

6

Conclusões

6.1

Complexos de cobre

6.1.1

Complexo binário de cobre com fosfocreatina

Os dados descritos neste trabalho mostraram que as reações realizadas entre o cobre e a fosfocreatina levaram a obtenção de um complexo na proporção 1:1 metal/ligante. Os resultados da análise elementar mostram que há uma molécula de água presente na molécula de ambos os complexos. A análise termogravimétrica mostra que esta molécula não é uma água de hidratação e que ela está coordenada ao íon cobre.

A análise dos resultados espectrais, juntamente com os resultados dos cálculos mecânicos quânticos DFT:B3LYP/6-311G foram úteis para determinar a estrutura geométrica do complexo CuPCr, que apresentou-se como quadrática plana e também para a descrição do grau de acoplamento das coordenadas internas dos estiramentos Cu-O e Cu-N e suas coordenadas de "bending" associadas com a estrutura da moléculas na composição do modos normais pertencentes a região de baixa energia do espectro.

Estudos anteriores realizados em solução envolvendo a PCr, vários aminoácidos e o íon cobre (II) (72) e estudos envolvendo a PCr, as poliaminas En e Tn e o íon cobre (73), mostraram que a fosfocreatina se coordena de forma bidentada em ambos os casos e um dos átomos que se coordenam ao íon metálico é o nitrogênio do grupo guanidino. Entretanto, os resultados não são conclusivos com relação ao segundo grupo que se coordena, ou seja qual oxigênio da molécula de PCr se coordena ao íon cobre, se é o átomo de oxigênio do grupo fosfato ou o átomo de oxigênio do grupo carboxilato.

Os dados experimentais e os resultados dos cálculos obtidos neste trabalho, para o complexo CuPCr, mostraram que a molécula de PCr se coordena ao íon cobre através dos dois átomos de oxigênio, ou seja pelo grupo fosfato e pelo grupo carboxilato, além do átomo de nitrogênio do grupo guanidino. A partir da análise dos resultados experimentais pode-se concluir que a fosfo-

creatina, no estado sólido, age como um ligante tridentado, e não bidentado, como se apresentou nos estudos realizados em solução aquosa. Os resultados mostraram também que a quarta posição na esfera de coordenação é ocupada por uma molécula de água. Pode-se sugerir que a fosfocreatina apresenta comportamento diferenciado em solução aquosa e no estado sólido. Esta conclusão foi confirmada com a tentativa de síntese de complexos ternários de cobre com a fosfocreatina e as poliaminas. Todos os resultados experimentais indicaram que o complexo ternário não havia sido obtido e que houve a formação de um complexo binário, possivelmente com a mesma estrutura. Os resultados de EPR confirmaram que o complexo formado na tentativa de síntese do complexo ternário é o complexo com a fosfocreatina coordenada ao cobre(II) agindo como um ligante tridentado. Este resultado indica uma tendência do comportamento da fosfocreatina, de agir como ligante tridentado, e indica também que possivelmente, a fosfocreatina se coordene antes da poliamina, o que impede a posterior ligação da amina ao íon metálico, devido ao impedimento estérico.

Mecanismos de muitos processos envolvendo a molécula de fosfocreatina e os íons metálicos ainda não foram esclarecidos. Portanto, o estudo destes sistemas pode ser útil para entender o comportamento da fosfocreatina nos organismos vivos.

6.1.2

Complexos ternários de cobre com ATP e as poliaminas

Os dados descritos neste trabalho mostram que as reações entre as poliaminas etilenodiamina, 1,3-diaminopropano, espermidina e espermina, o íon cobre(II) e o ATP levaram a formação de 4 complexos na proporção 1:1:1 metal ligante. Os resultados indicam que todas as poliaminas se coordenam ao íon metálico através de dois nitrogênios da amina e o ATP se coordena ao íon metálico através de dois átomos de oxigênio da cadeia dos fosfatos. Além do fato de que um grupamento amino na amina espermidina e dois grupamentos amino na amina espermina permanecem livres após a formação dos complexos.

