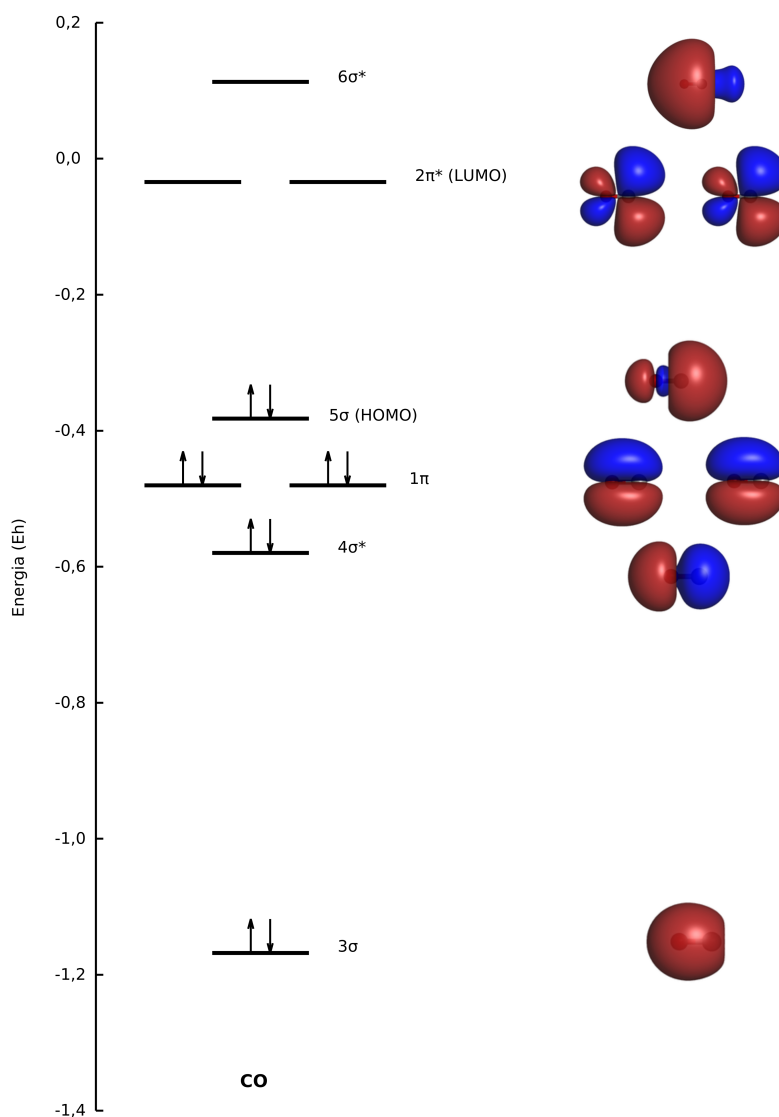


Figura 4: Representação simplificada do diagrama dos orbitais moleculares de valência do CO. Os orbitais foram obtidos por meio de um cálculo *single-point*, utilizando o *software* ORCA 6.0.1 no nível de teoria DFT, com o funcional B3LYP e o conjunto de base def2-TZVP. A geometria molecular foi obtida do banco de dados NIST CCCBDB (<https://cccbdb.nist.gov/>).

A retrodoação é particularmente relevante na estabilização de complexos metálicos, pois permite que o CO atue como um ligante forte, estabilizando tanto estados de oxidação elevados quanto baixos. Essa propriedade decorre do caráter dual do CO — σ -doador e fortemente π -aceptor — o que torna a ligação M–CO sinérgica: uma doação σ eficiente aumenta a densidade eletrônica no metal, intensificando a retrodoação π e fortalecendo a ligação como um todo, como representado na Figura 5. Essa interação é favorecida em metais com baixos estados de oxidação, cujos orbitais d possuem energia suficientemente alta. Por outro lado, a elevação da carga positiva no metal reduz essa energia, dificultando a retrodoação e enfraquecendo a ligação M–CO. A força dessa ligação pode ser modulada por ligantes auxiliares ou por mudanças no estado eletrônico do complexo, como ocorre em processos fotoinduzidos.^{49–51}

Do ponto de vista químico, essas características justificam o uso recorrente de ligantes carbonílicos na química organometálica e, mais recentemente, em sistemas com interesse biomédico. Em complexos projetados como CORMs, compreender a natureza da ligação M–CO é essencial para controlar a liberação de CO.⁴⁹

Assim, o conhecimento da estrutura eletrônica do CO, aliado à compreensão de sua interação com metais de transição, constitui uma base sólida para o desenvolvimento de moléculas liberadoras de CO baseadas em complexos metálicos.

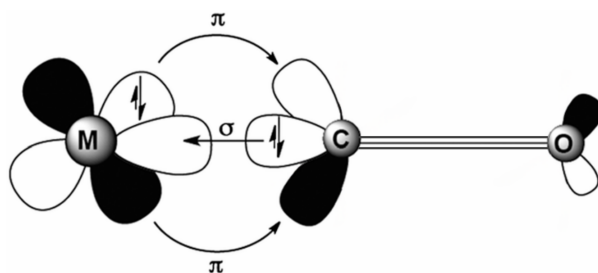


Figura 5: Representação da ligação M–CO. (Adaptado)³⁰

2.2.1 Critérios para a Escolha de Metais em CORMs

A escolha do metal em um CORM é de importância crítica, especialmente considerando as restrições frequentemente levantadas em relação ao uso de fármacos baseados em metais de transição.⁵³ Compostos binários do tipo MCCs (Centros Metálicos Car-

bonílicos) $[M(\text{CO})_n]^z$, em que n é o número de moléculas de CO e z é a carga do complexo, podem ser sintetizados com praticamente todos os metais de transição. Quando ligantes auxiliares são introduzidos, a diversidade de MCCs possíveis se torna imensa.³⁰

Contudo, considerações básicas de estabilidade para MCCs excluem o uso de metais dos grupos 3, 4 e 5 (tríades Sc, Ti e V), pois esses elementos só formam ligações M–CO sob condições fortemente redutoras e em estados de oxidação altamente sensíveis ao oxigênio. Complexos dos grupos 9 e 10 tendem a ser eletronicamente insaturados (16 elétrons), enquanto os derivados de CO dos metais do grupo do cobre são, em sua maioria, muito lábeis. A exclusão adicional do tecnécio por ser artificial e radioativo, limita as melhores opções aos elementos Cr, Mo, Mn, Re, Fe e Ru (grupos 6, 7 e 8), nos quais predominam complexos cineticamente estáveis de 18 elétrons, como os melhores candidatos metálicos para CORMs. De fato, esses metais são os mais empregados em estudos publicados até o momento.³⁰

Rutênio e rênio não apresentam funções biológicas conhecidas, o cromo possui papel biológico restrito, enquanto ferro, manganês e molibdênio são metais essenciais, estando presentes em diversos processos enzimáticos.³⁰

Apesar das limitações eletrônicas típicas dos metais do grupo 9 — como a tendência à insaturação eletrônica e menor estabilidade — alguns têm despertado interesse biomédico. O cobalto, por exemplo, tem sido amplamente estudado em CORMs com potencial atividade antitumoral, muitas vezes conjugado a fármacos para efeito terapêutico combinado.^{54–56} Já o irídio apresenta uma química organometálica robusta, formando complexos estáveis com capacidade de liberação controlada de CO. Suas propriedades cinéticas favoráveis, como estabilidade em meio biológico e resistência à substituição rápida por ligantes biomoleculares, o tornam promissor para aplicações farmacológicas, permitindo um melhor controle terapêutico.^{57,58}

A química organometálica estabelecida sugere que carbonilas de Mn e Re podem fornecer sistemas flexíveis e versáteis para liberação de CO.⁵⁹ Embora o fragmento $\text{Re(I)}(\text{CO})_3$ seja difícil de ativar devido à configuração d^6 e às fortes ligações Re–CO, complexos com $\text{Re(II)}(\text{CO})_2$ já demonstraram utilidade em contextos biomédicos, promovendo liberação

controlada de CO e apresentando baixa toxicidade.⁶⁰

Derivados carbonílicos de Mn(I), por sua vez, apresentam boa estabilidade mesmo em condições oxidativas e permitem controle preciso da substituição de ligantes, inclusive com biomoléculas.⁶¹ Entretanto, há relatos de neurotoxicidade associada à exposição prolongada ao manganês, incluindo distúrbios motores.⁶²

Por outro lado, o Ru tem sido empregado em diversos fármacos anticâncer experimentais⁶³ e em várias moléculas sequestradoras de NO testadas em modelos animais, sem relatos de toxicidade aguda ou subaguda atribuída ao metal.⁶⁴ Ele possui uma extensa química de carbonilas, sobretudo no estado de oxidação Ru(II), e foi o primeiro metal a originar CORMs amplamente estudados.^{44,65}

O ferro é onipresente nos organismos vivos e a coordenação do CO ao ferro ocorre comumente nos estados de oxidação Fe(0) e Fe(II).⁶⁶ Embora muitos complexos carbonílicos de ferro sejam facilmente oxidados, como o heme livre, há famílias de complexos carbonílicos de ferro estáveis ao ar que representam alternativas promissoras para o desenvolvimento de CORMs.⁶⁶

O molibdênio (Mo), o metal de transição mais abundante nas águas oceânicas na forma de molibdato $[\text{MoO}_4]^{2-}$, é o único da segunda série com função biológica essencial. Embora sua deficiência seja rara em humanos, pode causar efeitos graves, como distúrbios neurológicos e alterações no metabolismo de enxofre.⁶⁷ Em contrapartida, as possíveis consequências tóxicas da ingestão excessiva ainda são pouco compreendidas e relatadas de forma contraditória.⁶⁸

Estudos metabólicos indicam uma rápida adaptação fisiológica à administração dietética ou intravenosa de molibdênio.⁶⁹ Dependendo dos ligantes auxiliares, o CO pode formar complexos estáveis cinética e termodinamicamente com Mo em estados de oxidação que variam de Mo(0) a Mo(IV), oferecendo uma base ampla para a construção de CORMs farmacologicamente aceitáveis.³⁰

Portanto, a seleção adequada do metal e dos ligantes auxiliares, bem como a estratégia de liberação do composto, desempenha um papel crucial no desenvolvimento de CORMs eficazes e seguros para aplicações biomédicas. A combinação desses fatores define não ape-

nas a estabilidade e reatividade do complexo, mas também sua compatibilidade biológica, toxicidade potencial, perfil de liberação de CO e, em última instância, sua viabilidade terapêutica.