Estudos realizados com a molécula do ATP mostram que a atividade catalítica para a hidrólise do ATP em casos de complexos ternários, é menor, e ocorre na seguinte ordem: $\text{Cu-ATP} > \text{ATP} > \text{Ligante-Cu-ATP}$ (46). A partir destas observações pode-se sugerir que a presença de um segundo ligante pode desempenhar um papel fundamental que afeta a estabilidade do ATP com relação a desfosforilação. Se o segundo ligante coordenado ao íon cobre apresentar grupamentos livres e protonados, como é o caso das poliaminas biológicas espermidina e espermina, que podem interagir com o grupamento fosfato através das ligações de hidrogênio, o ligante poderá manter a estabilidade

da molécula do ATP e evitar a desfosforilação, mesmo na presença do metal.

Os resultados obtidos através da análise elementar sugerem que existe a presença de moléculas de água na estrutura dos complexos. Os resultados obtidos com a análise termogravimétrica, confirmam a presença das moléculas de água e indicam que elas são águas de hidratação e não se encontram coordenadas ao íon metálico, pois elas são perdidas pelos complexos, durante a termogravimetria, em uma temperatura relativamente baixa. Este resultado mostrou, portanto, que além dos dois nitrogênios das aminas coordenadas ao íon cobre (II), os átomos de oxigênios que se encontram coordenados, conforme foi indicado pelos resultados de EPR, são provenientes dos fosfatos.

Resultados de estudos já realizados com o ATP não deixam claro quais grupamentos fosfato se coordenam ao íon metálico (31). Estudos realizados em solução aquosa (5) sugerem que os oxigênios que se coordenam são os oxigênios provenientes do grupamentos fosfato α e β . Esta observação indica que o fosfato γ permaneceria livre e no caso de um complexo binário de Cu(II) e ATP, o fato deste fosfato não estar coordenado facilitaria a hidrólise deste fosfato e consequentemente, ocorreria a desfosforilação formando $ADP + Pi$.

No caso da formação de um complexo ternário com o fosfato γ livre, ele poderia interagir com grupamentos protonados provenientes do outro ligante, o que dificultaria a desfosforilação e aumentaria a estabilidade do ATP. Os resultados encontrados neste trabalho, com a análise do espectro de infravermelho para o complexos ternários, sugerem que os oxigênios que se coordenam ao íon cobre (II) são, tal qual indicados pelos estudos em solução, os oxigênios dos fosfatos α e β . Este resultado está de acordo com o fato de que os complexos ternários são mais estáveis, com relação a desfosforilação do que os complexos binários de cobre(II) e ATP.

Os resultados dos estudos realizados em solução (5), envolvendo as poli-aminas o cobre(II) e o ATP mostram que as aminas espermina e espermidina apresentam o grupamento amino não coordenado protonado, no pH fisiológico, o que possibilita a interação entre este grupamento e o fosfato γ e causaria o efeito estabilizante no ATP, impedindo a desfosforilação.

É interessante ressaltar que apesar das aminas En e Tn não apresentarem grupamento NH_3^+ livres para interagir com o fosfato γ , os complexos sintetizados foram obtidos em pH 6,0 e a desfosforilação que ocorre em meio biológico ocorre em pH 7,0.

6.1.3

Complexos binários de cobre com as poliaminas

Neste trabalho foram usados cinco cloridratos de poliaminas para a síntese de cinco complexos resultantes das interações entre as aminas protonadas e espécies aniônicas $[CuCl_4]^{2-}$ formando estrutura poliméricas entre as aminas e o tetraclorocuprato(II). A intenção era obter informações a respeito do comportamento das poliaminas espermina e espermidina em comparação com complexos já sintetizados e mostrados na literatura com as aminas Tn (53) e Put (100), que são diaminas.

Conforme citado anteriormente, dependendo do tamanho que o cátion apresente como contraíon dos halogenocupratos, os complexos formados apresentam estruturas que variam de quadrática plana, com possibilidade de coordenação do tipo $4 + 2$ segundo o eixo z, quando o cátion é pequeno, até estruturas tetraédricas distorcidas, quando o cátion é grande (52, 53). Neste trabalho todos os complexos formados apresentaram a estrutura quadrática plana, com a coordenação do tipo $4 + 2$ no eixo z, apesar da variação no tamanho da cadeia das poliaminas. Acreditamos que este comportamento possa ser atribuído ao fato de que, apesar do tamanho da cadeia aumentar e fazer com que o cátion fique cada vez maior, o fato das aminas se coordenarem em ponte, com uma conformação estendida, aumenta o tamanho da amina no sentido do eixo de coordenação x, o que não impede que as interações ocorram segundo o eixo z, ou seja o "volume" do cátion não é grande o suficiente para impedir outras interações.

Os resultados deste trabalho mostraram que os ânions $[CuCl_4]^{2-}$ são ligados aos grupamentos amino primários (terminais) das poliaminas protonadas, através de ligações de hidrogênio, tal qual já fora reportado na literatura para os complexos com as diaminas lineares Tn e Put e o íon tetraclorocuprato (53, 100). Portanto, apesar das diferentes possibilidades de interações devido a presença dos nitrogênios secundários presentes na triamina espermidina e na tetraamina espermina, elas apresentam o mesmo comportamento das diaminas previamente estudadas e que só foram sintetizadas novamente para comparação dos resultados. As caracterizações no estado sólido, mostraram que os complexos com as diaminas sintetizadas neste trabalho apresentaram a mesma estrutura mostrada nos trabalhos anteriores. Estes resultados estão de acordo com o fato de que o modo de interação em ponte das diaminas protonadas é atribuído a necessidade dos dois nitrogênios protonados se posicionarem o mais longe possível um do outro com o objetivo de minimizar as repulsões entre as cargas positivas das poliaminas (2).

Os resultados apresentados com UV-Vis em solução mostraram que os

complexos formados no estado sólido, em todos os casos, desfazem a esfera de coordenação em solução aquosa.

Os resultados experimentais indicam a fórmula $[CuCl_4][H_2Pa]$ para os três complexos obtidos com as diaminas, e com as fórmulas $[CuCl_4][H_2Spd].HCl$ para o complexo CuSpd e $[CuCl_4][H_2Spm].2HCl$ para o complexo CuSpm, ou seja, para os cinco complexos aqui apresentados, as aminas se encontram na forma totalmente protonada e as estruturas dos complexos são, de maneira geral, muito similares.

6.2

Complexos de cobalto

6.2.1

Complexos de binários de cobalto com as poliaminas

Cinco complexos de cobalto(II) com os cloridratos das poliaminas foram sintetizados e caracterizados neste trabalho. Os complexos com as diaminas En e Tn já foram reportados na literatura e foram novamente sintetizados para comparação dos resultados. Tal como mostrado pelos resultados da difração de raio X o complexo entre a poliamina putrescina e o íon cobalto apresentou uma estrutura diferente dos demais complexos sintetizados.

Os resultados experimentais mostram que os complexos de cobalto com as aminas En e Tn apresentaram a fórmula $[CoCl_4][H_2Pa]$ e com as aminas Spd e Spm apresentaram as fórmulas $[CoCl_4][H_2Spd].HCl$ para o complexo CoSpd e $[CoCl_4][H_2Spm].2HCl$ para o complexo CoSpm, com as aminas interagindo em ponte. Tal como já mostrado para os complexos de cobre(II), as poliaminas interagem com a espécie $[CoCl_4]^{2-}$ através de ligações de hidrogênio das aminas primárias que se mantêm protonadas após a formação do complexo. Todos os complexos, diferentemente dos complexos de cobre, apresentam estruturas tetraédricas como as já encontradas na literatura (101, 102)

O complexo CoPut apresentou a estrutura diferente dos demais complexos. O complexo apresenta quatro moléculas de água coordenadas ao íon Co(II) e dois átomos de cloro coordenados em posição trans, formando uma estrutura neutra, que interage com a poliamina putrescina, também neutra, pois se encontra protonada e com os íons cloretos presentes como contraíons. Este resultado encontrado com a difração de raio X, fora antes apontado pela análise elementar, pois mostrou nos resultados a presença de água. A análise termogravimétrica confirmou a presença de água e mostrou que não se tratava de água de hidratação, pois devido a temperatura de saída das moléculas de água, elas deveriam estar coordenadas ao íon metálico. Os resultados da análise

termogravimétrica dos demais complexos não mostraram água de coordenação na estrutura dos complexos.

Apesar das diferenças na estrutura dos complexos de cobalto(II) no estado sólido, quando em solução aquosa os UV-Vis mostram que todos os cinco complexos apresentam o mesmo comportamento: a esfera de coordenação é desfeita em meio aquoso, uma vez que o espectro dos complexos se apresentam iguais ao espectro do sal de cobalto que foi usado como material de partida.