2.3. Liberação Controlada de CO por MCCs: Mecanismos e Estratégias

A liberação controlada de monóxido de carbono (CO) a partir de moléculas carreadoras — denominadas CORMs — depende, de modo geral, da ativação por gatilho específico, o qual pode ter origem endógena ou exógena. Em todos os casos, a dissociação do CO ocorre mediante o enfraquecimento das interações metal–ligante, tanto na ligação σ do tipo frontal ($d-\sigma$) quanto na retrodoação π ($d-\pi^*$), o que resulta na clivagem da ligação M–CO. O conhecimento dos mecanismos de liberação não apenas permite o controle da taxa de dissociação, mas também fornece meios para ajustar o local e o momento da liberação, o que é essencial para aplicações terapêuticas.⁷⁰

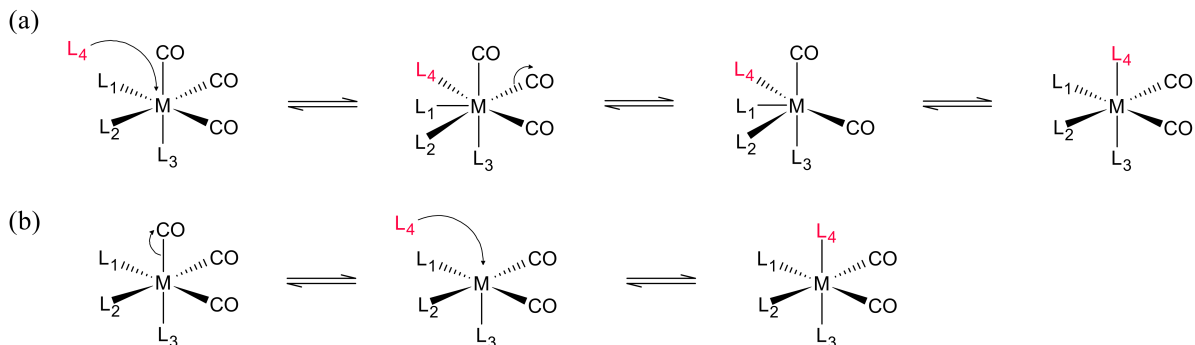


Figura 6: Representação dos mecanismos de liberação de CO (a) associativo e (b) dissociativo.⁷⁰

Os gatilhos endógenos envolvem interações que ocorrem naturalmente no ambiente biológico, sem a necessidade de intervenção externa. Um dos primeiros mecanismos descritos nesse contexto foi a simples troca de ligante, na qual as moléculas de CO são substituídas por espécies coordenantes presentes no meio, como solventes ou biomoléculas. Essa substituição pode seguir dois caminhos: o mecanismo associativo, no qual um ligante (L') se aproxima do centro metálico e começa a formar uma nova ligação, Figura

6(a). Isso aumenta temporariamente o número de coordenação do complexo, causando o alongamento de uma das ligações M–CO, que acaba se rompendo. Com a saída do CO, a nova ligação L'–M se consolida.⁷¹

Por sua vez, o mecanismo dissociativo ocorre quando uma molécula de CO se dissocia inicialmente do metal, criando uma vacância para posterior coordenação do novo ligante,⁷² Figura 6(b). Apesar da simplicidade, esses mecanismos podem ser pouco previsíveis em meios biológicos complexos, tornando interessante o uso de gatilhos endógenos mais específicos.

Entre os gatilhos endógenos mais estudados, destacam-se as variações de pH e a ativação enzimática. Em ambientes ácidos, como o estômago, lisossomos ou regiões específicas de proteínas, a protonação de espécies coordenadas (como H₂O e H₂NR) pode alterar o potencial redox do centro metálico, favorecendo sua oxidação e enfraquecendo a retroligação metal–ligante.³⁰ Já os ET-CORMs (Moléculas Liberadoras de Monóxido de Carbono Ativadas por Enzimas) representam uma estratégia mais seletiva, na qual a liberação de CO ocorre por meio da hidrólise enzimática de ésteres dienólicos de ferro. Esse processo, descrito por Schmalz e colaboradores,⁷³ foi realizado utilizando CORMs baseados em Fe(II) e leva à formação de intermediários instáveis que, em meio oxidante, liberam CO e geram espécies de Fe(III).

Alternativamente, gatilhos exógenos requerem a aplicação de estímulos externos ao organismo para induzir a liberação de CO. Esses estímulos incluem temperatura, potenciais redox e, mais notoriamente, radiação eletromagnética, Figura 7. Dentre esses, a ativação por luz, que define as fotoCORMs, tem atraído atenção especial, uma vez que diferentes comprimentos de onda podem ser usados para obter um controle espacial e temporal preciso, com equipamentos de baixo custo e portabilidade.⁷⁴ Entretanto, muitas das fotoCORMs desenvolvidas até o momento são ativas apenas na região do ultravioleta (300-400 nm), o que limita sua penetração em tecidos biológicos. Isso motivou o desenvolvimento de ligantes que promovam deslocamentos batocrômicos (para comprimentos de onda maiores), favorecendo a ativação na região visível do espectro.⁷⁵

O projeto racional de fotoCORMs depende fortemente da compreensão das transições

eletrônicas que favorecem a fotolabilização. Estudos mostram que transições de Carga Metal–Ligante (MLCT) desempenham papel essencial nesse processo, principalmente quando envolvem orbitais d ocupados (como em Mn(I), Re(I), Fe(II), Ru(II)) e ligantes capazes de estabilizar os orbitais antiligantes. No caso do complexo modelo $\text{Cr}(\text{CO})_6$, por exemplo, a excitação eletrônica ocasiona a ocupação dos orbitais não ocupados de menor energia (LUMO) com caráter antiligante, o que reduz a possibilidade de encontrar elétrons nos orbitais que participam da retroligação, enfraquecendo a ligação M–CO e favorecendo a liberação de CO.^{76,77} A teoria de orbitais moleculares tem sido fundamental para prever as energias de excitação e orientar o *design* de novas fotoCORMs.

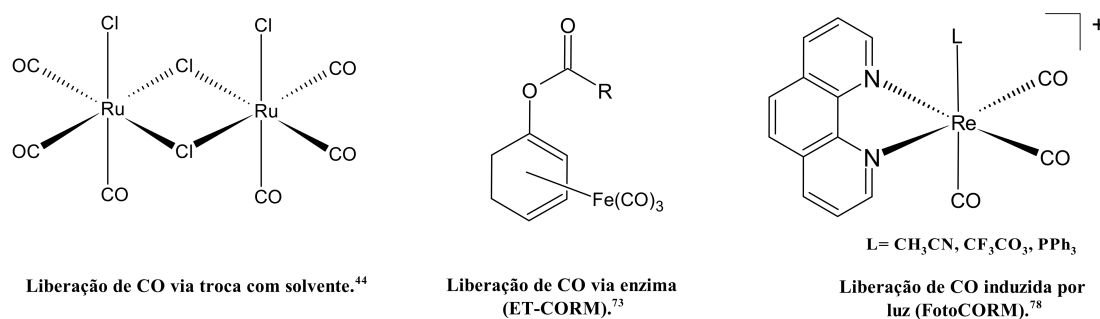


Figura 7: Representação de compostos associados aos principais estímulos responsáveis pela liberação de CO.^{44, 73, 78}

2.4. FotoCORMs de Metais $3d$

O termo fotoCORM foi introduzido por Ford e colaboradores,¹⁵ que investigaram a liberação de pequenos gasotransmissores — no caso, óxido nítrico e monóxido de carbono — a partir de complexos de metais de transição, notadamente um complexo de tungstênio que apresenta liberação de CO e solubilidade em água. Posteriormente, Motterlini e colaboradores relataram o primeiro uso biológico da liberação de CO induzida por luz, utilizando compostos químicos como os complexos metálicos carbonílicos puros $\text{Fe}(\text{CO})_5$ (Figura 8(a)) e $\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$ (Figura 8(b)). Devido à baixa solubilidade em meio aquoso e à toxicidade — especialmente no caso do composto de ferro — o desenvolvimento desses CORMs só foi possível mediante a modificação dos ligantes auxiliares ao redor do centro metálico.

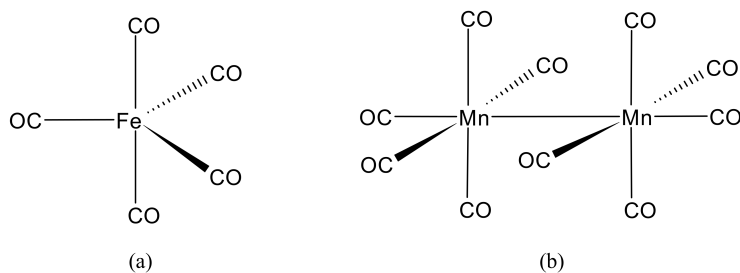


Figura 8: Primeiros FotoCORMs com aplicação biológica reportados na literatura.⁴⁴

Ao longo dos anos, o fragmento *fac*-[Mn(CO)₃]⁺ tornou-se a unidade estrutural predominante no avanço dos fotoCORMs. O primeiro ligante utilizado nesses sistemas de liberação fotoativável de CO com base nesse núcleo foi o tridentado tris(pirazolil)metano, Figura 9, conforme relatado por Schatzschneider.⁷⁹ O fotoCORM resultante era capaz de liberar dois equivalentes de CO por unidade de manganês.^{79,80}

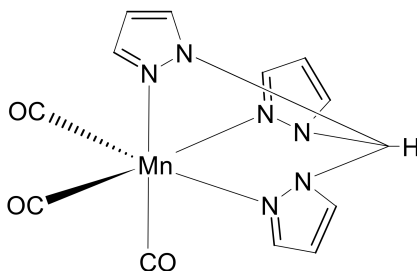


Figura 9: FotoCORM reportado por Schatzschneider.⁷⁹

De modo geral, o mecanismo de liberação e saída do CO a partir de complexos metálicos carbonílicos de metais de transição é hoje bem compreendido. Devido à forte capacidade π -aceptora do ligante carbonila, o CO gera um campo ligante intenso, reforçado por uma doação σ sinérgica do CO para um orbital d vazio do metal, acompanhada por uma retrodoação π de um orbital d ocupado do metal para o orbital antiligante (π^*) do CO. A irradiação do fotoCORM com energia suficiente pode promover a excitação de elétrons dos orbitais d , o que, por um lado, eleva o estado de oxidação formal do íon metálico central e, por outro, enfraquece a interação sinérgica M–CO (σ - π). O resultado líquido é o enfraquecimento da ligação metal–carbonila, promovendo, assim, a liberação de CO.⁸¹

Esse modelo simplificado também é útil para compreender a liberação fotoinduzida de CO por meio de processos de transferência de carga do metal para o ligante (MLCT), nos

quais elétrons são excitados (isto é, transferidos) de um orbital d do metal para o orbital antiligante π^* de um ligante auxiliar. Essa rota é uma das mais proeminentes para a fotolabilização do CO.⁸¹

O papel dos ligantes auxiliares é decisivo para ajustar a transferência de carga MLCT, o comprimento de onda de irradiação, a taxa de liberação de CO e a toxicidade dos fotoprodutos. Para alcançar a fotoativação com luz visível, a diferença de energia entre os orbitais envolvidos na transferência eletrônica (por exemplo, os níveis de energia HOMO–LUMO) deve ser a menor possível. Ligantes com hiperconjugação e grupos π -aceptores em sua estrutura são empregados com esse objetivo, juntamente com átomos π -doadores diretamente coordenados ao centro metálico.⁸² Ânions brometo e cloreto são frequentemente escolhidos como esse último tipo de ligante.⁸³

Ajustar o comprimento de onda de ativação dos fotoCORMs é apenas um dos requisitos para torná-los potencialmente úteis em aplicações médicas. Em princípio, qualquer fotoCORM deve ser biocompatível com sistemas biológicos para que possa ser investigado mais a fundo. Assim, solubilidade em água, em meios biológicos (como tampão fosfato) ou em misturas aquosas com DMSO, baixa toxicidade tanto do composto quanto de seus fotoprodutos, além de sua eliminação eficaz do organismo, são características essenciais para um fotoCORM com potencial farmacêutico.

A concepção de novas moléculas fotoativáveis liberadoras de CO que sejam não tóxicas, estáveis em meios fisiológicos e capazes de liberar CO de forma segura e eficiente sob iluminação com luz visível continua sendo um desafio. Até o momento, a grande maioria dos fotoCORMs organometálicos libera CO apenas sob irradiação com luz ultravioleta (UV).^{84–89} FotoCORMs baseados no modelo *fac*-[Mn(CO)₃]⁺ com ligantes tripodais constituem um exemplo típico.⁸⁰ Berends e Kurz substituíram um anel pirazolil por uma unidade acetato, conferindo carga neutra ao complexo.⁹⁰ Eles demonstraram um processo de liberação de CO em etapas e propuseram a formação de fotoprodutos intermediários antes da oxidação do centro metálico e da formação de uma espécie Mn–O–Mn. Além disso, esse complexo apresentou melhor desempenho na liberação de CO em comparação ao fotoCORM tris-pirazolil de Schatzschneider.⁷⁹

Ademais, o grupo de Kelebekli relatou novos complexos de manganês tricarbonílicos contendo derivados de bipyridil e imidazol, Figura 10.^{91,92} Esse conjunto de compostos demonstrou eficácia no tratamento de tumores e atividade citotóxica contra células de câncer de mama. Também foram observadas propriedades antioxidantes frente aos radicais 2,2-difenil-1-picrilhidrazil, superóxido e nitroxila. Em conjunto, esses resultados indicam avanços promissores para o uso de fotoCORMs como modelos de fármacos no combate ao câncer, com destaque para o câncer de mama.

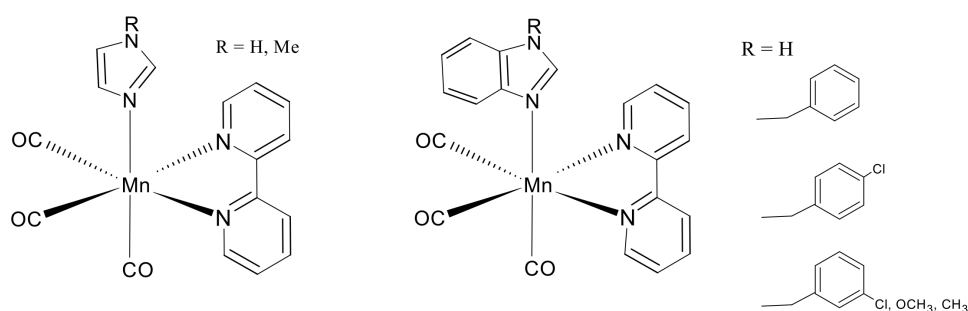


Figura 10: FotoCORMs ativados por radiação UV.^{91,92}

Westerhausen e colaboradores relataram, em 2011, um complexo ferroso dicarbonil bis(cisteamina), denominado CORM-S1, Figura 11(a).⁶⁶ Sabe-se que este é o primeiro fotoCORM ativado por luz visível (isto é, > 450 nm). De fato, a irradiação do composto com luz de 470 nm promove uma liberação constante de CO ao longo de vários minutos, enquanto a exposição à luz branca de amplo espectro resulta em uma liberação rápida e completa de CO em meio fisiológico. Essa propriedade, juntamente com a alta solubilidade em água do complexo, indica sua potencial biocompatibilidade.

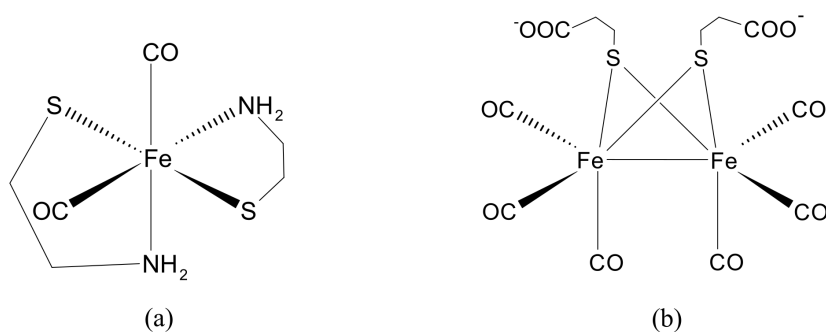


Figura 11: CORM-S1 (a) e fotoCORM baseado em [FeFe]–hidrogenase (b).^{66,93}

Outro exemplo interessante de fotoCORM biocompatível é o derivado de [FeFe]–hidrogenase proposto por Fan e colaboradores, Figura 11(b).⁹³ Os grupos carboxilato na cadeia lateral conferem ao complexo uma polaridade que favorece sua solubilidade em água, e os ligantes CO são completamente liberados por irradiação com luz branca. Investigações detalhadas também foram realizadas com irradiação específica a 390 nm.

No início de 2012, Mascharak relatou o uso da amina (2-piridilmetil)(2-quinolilmetil) como ligante tripodal para complexos do tipo *fac*-[Mn(CO)₃]⁺ ((a), Figura 12), resultando em um fotoCORM ativado por luz visível.⁹⁴ Ainda naquele ano, o mesmo grupo descreveu um avanço significativo rumo à ativação de fotoCORMs por luz visível, utilizando bases de Schiff altamente conjugadas como ligantes para núcleos semelhantes.⁹⁵