6.3

Complexos de cádmio

6.3.1

Complexos de binários de cádmio com as poliaminas

Neste trabalho foi feita a síntese de cinco complexos resultantes das interações entre as aminas protonadas e espécies aniônicas do tipo $[CdCl_4]^{2-}$ formando estrutura poliméricas entre as aminas e o tetraclorocadmato(II). Os resultados experimentais indicam a fórmula $[CdCl_4][H_2Pa]$ para os três complexos obtidos com as diaminas, tal como já reportado anteriormente e com as fórmulas $[CdCl_4][H_2Spd].HCl$ para o complexo CdSpd e $[CdCl_4][H_2Spm].2HCl$ para o complexo CdSpm, ou seja, a estrutura dos cinco complexos são muito similares.

Os resultados apresentados nesta etapa do trabalho mostraram-se similares ao já encontrados com os íons cobre(II) e cobalto(II) com relação a estrutura dos complexos. A estrutura dos cinco complexos apresentou os ânions $[CdCl_4]^{2-}$ ligados aos grupamentos amino primários (terminais) das poliaminas protonadas através de ligações de hidrogênio. Sendo que, novamente, as aminas espermina e espermidina interagem usando os nitrogênios primários e não os nitrogênios secundários presentes em sua estrutura, além do fato de que os complexos de cádmio apresentaram o mesmo comportamento dos complexos de cobre, os ânions apresentaram a geometria quadrática plana com a coordenação do tipo $4 + 2$.

Diferentemente dos complexos de cobalto e cobre os complexos de cádmio apresentaram interações quando estudados por UV em solução aquosa. Estudos de UV mostram que a interação do metal com o ligante, em caso de coordenação de poliaminas macrocíclicas aos íons Cd(II)(91) e Zn(II)(93), faz com que o valor de ϵ seja aumentado, como ocorreu em todos os complexos de cádmio. Os resultados mostraram que os complexos formados no estado sólido, em todos os casos, não desfazem completamente a esfera de coordenação em solução aquosa.

Estes resultados foram confirmados pelos estudos de RMN, que mostrou também que em solução aquosa as poliaminas interagem com as espécies aniônicas utilizando as aminas primárias, ou seja mantêm sua conformação estendida também em solução aquosa e não somente no estado sólido.

6.4

Considerações finais

Os resultados mostram que as poliaminas de maneira geral interagem da mesma forma com os diferentes íons. No meio fisiológico elas encontram-se protonadas, portanto acredita-se que elas desempenhem suas funções bioquímicas protonadas, o que faz com que o estudo das interações seja importante para o esclarecimento dos diferentes mecanismos dos quais elas participam.

Os resultados encontrados para os tetraclorometalatos, mostraram que as poliaminas interagem preferencialmente na forma estendida, em ponte, unindo grupos negativamente carregados. Outra observação que pode ser feita é que por elas não serem bioligantes volumosos permitem outras interações entre os bioligantes, o que estabiliza os complexos formados.

Um exemplo da importância deste resultado é que estudos mostram que o formato e o tamanho do contraíon determinam os aspectos cinéticos e termodinâmicos das mudanças conformacionais para estruturas mais compactas do DNA e do RNA. Trabalhos experimentais e teóricos sobre a associação não covalente da dupla fita do DNA com as poliaminas sugerem que o tamanho do contraíon pode influenciar as interações eletrostáticas com os ácidos nucleicos pois contraíons com um grande raio iônico não conseguem aproximar as duplas fitas do DNA tão bem quanto os cátions pequenos (20).

A formação de um complexo de natureza neutra, como o complexo de cobalto, também se mostrou um resultado interessante, pois aponta a versatilidade das poliaminas, que mesmo se as cargas das aminas protonadas, forem neutralizadas, elas ainda podem interagir com outras espécies neutras.

Os resultados mostraram também que as poliaminas, na presença de metais e em condições que desprotonem seus nitrogênios, podem se complexar. Os grupamentos livres (não complexados) e protonados das poliaminas, podem ainda interagir com bioligantes que apresentem grupamentos negativamente carregados. Portanto, o metal não interfere totalmente nas interações. Entretanto, a presença do metal pode interferir nas funções biológicas das poliaminas, uma vez que a complexação muda suas características estruturais e muda o modo pelo qual elas irão interagir com os diferentes bioligantes.