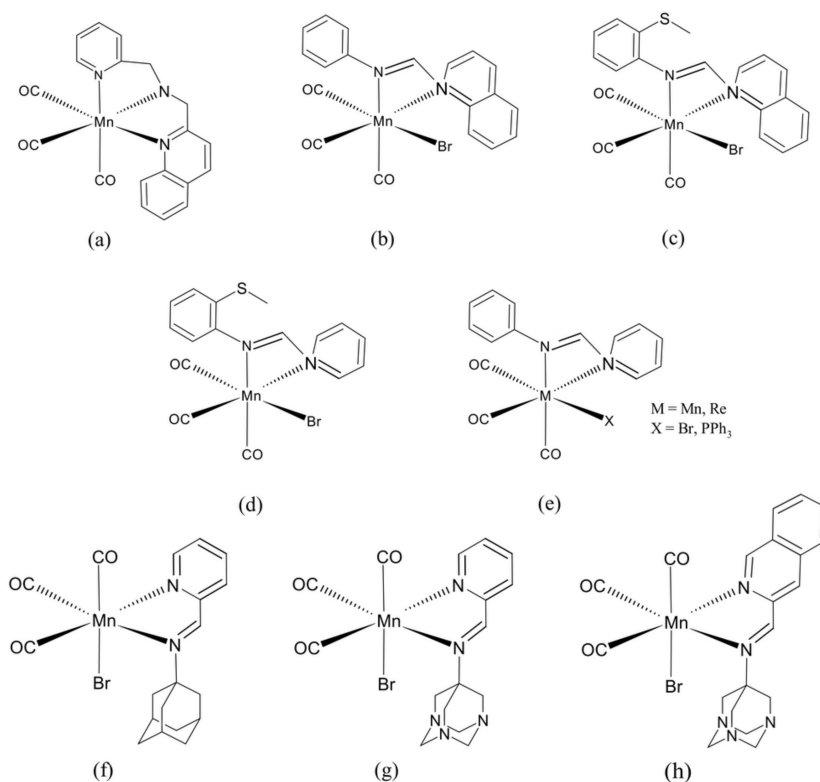


Figura 12: Estruturas selecionadas de fotoCORMs desenvolvidos por Mascharak e colaboradores (a-h).^{94–97}

Dentre os compostos desenvolvidos, destacaram-se os complexos [MnBr(CO)₃(qmtpm)] ((c), Figura 12) e [MnBr(CO)₃(pmtpm)] ((d), Figura 12), que exibem máximos de absorção de transferência de carga metal-ligante (MLCT) em 535 e 530 nm, respectivamente.

Conforme descrito anteriormente, essas transições de baixa energia foram atribuídas ao efeito combinado da hiperconjugação do ligante bidentado, ao caráter π -doador do ligante auxiliar brometo e à natureza doadora de elétrons do grupo $-SMe$.⁹⁶

Com base nessas observações, o grupo projetou e sintetizou, em 2014, complexos contendo ligantes do tipo azobipiridina, Figura 12(e).⁹⁶ O complexo com Mn como centro metálico e brometo como ligante auxiliar apresenta uma transição MLCT a 585 nm, enquanto o análogo contendo Re como metal central exibe uma banda MLCT em 530 nm.

Cálculos DFT realizados para investigar essa discrepância indicaram que o acoplamento spin-órbita (proeminente em metais pesados)⁹⁸ promove a transição entre os estados 1MLCT e 3MLCT no complexo de rênio, dissipando a energia de excitação sem induzir a ruptura da ligação Re-CO. Conforme esperado, ambos os complexos contendo PPh_3 (trifenilfosfina) como ligante auxiliar apresentam baixa energia de transição MLCT, devido ao elevado caráter π -aceptor do PPh_3 .

Posteriormente, Mascharak e colaboradores relataram a liberação de CO induzida por luz visível a partir de um fotoCORM biocompatível à base de manganês, contendo três carbonilas e apresentando boa solubilidade em água.⁹⁷ Três complexos baseados em ligantes α -diimínicos foram preparados ((f-h), Figura 12), e um deles ((g), Figura 12) demonstrou capacidade de liberação de monóxido de carbono para a mioglobina em solução tampão de fosfato. Nesses sistemas, uma das funções imina não está inserida em um anel rígido conjugado, o que confere maior absorvidade molar e liberação mais rápida de CO, em comparação com ligantes α -diimínicos mais rígidos, como bipyridina ou fenantrolina.⁹⁹

Com o objetivo de aprimorar o acúmulo em locais específicos, a captação celular, a baixa toxicidade dos subprodutos e a solubilidade em água desses CORMs, Mascharak e seu grupo propuseram derivados de adamantilamina contendo ligantes funcionalizados, Figura 12(f-g).^{100,101} Compostos à base de aminoadamantano já são comercialmente disponíveis no mercado farmacêutico e são utilizados no tratamento de carcinoma de ovário e de cânceres humanos de próstata e cólon.^{102,103} Os efeitos colaterais dos ligantes à base

de adamantano liberados após a fotoativação dos CORMs, bem como sua captação celular, também foram estudados em detalhes e mostraram resultados promissores.¹⁰³ Os três CORMs apresentaram liberação de CO quando iluminados com luz de 450 nm.

Considerando que ligantes diimínicos hiperconjugados coordenados a complexos *fac*-[Mn(CO)₃]⁺ permitem a ativação de fotoCORMs por luz visível e consequente liberação de monóxido de carbono, o grupo de Bengali propôs o composto demonstrado na Figura 13.¹⁰⁴ Essa espécie apresentou uma transição MLCT em 582 nm, e sua irradiação com luz de 560 nm promoveu rápida liberação de CO, via substituição de uma carbonila por uma molécula de solvente (CH₃CN ou THF). Cálculos de DFT realizados para o composto e para o cátion correspondente diimina tetracarbonílico de manganês indicaram que o ambiente estérico volumoso ao redor dos ligantes carbonila é o principal fator responsável pelo enfraquecimento da interação metal-carbonila.

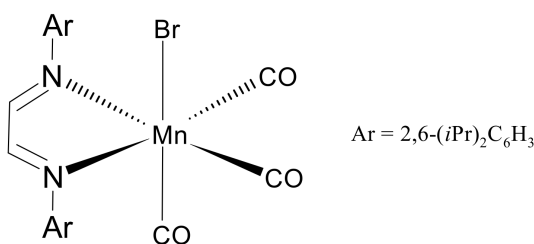


Figura 13: Estrutura do fotoCORM de manganês proposto por Bengali.¹⁰⁴

Uma característica inovadora e interessante foi demonstrada por Berreau e colaboradores,¹⁰⁵ ao descreverem uma classe de fotoCORMs contendo derivados de flavonato. Eles relataram dois tipos de complexos de Zn(II) com flavonolato, Figura 14, que exibem absorção deslocada para o vermelho (efeito batocrômico) e liberação aprimorada de CO, em comparação com os flavonóis livres correspondentes. Esses ligantes já eram conhecidos por liberar CO em meio orgânico ou misturas orgânico/água quando ativados por luz visível.¹⁰⁶ No estudo, foi demonstrado que modificações no anel fenólico das estruturas de flavonol foram determinantes para o deslocamento batocrômico do máximo de absorção do ligante livre. Por exemplo, quando grupos substituintes do tipo dialquilamina e tiona foram combinados no ligante, Figura 14(d), o máximo de absorção apresentou um deslocamento significativo.

De forma semelhante aos flavonóis livres, o máximo de absorção MLCT dos complexos sofreu um deslocamento gradual, variando de 409 nm ((a), Figura 14) até 544 nm ((d), Figura 14), evidenciando que a modulação estrutural dos ligantes impacta diretamente a posição da transição MLCT, sem alterar a quantidade de CO liberada.

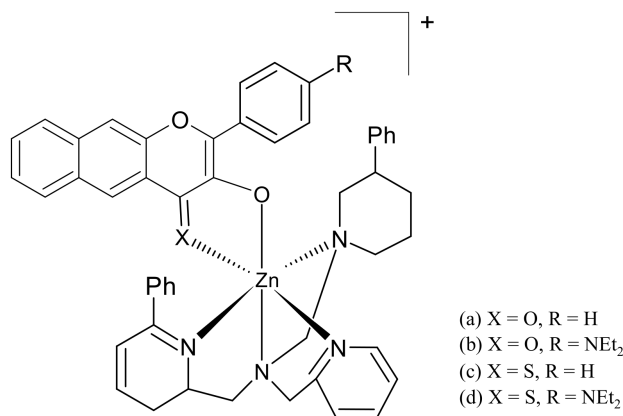


Figura 14: Estrutura do complexo de Zn desenvolvido por Berreau e colaboradores (a-d).¹⁰⁵

Por fim, Zobi e colaboradores descreveram uma série de fotoCORMs ativáveis por luz baseados em azobipiridinas substituídas, que liberam CO diretamente sob irradiação no infravermelho próximo (NIR) (compostos (a–e), Figura 15).⁸² Ao investigar diferentes derivados de azobipiridina, os autores relataram o ajuste do comprimento de onda de absorção máxima dos complexos por meio da modificação da conjugação π do ligante. Um ligante similar já havia sido reportado por Mascharak, com uma estratégia fundamentada em duas abordagens complementares: (a) estabilização do LUMO envolvido na transição MLCT por meio do aumento da conjugação em ligantes aromáticos bidentados; (b) presença de ligantes auxiliares do tipo σ -doador, com o objetivo de elevar a energia do orbital HOMO-2 (também envolvido na MLCT), aumentando a densidade eletrônica no centro metálico.⁸³

O grupo de Zobi sintetizou uma série de ligantes baseados em azobipiridina simétrica, visando reduzir a energia do orbital π^* por meio da introdução de uma segunda unidade de piridina. A presença de substituintes doadores ou retiradores de elétrons nos ligantes permitiu modular a absorção na banda MLCT. Ligantes pobres em elétrons favoreceram

a transferência eletrônica do metal para o ligante, promovendo a fotolabilização do CO. A avaliação dos complexos ((a-e), Figura 15) demonstrou que os compostos ((a), Figura 15) e ((b), Figura 15) são estáveis no escuro, enquanto ((c-e), Figura 15) sofrem decomposição espontânea. Sob irradiação no comprimento de onda de absorção máxima, todos os complexos apresentaram maior grau de fotodecomposição, sendo que o complexo ((e), Figura 15) também pôde ser ativado por luz NIR (810 nm). Cálculos de DFT corroboraram o deslocamento batocrômico da banda MLCT com a introdução de grupos retiradores de elétrons (de 625 a 695 nm). Embora a toxicidade desses compostos ainda precise ser mais bem investigada, os resultados representam um avanço promissor na direção da ativação de CORMs metálicos por luz NIR, com potencial aplicação em ambientes biológicos.⁸²

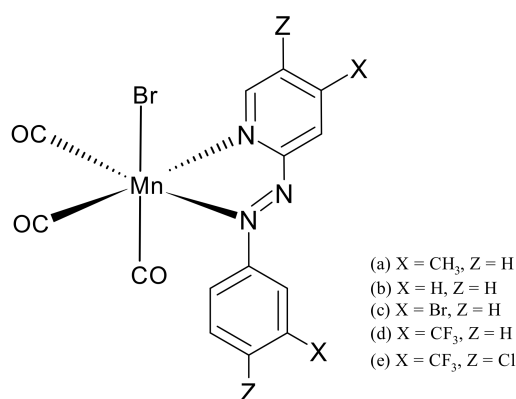


Figura 15: Estruturas dos complexos de azobipridina elaborados por Zobi.⁸²

Dessa forma, os fotoCORMs de metais *3d* se destacam como compostos promissores para aplicações biomédicas e tecnológicas, especialmente os complexos de Mn(I), devido à facilidade de síntese e à versatilidade dos ligantes utilizados. A estabilidade proporcionada por ligantes bidentados ou tridentados, como bipyridina e fenantrolina, permite investigar de forma sistemática como modificações estruturais influenciam a liberação de CO, considerando fatores como efeitos de conjugação, presença de grupos doadores, rigidez molecular e a formação de complexos binucleares com transferência eletrônica entre centros metálicos. Essas características tornam os fotoCORMs modelos ideais para o desenvolvimento de sistemas com maior controle e eficiência na liberação fotoinduzida de monóxido de carbono.

Estudos mais recentes seguem investigando sistemas com metais *3d*.¹⁰⁷⁻¹¹¹

2.4.1 DFT e TD-DFT em Casos Selecionados de FotoCORMs de Mn(I)

A Teoria do Funcional da Densidade (DFT) e sua extensão dependente do tempo (TD-DFT)^{16,17,112–118} têm se consolidado como ferramentas computacionais fundamentais para a compreensão e o desenvolvimento de fotoCORMs. Essas abordagens permitem investigar, com bom equilíbrio entre custo computacional e acurácia, propriedades estruturais, eletrônicas e espectroscópicas de complexos metálicos.

No contexto dos fotoCORMs de metais de transição, a DFT é amplamente empregada para a otimização da geometria dos complexos no estado fundamental, fornecendo informações detalhadas sobre a natureza das ligações metal–ligante, a análise dos orbitais moleculares e a distribuição da densidade eletrônica.¹⁶ Essas informações são essenciais para compreender a estabilidade do composto e sua reatividade sob irradiação. Por sua vez, a TD-DFT permite acessar os estados eletrônicos excitados, sendo empregada para a simulação de espectros UV-Vis e para a identificação das transições eletrônicas envolvidas na fotodissociação do CO, por exemplo.^{17,117} Dessa forma, torna-se possível correlacionar características dos ligantes — como extensão de conjugação, capacidade de doação eletrônica e rigidez estrutural — com o desempenho fotofísico do complexo, contribuindo para o planejamento racional de novos fotoCORMs com maior eficiência e seletividade.

A aplicação dessas metodologias é exemplificada no estudo conduzido por Mascharak e colaboradores,⁸³ que empregaram cálculos de DFT e TD-DFT em complexos organometálicos carbonílicos de Mn(I) (1–4), apresentados na Figura 16, com o propósito de investigar os efeitos dos ligantes e do substituinte nas transições eletrônicas do tipo HOMO→LUMO.

Inicialmente, os autores compararam os complexos (1) e (2), contendo, respectivamente, os ligantes bidentado pmtpm (iminometileno-N-(2'-metiltiofenil)-2-piridil) e tridentado qmtpm (iminometileno-N-(2'-metiltiofenil)-2-quinolinil), observando uma diminuição do *gap* energético entre os orbitais HOMO–2 e LUMO no composto (2). Esse fenômeno foi atribuído à maior conjugação eletrônica do ligante aromático qmtpm, somado ao efeito retirador de elétrons dos átomos de nitrogênio presentes no sistema, promovendo a estabilização do orbital LUMO e contribuindo para a redução da diferença

energética entre o HOMO–2 e o LUMO.

Ademais, o papel dos ligantes auxiliares e do substituinte revelou-se determinante. Ligantes fortemente σ -doadores, como Br^- , bem como a presença do substituinte $-\text{SCH}_3$ nos ligantes conjugados, elevam a energia do orbital HOMO–2. Como resultado, observa-se um deslocamento batocrômico na banda MLCT, evidenciado experimentalmente pelo aumento do comprimento de onda máximo de absorção de 500 nm (complexo 1) para 535 nm (complexo 2).

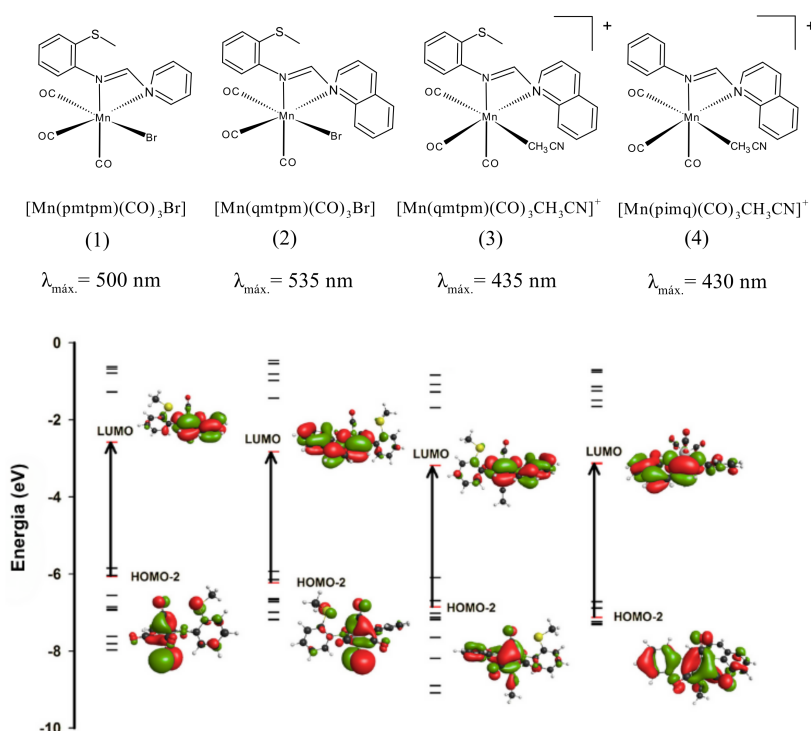


Figura 16: Orbitais moleculares e respectivos diagramas de energia para os complexos (1-4), destacando as transições associadas à banda de menor energia. (Adaptado)⁸³

Por sua vez, ligantes moderadamente π -aceptores, como CH_3CN , presentes nos complexos (3) e (4), promovem a redução da energia do HOMO–2, induzindo um deslocamento hipsocrômico (para o azul), com $\lambda_{\text{máx.}}$ de 435 nm para o complexo (3) e 430 nm para o complexo (4).

Em síntese, a escolha dos ligantes exerce papel fundamental na modulação das transições MLCT e na eficiência da liberação fotoinduzida de CO em complexos de Mn(I).

Esse papel modulador dos ligantes também foi abordado por Mansour e colaboradores,¹¹⁹ cuja caracterização espectroscópica dos complexos tricarbônicos de Mn(I) fotoa-

tiváveis (1–2), Figura 17, foi complementada por cálculos DFT e TD-DFT, com o intuito de investigar a influência da modificação dos ligantes sobre a posição da transição de menor energia, do tipo transferência de carga metal–ligante (MLCT). Para os cálculos, empregou-se o método TD-DFT/CAM-B3LYP/LANL2DZ/PCM(DMSO), sendo o funcional CAM-B3LYP, com correção de longo alcance, reconhecido por sua eficácia na predição de espectros com caráter de transferência de carga.¹²⁰

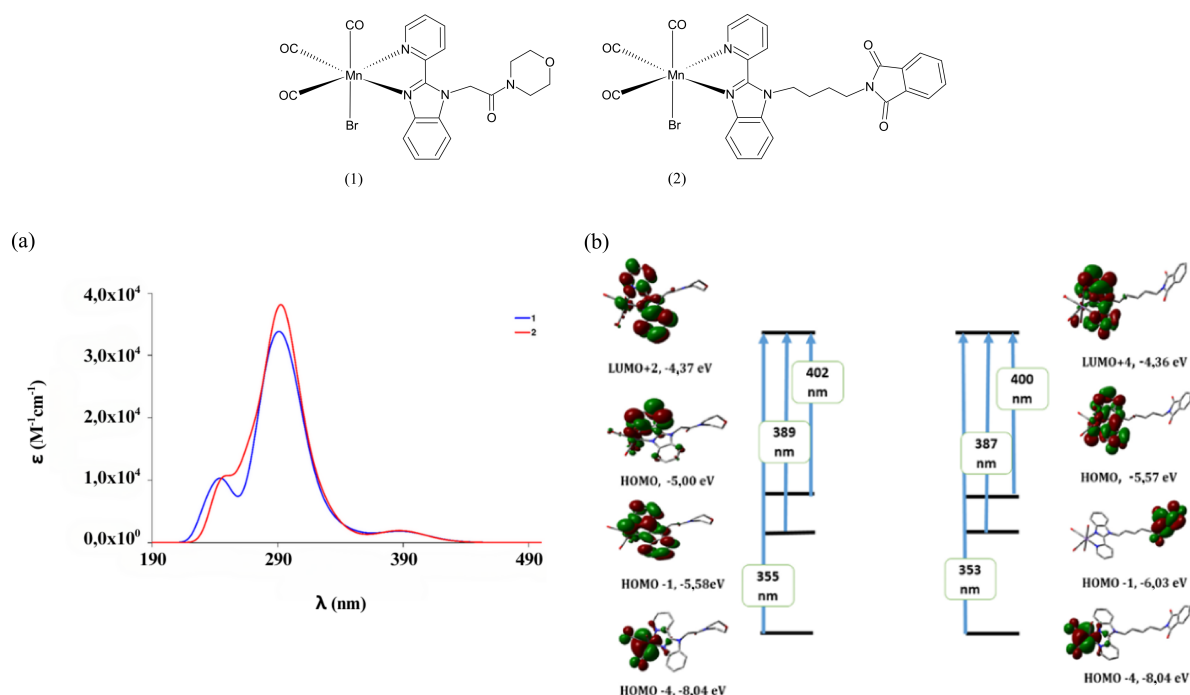


Figura 17: Espectros eletrônicos dos complexos (1) e (2) (a); Orbitais de fronteira e transições MLCT calculadas via TD-DFT/CAM-B3LYP/LANL2DZ/PCM(DMSO) (b). (Adaptado)¹¹⁹

Os espectros calculados para as moléculas (1) e (2) são apresentados na Figura 17(a). As transições eletrônicas em 396 e 401 nm, observadas experimentalmente em DMSO, mostraram-se comparáveis aos valores calculados de 402 nm para (1) e 400 nm para (2), atribuídas às transições HOMO→LUMO+2 e HOMO→LUMO+4, respectivamente. Conforme ilustrado na Figura 17(b), essas transições envolvem orbitais do estado fundamental com caráter $d(\text{Mn})/\pi(\text{piridil})$ e orbitais excitados do tipo π^* do ligante, caracterizando transições do tipo MLCT/ $\pi-\pi^*$.

Recentemente, Li e colaboradores¹²¹ empregaram cálculos de DFT e TD-DFT para in-

investigar como diferentes substituintes em uma série de complexos de Mn(I) (1–5), ilustrados na Figura 18, influenciam as bandas de transferência de carga (CT) e as propriedades de liberação de CO. As geometrias dos complexos foram otimizadas utilizando o funcional PBE1PBE. Para o átomo de manganês, empregou-se a base LANL2DZ, enquanto para os demais elementos utilizou-se a base 6-31G(d,p). As transições eletrônicas foram calculadas via TD-DFT, utilizando o funcional PBE1PBE, o conjunto de base TZVP, e considerando os efeitos do solvente (DMSO) por meio do modelo de solvatação COSMO.

As análises teóricas indicam que, nos complexos (1-5), Figura 18(a), o orbital HOMO–1 é composto principalmente pelos orbitais d do manganês e p do bromo, enquanto o LUMO apresenta caráter π^* proveniente da quinolina nos complexos (1-4), e caráter misto $\pi^*(\text{quinolina})/\pi^*(\text{NO}_2)/\pi^*(\text{fenil})$ no complexo (5). Isso sugere que a transição HOMO–1 \rightarrow LUMO, originada de $d(\text{Mn})/p(\text{Br}) \rightarrow \pi^*(\text{quinolina})$, é do tipo MLCT. Por outro lado, os orbitais HOMO dos complexos (1-3) apresentam contribuição significativa do anel fenólico, o que caracteriza a transição HOMO \rightarrow LUMO como do tipo ILCT (Transferência de Carga Intraligante). Assim, as transições eletrônicas desses complexos são de natureza mista (MLCT + ILCT), sendo o caráter ILCT mais pronunciado, o que segundo os autores explica a presença de bandas visíveis mais intensas observadas experimentalmente para os complexos (1-3).

Além disso, os *gaps* de energia calculados para as transições HOMO \rightarrow LUMO e HOMO–1 \rightarrow LUMO diminuem progressivamente de (1-3), Figura 18(a), em boa concordância com o deslocamento batocrômico observado nos espectros UV-Vis experimentais ((b), Figura 18) e teóricos ((c), Figura 18) desses complexos. Já os complexos (4) e (5) apresentam características eletrônicas distintas, com bandas visíveis predominantemente de caráter MLCT. De modo geral, os espectros teóricos obtidos para os complexos (1-3) mostraram excelente conformidade com os espectros experimentais reportados, enquanto pequenas discrepâncias foram observadas para os complexos (4) e (5).

A fotólise desses complexos em solução aeróbica promove a dissociação fotoinduzida de CO, seguida da oxidação do centro Mn(I) para Mn(II), confirmando seu potencial como sistemas ativáveis por luz para a liberação controlada de CO.

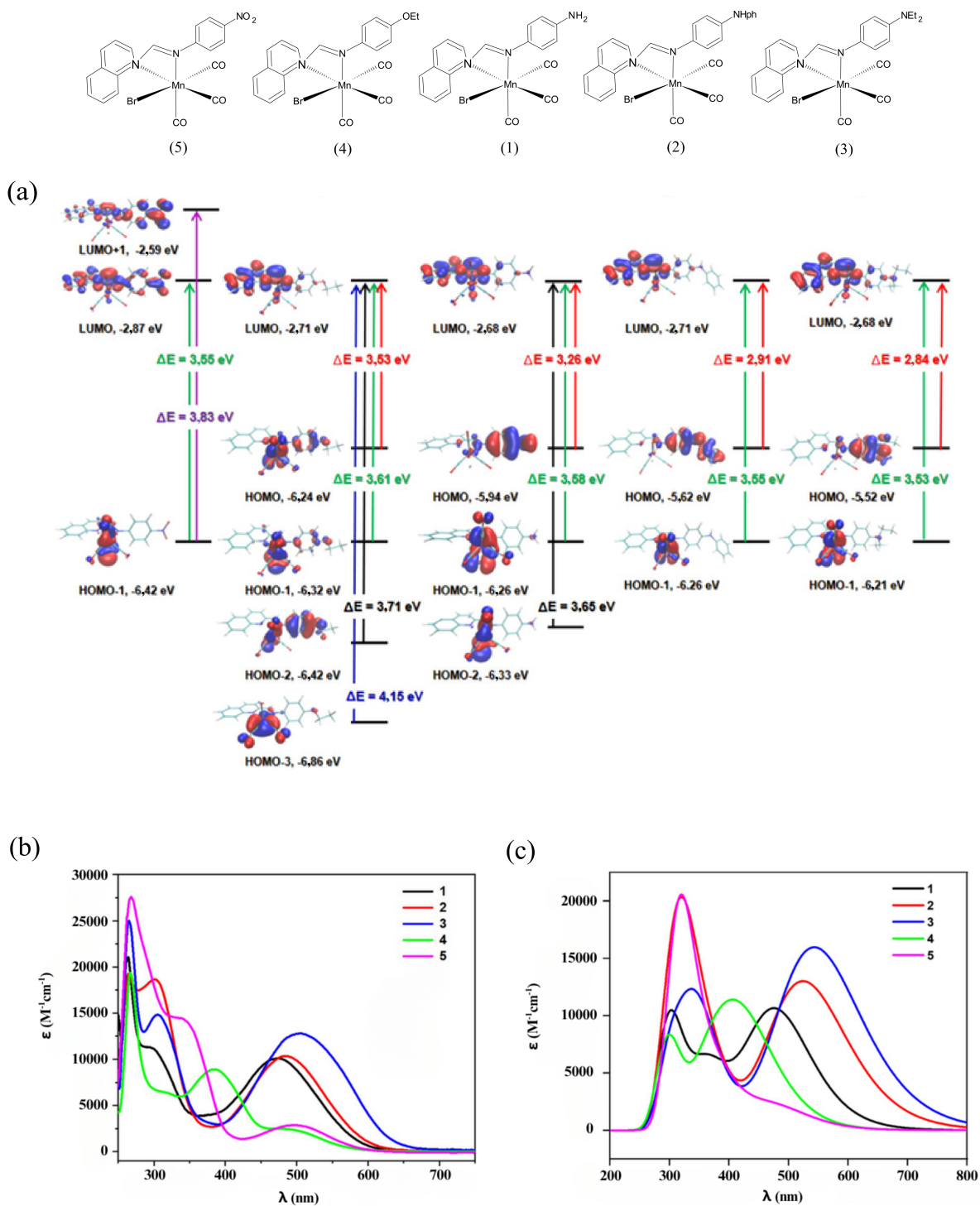


Figura 18: (a) Diagrama de energia calculado por DFT/PBE1PBE/LANL2DZ/COSMO (DMSO) para os complexos (1–5), mostrando os orbitais moleculares (MOs) envolvidos nas transições HOMO→LUMO. (b) Espectros de absorção UV-Vis experimentais e (c) simulados por TD-DFT/PBE1PBE/def2-TZVP/COSMO(DMSO) para os complexos (1–5). (Adaptado)¹²¹

3. Considerações Finais

O monóxido de carbono, tradicionalmente associado à toxicidade, vem sendo ressignificado como uma molécula de interesse terapêutico, desde que sua administração ocorra de maneira segura e controlada. Nesse contexto, as moléculas liberadoras de CO (CORMs), em especial aquelas ativadas por luz (fotoCORMs), representam uma alternativa promissora, pois permitem liberação localizada e sob demanda do gasotransmissor em tecidos-alvo. No entanto, limitações relacionadas à solubilidade, estabilidade e ativação por radiação de alta energia, como a luz UV, ainda impõem barreiras ao uso clínico amplo desses sistemas.

Os avanços mais recentes têm buscado superar esses obstáculos por meio do desenvolvimento de fotoCORMs ativáveis por luz na região do infravermelho próximo, mais compatíveis com aplicações biomédicas. Nesse cenário, complexos metálicos desempenham papel central, tanto pela capacidade de coordenação com o CO quanto pelas possibilidades de ajuste das propriedades eletrônicas e estruturais por modificação do ligante ou do centro metálico.

Adicionalmente, a modelagem teórica com métodos como DFT e TD-DFT tem-se mostrado fundamental para a compreensão dos mecanismos de liberação, da reatividade e das transições eletrônicas envolvidas. Tais abordagens computacionais auxiliam não apenas na interpretação de dados experimentais, mas também no planejamento de novas estruturas moleculares com maior eficiência e seletividade.

Dessa forma, este trabalho ressalta a importância da integração entre síntese, fotofísica, bioinorgânica e química computacional no avanço de sistemas terapêuticos à base de CO, contribuindo para o alicerce necessário ao desenvolvimento de novos fotoCORMs de metais de transição, especialmente daqueles que contenham íons metálicos mais abundantes.

Referências

- [1] R. Wang, *FASEB J.* **16**, 1792 (2002).
- [2] R. Wang, *Trends Biochem. Sci.* **39**, 227 (2014).
- [3] K. C. Chinta, V. Saini, J. N. Glasgow, J. H. Mazorodze, M. A. Rahman, D. Reddy, J. R. Lancaster Jr e A. J. Steyn, *Nitric oxide* **59**, 28 (2016).
- [4] R. Motterlini e L. E. Otterbein, *Nat. Rev. Drug Discov.* **9**, 728 (2010).
- [5] A. Halilovic, K. A. Patil, L. Bellner, G. Marrazzo, K. Castellano, G. Cullaro, M. W. Dunn e M. L. Schwartzman, *J. Cell. Physiol.* **226**, 1732 (2011).
- [6] R. Motterlini, A. Gonzales, R. Foresti, J. E. Clark, C. J. Green e R. M. Winslow, *Circ. Res.* **83**, 568 (1998).
- [7] L. E. Otterbein, *Antioxid. Redox Signal.* **4**, 309 (2002).
- [8] A. Nakao, D. J. Kaczorowski, R. Sugimoto, T. R. Billiar e K. R. McCurry, *J. clin. Biochem. Nutr.* **42**, 78 (2008).
- [9] H. Wang, Q. Cheng, L. Bao, M. Li, K. Chang e X. Yi, *Antioxidants* **12**, 1217 (2023).
- [10] Y. Cheng e J. Rong, *Curr. Pharm. Des.* **23**, 3884 (2017).
- [11] R. Motterlini e R. Foresti, *Antioxid. Redox Signal.* **20**, 1810 (2014).
- [12] J. J. Rose, L. Wang, Q. Xu, C. F. McTiernan, S. Shiva, J. Tejero e M. T. Gladwin, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **195**, 596 (2017).
- [13] J. Jimenez, I. Chakraborty, A. Dominguez, J. Martinez-Gonzalez, W. C. Sameera e P. K. Mascharak, *Inorg. Chem.* **57**, 1766 (2018).
- [14] M. N. Pinto e P. K. Mascharak, *J. Photochem. Photobiol. C* **42**, 100341 (2020).
- [15] R. D. Rimmer, H. Richter e P. C. Ford, *Inorg. Chem.* **49**, 1180 (2010).
- [16] N. H. Morgon e R. Custodio, *Quim. Nova* **18**, 44 (1995).

- [17] E. Gross e W. Kohn, Time-dependent density-functional theory, in *Adv. Quantum Chem.*, volume 21, pp. 255–291, Elsevier, 1990.
- [18] D. A. D. S. Inácio e B. A. Brandão, *Braz. J. Forensic. Sci. Med. Law Bioeth.* **5**, 314 (2016).
- [19] H. P. Kim, S. W. Ryter e A. M. Choi, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **46**, 411 (2006).
- [20] D. Stucki e W. Stahl, *Toxicol. Lett.* **333**, 251 (2020).
- [21] J. J. Rose, M. Nouraie, M. C. Gauthier, A. F. Pizon, M. I. Saul, M. P. Donahoe e M. T. Gladwin, *Crit. Care Med.* **46**, e649 (2018).
- [22] D. G. Levitt e M. D. Levitt, *Clin. Pharmacol. Adv. Appl.* , 37 (2015).
- [23] G. C. Brown, *FEBS Lett.* **369**, 136 (1995).
- [24] J. J. Rose, Q. Xu, L. Wang e M. T. Gladwin, Shining a light on carbon monoxide poisoning, 2015.
- [25] J. Haldane, *J. Physiol.* **18**, 430 (1895).
- [26] T. Sjöstrand, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **1**, 201 (1949).
- [27] R. Tenhunen, H. S. Marver e R. Schmid, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **61**, 748 (1968).
- [28] S. W. Ryter, J. Alam e A. M. Choi, *Physiol. Rev.* **86**, 583 (2006).
- [29] T. Matsui, M. Iwasaki, R. Sugiyama, M. Unno e M. Ikeda-Saito, *Inorg. Chem.* **49**, 3602 (2010).
- [30] C. C. Romão, W. A. Blättler, J. D. Seixas e G. J. Bernardes, *Chem. Soc. Rev.* **41**, 3571 (2012).
- [31] W. J. Wilkinson e P. J. Kemp, *J. Physiol.* **589**, 3055 (2011).
- [32] C. Taillé, J. El-Benna, S. Lanone, J. Boczkowski e R. Motterlini, *J. Biol. Chem.* **280**, 25350 (2005).

- [33] L. E. Otterbein, F. H. Bach, J. Alam, M. Soares, H. Tao Lu, M. Wysk, R. J. Davis, R. A. Flavell e A. M. Choi, *Nat. Med.* **6**, 422 (2000).
- [34] B. Brüne e V. Ullrich, *Mol. Pharmacol.* **32**, 497 (1987).
- [35] D. R. Hess, *Respir. Care* **62**, 1333 (2017).
- [36] R. Motterlini, B. E. Mann e R. Foresti, *Expert Opin. Investig. Drugs* **14**, 1305 (2005).
- [37] Y. Cheng e R. J. Levy, *Anesth. Analg.* **118**, 1284 (2014).
- [38] X. Wang, Y. Wang, S.-J. Lee, H. P. Kim, A. M. Choi e S. W. Ryter, *Med. Gas Res.* **1**, 1 (2011).
- [39] L. Rochette, Y. Cottin, M. Zeller e C. Vergely, *Pharmacol. Ther.* **137**, 133 (2013).
- [40] K. Nakahira e A. M. Choi, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* **309**, L1387 (2015).
- [41] S. Lee, S.-J. Lee, A. A. Coronata, L. E. Fredenburgh, S. W. Chung, M. A. Perrella, K. Nakahira, S. W. Ryter e A. M. Choi, *Antioxid. Redox Signal.* **20**, 432 (2014).
- [42] S.-J. Lee, S. W. Ryter, J.-F. Xu, K. Nakahira, H. P. Kim, A. M. Choi e Y. S. Kim, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **45**, 867 (2011).
- [43] A. Pamplona, A. Ferreira, J. Balla, V. Jeney, G. Balla, S. Epiphonio, Â. Chora, C. D. Rodrigues, I. P. Gregoire, M. Cunha-Rodrigues et al., *Nat. Med.* **13**, 703 (2007).
- [44] R. Motterlini, J. E. Clark, R. Foresti, P. Sarathchandra, B. E. Mann e C. J. Green, *Circ. Res.* **90**, e17 (2002).
- [45] B. S. Zuckerbraun, B. Y. Chin, B. Wegiel, T. R. Billiar, E. Czimadia, J. Rao, L. Shimoda, E. Ifedigbo, S. Kanno e L. E. Otterbein, *J. Exp. Med.* **203**, 2109 (2006).

- [46] T. Takahashi, K. Morita, R. Akagi e S. Sassa, *Antioxid. Redox Signal.* **6**, 867 (2004).
- [47] B. E. Mann e R. Motterlini, *Chem. Commun.* , 4197 (2007).
- [48] R. Alberto e R. Motterlini, *Dalton Trans.* , 1651 (2007).
- [49] G. Miessler, P. Fischer e D. Tarr, *Inorg. Chem., 5th ed.; Pearson: Boston* , 117 (2014).
- [50] M. Weller, M. T. Weller, T. Overton, J. Rourke e F. Armstrong, *Inorganic chemistry*, Oxford University Press, USA, 2014.
- [51] U. Schatzschneider, *Br. J. Pharmacol.* **172**, 1638 (2015).
- [52] C. Elschenbroich, *Organometallics*, John Wiley & Sons, 2006.
- [53] K. H. Thompson e C. Orvig, *Science* **300**, 936 (2003).
- [54] K. Schmidt, M. Jung, R. Keilitz, B. Schnurr e R. Gust, *Inorg. Chim. Acta* **306**, 6 (2000).
- [55] I. Ott, K. Schmidt, B. Kircher, P. Schumacher, T. Wiglenda e R. Gust, *J. Med. Chem.* **48**, 622 (2005).
- [56] S. D. Schimler, D. J. Hall e S. L. Debbert, *J. Inorg. Biochem.* **119**, 28 (2013).
- [57] L. Messori, G. Marcon, P. Orioli, M. Fontani, P. Zanello, A. Bergamo, G. Sava e P. Mura, *J. Inorg. Biochem.* **95**, 37 (2003).
- [58] F. M. Albertí, J. J. Fiol, A. García-Raso, M. Torres, A. Terrón, M. Barceló-Oliver, M. J. Prieto, V. Moreno e E. Molins, *Polyhedron* **29**, 34 (2010).
- [59] R. Motterlini, B. E. Mann, T. R. Johnson, J. E. Clark, R. Foresti e C. J. Green, *Curr. Pharm. Des.* **9**, 2525 (2003).
- [60] F. Zobi, A. Degonda, M. C. Schaub e A. Y. Bogdanova, *Inorg. Chem.* **49**, 7313 (2010).

- [61] K. Severin, R. Bergs e W. Beck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **37**, 1634 (1998).
- [62] N. C. Burton e T. R. Guilarte, *Environ. Health Perspect.* **117**, 325 (2009).
- [63] M. Liu, Z. J. Lim, Y. Y. Gwee, A. Levina e P. A. Lay, *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**, 1661 (2010).
- [64] B. D. Chatterjee, A. Mitra e G. De, *Platinum Met. Rev.* **50**, 2 (2006).
- [65] J. E. Clark, P. Naughton, S. Shurey, C. J. Green, T. R. Johnson, B. E. Mann, R. Foresti e R. Motterlini, *Circ. Res.* **93**, e2 (2003).
- [66] R. Kretschmer, G. Gessner, H. Görls, S. H. Heinemann e M. Westerhausen, *J. Inorg. Biochem.* **105**, 6 (2011).
- [67] P. S. Atwal e F. Scaglia, *Mol. Genet. Metab.* **117**, 1 (2016).
- [68] J. R. Turnlund, *Met. Ions Biol. Syst.* **39**, 727 (2002).
- [69] J. A. Novotny e J. R. Turnlund, *J. Nutr.* **137**, 37 (2007).
- [70] A. L. Amorim et al., *Tese* (2020).
- [71] J. A. Howell e P. M. Burkinshaw, *Chem. Rev.* **83**, 557 (1983).
- [72] L. Hewison, S. H. Crook, B. E. Mann, A. J. Meijer, H. Adams, P. Sawle e R. A. Motterlini, *Organometallics* **31**, 5823 (2012).
- [73] S. Romanski, B. Kraus, U. Schatzschneider, J.-M. Neudörfl, S. Amslinger e H.-G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **50**, 2392 (2011).
- [74] U. Schatzschneider, *Inorg. Chim. Acta* **374**, 19 (2011).
- [75] R. Weissleder, *Nat. Biotechnol.* **19**, 316 (2001).
- [76] C. Long, *Photophys. Organomet.* , 159 (2009).
- [77] E. Baerends e A. Rosa, *Coord. Chem. Rev.* **177**, 97 (1998).

- [78] I. Chakraborty, J. Jimenez, W. Sameera, M. Kato e P. K. Mascharak, *Inorg. Chem.* **56**, 2863 (2017).
- [79] J. Niesel, A. Pinto, H. W. P. N'Dongo, K. Merz, I. Ott, R. Gust e U. Schatzschneider, *Chem. Commun.* , 1798 (2008).
- [80] P. Rudolf, F. Kanal, J. Knorr, C. Nagel, J. Niesel, T. Brixner, U. Schatzschneider e P. Nuernberger, *J. Phys. Chem. Lett.* **4**, 596 (2013).
- [81] E. Kottelat e F. Zobi, *Inorganics* **5**, 24 (2017).
- [82] E. Kottelat, A. Ruggi e F. Zobi, *Dalton Trans.* **45**, 6920 (2016).
- [83] I. Chakraborty, S. J. Carrington e P. K. Mascharak, *Accounts Chem. Res.* **47**, 2603 (2014).
- [84] O. Chapman, P. Wojtkowski, W. Adam, O. Rodriguez e R. Rucktäschel, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 1365 (1972).
- [85] G. Kuzmanich e M. A. Garcia-Garibay, *J. Phys. Org. Chem.* **24**, 883 (2011).
- [86] A. Poloukhine e V. V. Popik, *J. Phys. Chem. A* **110**, 1749 (2006).
- [87] A. Poloukhine e V. V. Popik, *J. Org. Chem.* **68**, 7833 (2003).
- [88] A. A. Poloukhine, N. E. Mbua, M. A. Wolfert, G.-J. Boons e V. V. Popik, *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 15769 (2009).
- [89] G. Kuzmanich, M. N. Gard e M. A. Garcia-Garibay, *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 11606 (2009).
- [90] H.-M. Berends e P. Kurz, *Inorg. Chim. Acta* **380**, 141 (2012).
- [91] E. Üstün, M. C. Ayvaz, M. S. Çelebi, G. Aşçı, S. Demir e İ. Özdemir, *Inorg. Chim. Acta* **450**, 182 (2016).
- [92] E. Üstün, A. Özgür, K. A. Coşkun, S. Demir, İ. Özdemir e Y. Tutar, *J. Coord. Chem.* **69**, 3384 (2016).

- [93] H. T. Poh, B. T. Sim, T. S. Chwee, W. K. Leong e W. Y. Fan, *Organometallics* **33**, 959 (2014).
- [94] M. A. Gonzalez, M. A. Yim, S. Cheng, A. Moyes, A. J. Hobbs e P. K. Mascharak, *Inorg. Chem.* **51**, 601 (2012).
- [95] M. A. Gonzalez, S. J. Carrington, N. L. Fry, J. L. Martinez e P. K. Mascharak, *Inorg. Chem.* **51**, 11930 (2012).
- [96] I. Chakraborty, S. J. Carrington e P. K. Mascharak, *ChemMedChem* **9**, 1266 (2014).
- [97] J. Jimenez, I. Chakraborty, S. J. Carrington e P. K. Mascharak, *Dalton Trans.* **45**, 13204 (2016).
- [98] A. Vlček Jr, I. R. Farrell, D. J. Liard, P. Matousek, M. Towrie, A. W. Parker, D. C. Grills e M. W. George, *Dalton Trans.* , 701 (2002).
- [99] J. Jimenez, I. Chakraborty e P. K. Mascharak, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 5021 (2015).
- [100] H. Pfeiffer, A. Rojas, J. Niesel e U. Schatzschneider, *Dalton Trans.* , 4292 (2009).
- [101] G. Santoro, R. Beltrami, E. Kottelat, O. Blacque, A. Y. Bogdanova e F. Zobi, *Dalton Trans.* **45**, 1504 (2016).
- [102] O. Vondálová Blanářová, I. Jelínková, Á. Szöör, B. Skender, K. Souček, V. Horváth, A. Vaculová, L. Anděra, P. Sova, J. Szöllösi et al., *Carcinogenesis* **32**, 42 (2011).
- [103] V. Horváth, O. Blanářová, L. Švihálková-Šindlerová, K. Souček, J. Hofmanová, P. Sova, A. Kroutil, P. Fedoročko e A. Kozubík, *Gynecol. Oncol.* **102**, 32 (2006).
- [104] V. Yempally, S. J. Kyran, R. K. Raju, W. Y. Fan, E. N. Brothers, D. J. Darensbourg e A. A. Bengali, *Inorg. Chem.* **53**, 4081 (2014).
- [105] S. N. Anderson, M. T. Larson e L. M. Berreau, *Dalton Trans.* **45**, 14570 (2016).
- [106] S. N. Anderson, J. M. Richards, H. J. Esquer, A. D. Benninghoff, A. M. Arif e L. M. Berreau, *ChemistryOpen* **4**, 590 (2015).

- [107] A. M. Mansour, K. Radacki, R. M. Khaled, M. H. Soliman e N. T. Abdel-Ghani, *J. Biol. Inorg. Chem.* **26**, 135 (2021).
- [108] R. M. Khaled, D. A. Habashy, A. Y. Ahmed, O. S. Ismael, S. S. Ibrahim, M. Abdelfatah, K. Radacki e A. M. Mansour, *Polyhedron* **225**, 116048 (2022).
- [109] Y. Zhou, Y. Sun, K. Yi, Z. Wang, Y. Liu e C. He, *Inorg. Chem. Front.* **9**, 5941 (2022).
- [110] A. M. Mansour, R. M. Khaled, K. Radacki, Z. Younes, M. Gamal, B. Guirguis, G. A. Mostafa, E. A. Ali e O. R. Shehab, *Dalton Trans.* **52**, 10286 (2023).
- [111] R. P. Monteiro, I. B. Calhau, A. C. Gomes, R. F. Mendes, F. A. Almeida Paz, A. D. Lopes, J. P. Da Silva, C. C. Romao, I. S. Goncalves e M. Pillinger, *Organometallics* **44**, 824 (2025).
- [112] H. Badran, K. M. Eid, H. Al-Nadary e H. Ammar, *Comput. Theor. Chem.* **1226**, 114215 (2023).
- [113] S. Mai e L. González, *Angew. Chem. Int. Ed.* **59**, 16832 (2020).
- [114] C. Garino e L. Salassa, *Philos. Trans. R. Soc. A* **371**, 20120134 (2013).
- [115] J. M. Herbert, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **26**, 3755 (2024).
- [116] J. P. Zobel e L. González, *JACS Au* **1**, 1116 (2021).
- [117] M. A. Marques e E. K. Gross, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **55**, 427 (2004).
- [118] M. E. Casida e M. Huix-Rotllant, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **63**, 287 (2012).
- [119] A. M. Mansour e M. S. Ragab, *Appl. Organomet. Chem.* **33**, e4944 (2019).
- [120] Z.-L. Cai, M. J. Crossley, J. R. Reimers, R. Kobayashi e R. D. Amos, *J. Phys. Chem. B* **110**, 15624 (2006).
- [121] Z. Li, M. Ma, Z. Xiao, X. Jiang, X. Xu, H. Wang, P. C. Ford e X. Liu, *Appl. Organomet. Chem.* **39**, e7959 (2025).